

XXXV Curso de

Actualización en **Pediatría**

"Saberes y argumentos compartidos"

Realizado por residentes y docentes del departamento de Pediatría



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

XXXV Curso de
Actualización en **Pediatría**
"Saberes y argumentos compartidos"



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

© Universidad de Antioquia
Edición N° 35: febrero de 2019/Medellín
Periodicidad anual

Departamento de Pediatría y Puericultura,
Universidad de Antioquia
PBX: 2192480
Correo electrónico: pediatriamedicina@udea.edu.co

Centro de Extensión, Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia.
PBX: 2196940-2196947

Edición:

Joan Camilo Piedrahita Mejía

Diseño y diagramación:

Sandra De Bedout R.
Publicaciones VID, obra de la Congregación Mariana

Hecho en Colombia / Made in Colombia

Prohibida su reproducción sin la autorización
de la Universidad de Antioquia

El contenido de la obra corresponde al derecho de ex-
presión de los autores y no compromete el pensamiento
institucional de la Universidad de Antioquia.

ISSN. En Trámite

Año tras año, el compromiso de los residentes de pediatría de la Universidad de Antioquia con el proceso de formación en educación médica continuada ha aunado todos nuestros esfuerzos en ofrecerles a ustedes, nuestros lectores y asistentes, un producto académico refinado y, de la mejor calidad, para fortalecer los conocimientos más pertinentes en la práctica diaria de la medicina.

Nuestro curso, ha tenido como tradición generar una reflexión año tras año, que complementa nuestro interés académico y, desde la parte del deber ser, el ontos. Este año como grupo, nos llamó la atención la problemática que se vive con el cierre de los servicios pediátricos y las unidades materno-infantiles de baja, mediana y alta complejidad en nuestro país y el departamento. Encontrar cifras y datos tales como: la reducción de camas obstétricas a mayo de 2018 en Antioquia de 1.049 a 913 en los últimos seis años, según datos del Registro Especial de Prestadores de Salud del Ministerio de Salud (REPS), indignan. En pediatría, para el 2014 se habían cerrado servicios con 70 camas hospitalarias, de 2016 a mayo de 2018 en Antioquia pasaron de 1.249 camas de hospitalización general a 1.208, sin hablar de la reducción en las camas del servicio neonatal.

Nos surge esta pregunta; ¿será que es verdad que recuperar al adulto que está en capacidad de producir es más prioritario que el paciente pediátrico que no factura? Con seguridad nadie quisiera responder este interrogante, pero no tiene sentido decir que los niños son uno de los activos más valiosos que tiene un país, cuando económicamente asegurarles una atención adecuada, es tan barata que invertir en su atención es un riesgo financiero; sea para el sector privado como para el estamento público. Les dejamos esta reflexión y, esperamos aportar desde la academia para este argumento.

Edison Aristizábal Serna
Jefe de residentes de Pediatría

URGENCIAS

Anafilaxia en pediatría	10
Anemia de células falciformes	17
Urgencias oncológicas en pediatría	23
Falla hepática aguda	38
Cetoacidosis diabética	51
Desnutrición aguda primaria	60
Meningitis viral y bacteriana en pediatría	73

HOSPITALIZACIÓN

Enfoque imagenológico del tórax hiperlúcido pediátrico	86
Manejo del derrame pleural paraneumónico en el paciente pediátrico	98
Infección urinaria en niños	106
Síndrome nefrótico y nefrítico: dilemas diagnósticos y terapéuticos	112
Diagnóstico temprano de cáncer infantil	121
Enfoque general del niño con hemofilia	131

CONSULTA EXTERNA

Perspectivas del uso de cannabis medicinal en pediatría	144
Seguimiento en niños de alto riesgo	154
Enfoque del niño con hipotonía	164
Problemas con la alimentación infantil: <i>el niño que no come</i>	175
Seguimiento del niño con Síndrome Down	183
Vacunación en situaciones especiales	191
Errores innatos de la inmunidad: inmunodeficiencias primarias en el paciente pediátrico	205
Tuberculosis latente: nuevos aspectos para un viejo problema	217
Lesiones dermatológicas en el recién nacido	227

**“ Todas las personas mayores fueron
al principio niños, aunque pocas
de ellas lo recuerdan ”
Antoine de Saint-Exupéry.**

A close-up photograph of a patient's hand. The hand is holding a clear plastic IV drip chamber. The patient is wearing a white hospital wristband and a white gauze bandage around the wrist. The background is a blurred teal color. In the bottom left corner, there are several grey hand icons of various sizes and orientations. The word "URGENCIAS" is written in large, bold, white capital letters across the middle of the image, with a thin red horizontal line above and below it.

URGENCIAS

Anafilaxia en pediatría

Lizeth Marín Gómez

Residente de pediatría, Universidad de Antioquia

Asesor:

Carlos Fernando Chinchilla Mejía

Pediatra alergólogo, Universidad de Antioquia

Introducción

La anafilaxia es una reacción grave de hipersensibilidad, de rápido inicio y potencialmente mortal. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y se caracteriza por el compromiso de dos o más sistemas⁽¹⁾. Su incidencia viene en aumento debido a un mayor reconocimiento de los síntomas y de los trastornos alérgicos, sin embargo, aún es una entidad subdiagnosticada, lo que lleva a un retraso o a la falta de aplicación de la adrenalina, que es el pilar del tratamiento⁽²⁾. Por lo que es importante una rápida identificación de los síntomas, un tratamiento oportuno y un adecuado seguimiento para el manejo de posibles recurrencias.

Epidemiología

La prevalencia de anafilaxia se ve influenciada por factores como la edad, el sexo, la ubicación geográfica y los antecedentes de atopia presentados en la población. Es así como en Europa la prevalencia es de 0,3%⁽³⁾, mientras que en los Estados Unidos oscila entre el 1,6 y el 5,1%⁽¹⁾. Se ha reportado una incidencia aproximada de 13,3 pacientes por cada 100.000 niños⁽⁴⁾.

Es una causa poco común de muerte, se estima una tasa de letalidad entre el 0,65 y el 2%, ocasionando menos de

una muerte por cada millón de habitantes. La principal causa de anafilaxia fatal en la población infantil y adolescente son los alimentos, presentándose con mayor frecuencia en pacientes con antecedente de asma o alergia alimentaria conocida⁽⁴⁾.

Fisiopatología

La anafilaxia se produce por mecanismos inmunológicos mediados o no por inmunoglobulina E (IgE):

IgE mediados: debe existir una sensibilización previa del paciente al alérgeno responsable lo que genera anticuerpos específicos⁽⁵⁾. En el caso de los alimentos, ésta se puede dar en los niños mediante la lactancia materna o incluso a través de la piel. Cuando el paciente se expone nuevamente al alérgeno se da una activación de mastocitos y basófilos mediado por moléculas de IgE específicas, ocasionando liberación de mediadores preformados como: histamina, triptasa, leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas, entre otros, lo que lleva a la aparición de síntomas en diferentes sistemas⁽⁶⁾. Los principales desencadenantes de la anafilaxia mediada por IgE se encuentran en la **tabla 1**.

No IgE mediados: se da por otros mecanismos inmunitarios como se aprecian en la **tabla 1**.

Tabla 1. Desencadenantes mediados o no por IgE

Desencadenantes mediados por IgE

Alimentos: frutos secos, mariscos, leche, huevo, trigo, soja, carne.

Insectos: abejas, avispas, hormigas.

Medicamentos: betalactámicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Fármacos biológicos: infliximab, omalizumab.

Aeroalérgenos: polen, epitelio de caballo, gato y perro.

Otros: látex, vacunas (triple viral e influenza).

Desencadenantes no mediados por IgE

Mediados por inmunoglobulina G: infliximab, dextranos.

Liberación directa de mediadores por mastocitos desencadenada por factores físicos como el ejercicio y el frío.

Trastornos del metabolismo de leucotrienos: ácido acetil salicílico, AINES.

Agregados inmunitarios y activación del complemento: hemoderivados.

Activación del complemento: contrastes radiológicos, membranas de diálisis.

Idiopáticos.

Fuente: adaptado de Robert M, Kliegman M. Nelson tratado de pediatría. Vol. 2. 20a. ed. España: Elsevier; 2016. p. 1184-8.

Las principales características patológicas involucradas en la anafilaxia fatal son: obstrucción bronquial aguda, hiperinflación y edema pulmonar, hemorragia alveolar, edema laríngeo, congestión visceral, angioedema y, arritmias cardíacas⁽⁵⁾.

Etiología y factores de riesgo

La anafilaxia se presenta con mayor frecuencia en menores de 10 años, sin ser posible identificar la causa hasta en el 20% de los pacientes. El principal desencadenante en niños son los alimentos como: nueces, mariscos, leche de vaca

y huevo, seguida por picadura de insectos y medicamentos^(4,7); otros menos frecuentes son: el frío, el polen, la exposición al látex, los medios de contraste y las vacunas^(3,5).

El asma, la rinitis alérgica, la dermatitis atópica y la urticaria han sido propuestos como factores de riesgo para presentar anafilaxia⁽⁴⁾. Otros factores mencionados en la literatura son: el consumo de alcohol, el estrés emocional, la actividad física, los niveles basales de triptasa sérica elevados, el uso concomitante de beta bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antiinflamatorios no esteroideos. Se ha reportado antecedente de historia familiar en 56,9%⁽⁸⁾ y de asma hasta en 23% de los casos⁽⁹⁾.

Presentación clínica y diagnóstico

Los criterios diagnósticos de anafilaxia se presentan en la **tabla 2**, los cuales según la literatura tienen una sensibilidad y especificidad de 96,7 y 82,4% respectivamente, con un valor predictivo negativo del 98%⁽³⁾.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de anafilaxia

Se debe cumplir uno de los siguientes criterios para el diagnóstico:

Criterio 1	Criterio 2	Criterio 3
Inicio agudo (minutos a horas), afectación de piel o mucosas y, uno de los siguientes:	Inicio agudo (minutos a horas), exposición a un alérgeno y dos o más de los siguientes:	Inicio agudo (minutos a horas), exposición a un alérgeno conocido y disminución de la presión arterial.
Compromiso respiratorio.	Compromiso respiratorio.	< 1 año: PAS < 70 mmHg.
Disminución de la presión arterial (PA) o síntomas de hipoperfusión.	Afectación de piel o mucosas.	1 a 10 años: PAS < 70 mmHg + (edad en años x 2).
	Disminución de PA o síntomas de hipoperfusión.	> 11 años: PAS < 90 mmHg o menos del 30% de la basal.
	Síntomas gastrointestinales persistentes.	

Fuente: adaptado de Brockow K, Fern M, Bellou A, Beyer K, Cardona V. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2014;69(8):1026-45.

Los signos y síntomas ocurren en la mayoría de las ocasiones en las dos primeras horas luego de la exposición al alérgeno, usualmente a los 30 minutos con alimentos e incluso más rápido en el caso de medicamentos y picadura de insectos. Se han descrito reacciones retardadas hasta las 4 y las 5 horas después de la exposición al alérgeno⁽³⁾.

Las manifestaciones clínicas dependen del sistema involucrado, siendo la piel el principal órgano afectado (84%), seguido del sistema cardiovascular (72%), el sistema respiratorio (68%) y, con menor frecuencia el sistema gastrointestinal y neurológico. Para establecer el diagnóstico deben estar

comprometidos dos o más sistemas. Las principales manifestaciones clínicas son⁽³⁾:

- **Piel y mucosas:** enrojecimiento, urticaria, prurito, rash morbiliforme, angioedema, eritema conjuntival, prurito ocular, nasal o generalizado.
- **Cardiovasculares:** taquicardia, dolor torácico, síncope, diaforesis, arritmias cardíacas, mala perfusión periférica, bradicardia, paro cardíaco e hipotensión que, aunque es poco común en la edad pediátrica puede orientar al diagnóstico en caso de exposición a alérgenos conocidos⁽³⁾.

Urgencias

Anafilaxia en pediatría

- **Respiratorios:** rinorrea, estornudos, congestión nasal, hiperemia ocular, disfonía, afonía, estridor, sibilancias, tos perruna, opresión torácica, dificultad respiratoria, cianosis, disnea, hipoxemia, paro respiratorio.
- **Gastrointestinales:** náuseas, vómitos, diarrea, disfagia, pirosis, dolor abdominal intenso tipo cólico.
- **Neurológicos:** hipotonía, somnolencia, irritabilidad, confusión, alteración de la conciencia o del comportamiento, sensación inminente de muerte.

Existen factores que se han relacionado con la presentación de manifestaciones más severas como lo son: el uso de beta bloqueadores (que condiciona una menor respuesta al manejo con adrenalina), el asma, patología cardiovascular, antecedentes de atopia, factores genéticos, exposición al alérgeno por vía parenteral, retraso en el diagnóstico y el tratamiento⁽⁴⁾.

Hasta un 20% de los pacientes pueden presentar reacciones bifásicas, lo cual ocurre generalmente entre las 4 y las 12 horas luego de los síntomas iniciales (pudiendo presentarse entre la primera y las 72 horas), afectando generalmente los mismos órganos comprometidos inicialmente, pero de una manera más severa. Los principales factores de riesgo para su presentación son la falta o la demora en aplicación de adrenalina y la no administración de esteroides⁽¹⁰⁾.

La anafilaxia tiene múltiples diagnósticos diferenciales, los cuales se deben sospechar según los sistemas afectados, entre ellos se encuentran^(1,3):

- **Síntomas cutáneos:** urticaria, exantema infeccioso, angioedema hereditario, mastocitosis.
- **Síntomas respiratorios:** broncoespasmo (bronquiolitis, agudización de asma), obstrucción de la vía aérea congénita (malacias, anillo vascular), laringotraqueitis, epiglotitis, cuerpo extraño, disfunción de cuerdas vocales, parálisis del nervio recurrente, hiperventilación (ansiedad, tos psicógena).

- **Síntomas cardiovasculares:** sepsis, síncope, BRUE (Brief Resolved Unexplained Events - Eventos inexplicados resueltos de corta duración), embolismo pulmonar, arritmias.
- **Síntomas gastrointestinales:** obstrucción en el tracto gastrointestinal, invaginación intestinal, intoxicaciones alimentarias, gastroenteritis.
- **Síntomas neurológicos:** convulsiones, trauma craneoencefálico, síncope, meningitis, metabopatías.
- **Otros:** síndrome de Münchhausen, crisis de pánico, intoxicaciones, hipoglicemia, entre otros.

Aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico hay algunas ayudas diagnósticas que pueden apoyarlo, las cuales no se realizan rutinariamente y no deben retrasar el inicio del tratamiento. Estas ayudas diagnósticas están encaminadas a la medición de mediadores inflamatorios liberados en la anafilaxia, algunas de ellas son:

- **Histamina sérica (niveles basales normales <1 µg/L):** se elevan entre los 5 y 10 minutos del inicio de los síntomas, pero disminuyen entre los 30 y 60 minutos, esto hace que su utilidad sea limitada⁽³⁾.
- **Triptasa sérica (niveles basales normales <11,4 µg/L):** se eleva a los 90 minutos del inicio de los síntomas, permaneciendo elevada hasta por tres horas. Su interpretación debe ser cuidadosa ya que los lactantes pueden tener cifras basales superiores a niños mayores. Se recomienda recoger tres muestras (al inicio del tratamiento, a las 2 y a las 24 horas para conocer el nivel basal). Los valores normales no descartan el diagnóstico, puesto que en el caso de que el alérgeno sea un alimento, esto puede suceder⁽³⁾.
- **Factor activador de plaquetas:** ha demostrado estar aumentado en pacientes con anafilaxia, principalmente en casos graves, por lo que puede ser útil como factor de pronóstico en un futuro⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

El manejo adecuado de la anafilaxia parte de un rápido reconocimiento de los síntomas, seguido de un abordaje inicial basado en herramientas como el ABCDE y el Triángulo de Evaluación Pediátrico(3). Una vez hecho el diagnóstico se debe, en lo posible, interrumpir la exposición al alérgeno responsable, realizar monitorización continua al paciente y administrar rápidamente la adrenalina, pues esto determina el pronóstico del paciente(10).

La adrenalina es el fármaco de elección en anafilaxia, se debe administrar por vía intramuscular, con aplicación en el tercio medio y lateral del muslo, siendo esta ruta

de elección puesto que por vía intravenosa existe mayor riesgo de efectos adversos graves como arritmias(5). La adrenalina intramuscular tiene pocos efectos secundarios los cuales en su mayoría son transitorios (ansiedad, mareo, cefalea, palpitaciones, palidez, temblor)(5), por lo que no tiene contraindicaciones absolutas(3). Los principales efectos terapéuticos se presentan en la **tabla 3**(5).

Solo se recomienda su uso por vía intravenosa en infusión continua en caso de anafilaxia refractaria con síntomas cardiorrespiratorios(10). No se recomienda la vía subcutánea ni la inhalada, excepto en casos de estridor laríngeo en los que se puede administrar adrenalina nebulizada, además de la dosis de adrenalina inicial por vía intramuscular(5).

Tabla 3. Efectos terapéuticos de la adrenalina

Se debe cumplir uno de los siguientes criterios para el diagnóstico:

Receptor adrenérgico	Efectos terapéuticos de la adrenalina
α 1	Vasoconstricción, aumento de la resistencia vascular periférica, disminución de presión arterial, reducción de edema.
β 1	Aumento de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico positivo), aumento de contractilidad cardíaca (efecto inotrópico positivo), vasoconstricción en piel y mucosas.
β 2	Broncodilatación, vasodilatación, disminución de la presión arterial.

Fuente: adaptado de Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenaline in the acute treatment of anaphylaxis. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(31-32):528-35.

La dosis intramuscular de adrenalina recomendada es 0,01 mg/kg de una ampolla de 1 mg/mL (concentración 1/1.000). La dosis máxima en lactantes es de 0,15 mg, de 0,3 mg en preescolares, y de 0,5 mg en adolescentes. Se puede repetir la dosis con intervalos de 5 a 15 minutos si se requiere(5,10).

Además del manejo con adrenalina, existen otras terapias recomendadas, pero cabe resaltar que ninguna de estas reemplaza el uso de adrenalina:

- **Oxígeno:** todos los pacientes con anafilaxia deben recibir oxígeno suplementario a alto flujo, independientemente de los síntomas respiratorios, incluso es considerada por algunos autores como la segunda medida más importante luego de la adrenalina en el manejo de la anafilaxia(3).
- **Líquidos endovenosos:** en pacientes con inestabilidad hemodinámica se recomiendan el uso de los cristaloideos a dosis de 20 mL/kg/dosis, repitiendo dosis a necesidad(3).

- **Vasopresores:** se recomienda su uso en pacientes que no respondan al manejo con adrenalina y líquidos endovenosos, el uso de dopamina, dobutamina o noradrenalina debería ser ordenado por personal entrenado en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)(3).
- **Broncodilatadores:** en caso de broncoespasmo recurrente, siendo de elección los agonistas β_2 de acción corta (salbutamol)(3).
- **Antihistamínicos:** ayudan al control de síntomas cutáneos, se prefieren antihistamínicos no sedantes(1).
- **Esteroides:** parecen ayudar a la prevención de reacciones bifásicas, se puede utilizar metilprednisolona o hidrocortisona(1).
- **Glucagón:** se recomiendan en caso de anafilaxia que no responda al manejo con adrenalina o en caso de antecedente de uso de betabloqueadores ya que su mecanismo de acción inotrópico y cronotrópico no está mediado por los receptores β -adrenérgicos(1).

Las dosis de los medicamentos utilizados en anafilaxia se encuentran en la **tabla 4**(5).

Tabla 4. Dosis de medicamentos utilizados en anafilaxia

Fármaco	Dosis
Adrenalina IM	0,01 mg/kg de una ampolla de 1 mg/ML: concentración 1/1.000.
Adrenalina IV	0,1 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en infusión continua.
Dopamina IV	5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Máximo 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
Dobutamina IV	2-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Máximo 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
Noradrenalina IV	0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Máximo 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
Metilprednisolona IV	1-2 mg/kg/dosis. Máximo 120 mg/día. Luego de 0,5 a 1 mg/kg/dosis cada 6 horas.
Hidrocortisona IV	10-15 mg/kg. Máximo 500 mg.
Glucagón	20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$. Máximo 1 mg en bolo. Luego infusión de 5 a 15 $\mu\text{g}/\text{min}$.

IM: intramuscular
IV: intravenoso

Fuente: adaptado de Muraro A. Anafilaxia. Guía de algoritmos en pediatría de atención primaria. España: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, s. f.

El manejo a largo plazo se basa en la educación al paciente para prevenir y tratar las recurrencias, para esto los pacientes o sus cuidadores deben portar auto-inyectores con adrenalina y estar entrenados en su uso(4). Se recomienda portar dos auto-inyectores debido a que hasta en 36% de los pacientes se requiere una segunda dosis de adrenalina para el manejo de los síntomas. La Academia Americana de Pediatría recomienda auto-inyectores de 150 μg en pacientes entre los 10 y los 25 kg y, de 300 μg para aquellos con peso mayor a 25 kg(5).

Se recomienda realizar observación de los pacientes en el servicio de urgencias por un periodo mínimo de 4 a 8 horas, o mayor si las características del paciente lo ameritan (dificultad de acceso al servicio de salud, antecedente de reacciones bifásicas, antecedentes de asma grave, entre otras)(10).

Los pacientes deben ser derivados a alergología para el estudio de los desencadenantes mediante pruebas diagnósticas de alergias con el fin de realizar las intervenciones

pertinentes en cada situación en particular. Los pacientes deben portar una manilla de identificación con el agente desencadenante junto con la dosis de adrenalina requerida en caso de emergencia y un teléfono de contacto del adulto responsable⁽²⁾.

Conclusiones

La anafilaxia es una emergencia clínica, por lo que los profesionales de la salud deben estar entrenados en el

rápido reconocimiento de los síntomas para así brindar un tratamiento adecuado y oportuno. La adrenalina es el tratamiento de elección y, aunque existen otras terapias coadyuvantes, estas no deben reemplazar el uso de adrenalina en ningún momento, ya que su pronta aplicación va a determinar el pronóstico del paciente. El seguimiento por alergología es esencial para identificar los desencadenantes y realizar el manejo ambulatorio, que debe incluir la entrega de autoinyectores de adrenalina y el entrenamiento en su uso.

Referencias bibliográficas

1. Brockow K, Fern M, Bellou A, Beyer K, Cardona V. Anaphylaxis : guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-45.
2. Goodall N. Guideline review: epinephrine use in anaphylaxis (AAP guideline 2017). *Arch Dis Child Educ Pract*. 2018;1-3.
3. Muraro A. Anafilaxia. Guía de algoritmos en pediatría de atención primaria. España: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, s. f.
4. Pouessel. G TP. Food-induced fatal anaphylaxis: from epidemiological data to general prevention strategies. *Clin Exp Allergy*. 2017;48(12):1584-93.
5. Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenaline in the acute treatment of anaphylaxis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(31-32):528-35.
6. Robert M, Kliegman M. Nelson tratado de pediatría. Vol. 2. 20a. ed. España: Elsevier; 2016. p. 1184-8.
7. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Spindler T, Ruëff F, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1128-37.
8. Abunada T, Al-nesf MA, Thalib L, Kurdi R, Khalil S, Elkassem W, et al. Anaphylaxis triggers in a large tertiary care hospital in Qatar: a retrospective study. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):20.
9. Dubus J, Lê M, Vitte J, Minodier P, Boutin A, Carsin A, et al. Use of epinephrine in emergency department depends on anaphylaxis severity in children. *Eur J Pediatr*. 2019;178(1):69-75.
10. Farbman KS, Michelson KA, Hospital C. Anaphylaxis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(3):294-7.

Anemia de células falciformes

Daniela Pérez Cadavid

Residente de pediatría, Universidad de Antioquia

Asesor:

Carlos E. Restrepo

Pediatra hematólogo, Hospital universitario San Vicente Fundación

Generalidades

La anemia de células falciformes es una enfermedad genética autosómica recesiva y, es la anemia hemolítica más frecuente en la población mundial. En Colombia la prevalencia general no está bien establecida, pero se sabe que es mayor en algunos territorios del país, en especial donde predomina la raza negra y, se puede encontrar hasta en un 10% de esta población el rasgo falciforme(1).

La enfermedad es ocasionada por una mutación puntual en el brazo corto del cromosoma 11 que, conlleva a la sustitución del ácido glutámico (hidrófobo, no polar) por valina (polar) en la posición 6 de la cadena β de la hemoglobina, produciendo así hemoglobina S (HbS) en lugar de la hemoglobina A normal (HbA). Los homocigotos para la mutación (HbSS, anemia de células falciformes propiamente dicha) no sintetizan hemoglobina A y, poseen eritrocitos con un 90% de HbS. Los heterocigotos AS (rasgo falciforme) tienen hematíes con HbA mayor al 50% y HbS entre el 20 y el 40%, usualmente son asintomáticos(3).

Otras mutaciones genéticas de la β -globina conducen a formas distintas de enfermedad con células falciformes. La más común de estas es la β^c , con un cambio en la posición 6 de la β -globina de ácido glutámico por lisina, que conduce a la enfermedad de hemoglobina C (HbC). Otra alteración es la β -talasemia, que se presenta cuando un alelo hereda la

mutación falciforme y el otro alelo hereda la alteración β -talasemia; con ausencia (β^0) o reducción (β^+) en la producción de la β -globina, o la β -talasemia $\beta^+\beta^+$ en donde hay disminución en la producción de globina β , que en combinación con el cambio del ácido glutámico por la valina en la posición 6 de la β -globina que lleva a $\beta^s\beta^0$ -talasemia o a $\beta^s\beta^+$ -talasemia, respectivamente(7).

La HbS confiere protección contra el paludismo por *Plasmodium falciparum*. Esta ventaja no se comprende completamente, pero el efecto es multifactorial, pues favorece el desarrollo y crecimiento de parásitos deteriorados, depuración mejorada de las células infectadas y, alteración de la adherencia de los eritrocitos dañados al endotelio capilar(3).

Fisiopatología

La polimerización intracelular de la HbS ante la desoxigenación es la condición *sine qua non* del trastorno, que conduce a una morfología alterada del eritrocito, produciendo así; aumento de la viscosidad sanguínea, sedimentos circulatorios con oclusión del flujo sanguíneo y, en última instancia, daño tisular e infarto de órganos que causan las manifestaciones clínicas de la anemia de células falciformes(3).

El polímero HbS logra distorsionar el glóbulo rojo en la forma clásica de media luna u hoz, entre muchas otras formas

anormales, dando como resultado una marcada disminución de la deformabilidad celular. La HbS puede experimentar numerosos ciclos de polimerización inducida por la desoxigenación y la despolimerización provocada por reoxigenación; hasta que la membrana del eritrocito se daña de manera irreversible. La exposición de la fosfatidilserina (PS) secundaria al daño de membrana, activa la cascada de la coagulación produciendo aumento de la viscosidad sanguínea. Además, los macrófagos con receptores específicos para la PS producen hemólisis extravascular por el sistema retículo endoplásmico en los eritrocitos⁽³⁾. La hemólisis intravascular probablemente se produce en condiciones estables, pero, es estimulada sobre todo por enfermedades infecciosas o procesos inmunológicos que conducen al concepto de hiperhemólisis⁽³⁾. La hemólisis genera reducción del óxido nítrico y, conlleva a vaso-oclusión y activación plaquetaria. El flujo sanguíneo también se ve reducido por: la activación del endotelio, el incremento de las propiedades adhesivas de las células sanguíneas, la leucocitosis y la trombocitosis habitual en estos pacientes^(3,4). Con el tiempo, el endotelio se daña lo suficiente como para desarrollar una vasculopatía crónica, lo que causa complicaciones típicas⁽³⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico prenatal se puede hacer mediante la obtención del ADN de las células fetales por amniocentesis entre las 8 y 10 semanas de gestación después de analizar la biopsia de las vellosidades coriónicas. También mediante el análisis

de ADN fetal libre que circula en el plasma de las mujeres embarazadas^(3,4)

Las técnicas empleadas para el diagnóstico neonatal son la cromatografía líquida de alto rendimiento y el enfoque isoeléctrico en capa fina. Todo cribado inicial anormal en el período neonatal debe ser confirmado pasados los seis meses de vida, para determinar el fenotipo final mediante la electroforesis de hemoglobina (**Tabla 1**). Además, se recomienda realizar un hemograma completo para determinar el fenotipo de la hemoglobina en ambos padres y confirmar el diagnóstico para tener la oportunidad de asesoramiento genético^(3,6). En algunos países, como el Reino Unido, Francia y Bélgica, donde la incidencia de la enfermedad se considera un problema de salud pública debido a la inmigración creciente, se han incorporado a los programas de tamizaje neonatal, la detección precoz de las hemoglobinopatías. En EE. UU. desde la década de los ochenta se recomienda el cribado neonatal universal de la anemia de células falciformes⁽⁶⁾. Esto permite el diagnóstico rápido y oportuno para la derivación de los pacientes a profesionales expertos que orienten de forma anticipada a las familias y, así administrar penicilina antes de los cuatro meses de vida. Lamentablemente en Colombia, la identificación de los pacientes aún se hace de forma tardía, es decir, después de los seis meses de edad, cuando se presentan las primeras complicaciones agudas de la enfermedad, al disminuir las concentraciones de hemoglobina fetal (HbF), que actúa como potente inhibidor de la polimerización de la desoxihemoglobina S y, es reemplazada por hemoglobina S.

Tabla 1. Patrón electroforético en enfermedad falciforme

	HbA (%)	HbS (%)	HbF (%)	HbC (%)	HbA2 (%)
Normal	95 a 98	0	<1	0	<2,5
Rasgo F	50 a 60	35 a 45	<2	0	<3,5
HbSS	0	85 a 95	2 a 15	0	<3,5
HbSC	0	45 a 50	1 a 8	45 a 50	<3,5
HbβSβ0	0	80 a 92	2 a 15	0	>3,5
HbβSβ+	5 a 30	65 a 90	2 a 10	0	>3,5

Fuente: tomado de Castaño Jaramillo LM, Vélez Escobar AM, Escobar González AF. Generalidades de la enfermedad falciforme, clasificación y manejo agudo en urgencias. CCAP. 2018; Vol. 17. No. 1. p. 4-15.

En la prueba de ciclaje, la sangre se mezcla con metabisulfito de sodio al 2%, un agente reductor fuerte que desoxigena la hemoglobina formando células falciformes en presencia de hemoglobina S, es una prueba de tamizaje que indica la presencia de células falciformes, pero no hace diagnóstico y, es poco útil en recién nacidos y lactantes menores de seis meses por el alto contenido de HbF⁽⁵⁾.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones constituyen un espectro amplio de fenómenos vaso-oclusivos en diferentes órganos, ocasionando crisis dolorosas paroxísticas, microinfartos y, sus consecuencias agudas y crónicas. Este apartado se centrará en las manifestaciones agudas, pues las manifestaciones crónicas son competencia idealmente del pediatra hematólogo.

El recién nacido generalmente no es anémico y, los síntomas se observan alrededor de los seis meses de edad, más común al final del primer año de vida, debido a los efectos protectores de la HbF. La anemia y la reticulocitosis generalmente son evidentes a los cuatro meses de edad. A los tres años, el frotis de sangre periférica muestra las células en hoz, las células diana, los esferocitos, los fragmentos, los discos bicóncavos, los cuerpos de Howell-Jolly (remanentes nucleares intracitoplasmáticos) y, los glóbulos rojos nucleados. La cantidad de HbF disminuye con la edad, siguiendo el patrón normal de los niños sin la enfermedad⁽³⁾.

Las crisis falciformes fueron definidas por Diggs como: *cualquier síndrome nuevo que se desarrolle rápidamente en pacientes con anemia de células falciformes, como resultado de la anomalía hereditaria*⁽³⁾.

Crisis vaso-oclusivas dolorosas

La crisis vaso-oclusiva dolorosa es la causa más frecuente de consulta a urgencias de los pacientes con anemia de células falciformes^(4,6). Al nacimiento, los pacientes son asintomáticos por la persistencia de la HbF, presentando las primeras crisis dolorosas entre los 3 y 6 meses de vida cuando sus niveles disminuyen. No se conoce la etiología exacta, pero se

inicia por la isquemia tisular debida a la interrupción del flujo sanguíneo en la microvasculatura. Se han descrito factores precipitantes como el estrés físico, las infecciones, la deshidratación, la acidosis sistémica o local, la exposición al frío y, la natación por períodos prolongados⁽⁵⁾.

La dactilitis es la crisis vaso-oclusiva dolorosa más usual en el lactante y frecuentemente, la primera expresión de la enfermedad. Se manifiesta por dolor y disminución del movimiento de los dedos, edema del dorso de las manos o los pies, derrame articular, fiebre, leucocitosis con neutrofilia, llanto e irritabilidad. El diagnóstico diferencial más importante, sobre todo en los casos unilaterales, es la osteomielitis (común por *Salmonella* o *S. aureus* afectando más a las diáfisis que a las metáfisis)^(3,5,6).

El pilar del tratamiento es la hidratación y la analgesia. Los episodios leves pueden tratarse en casa con líquidos orales, acetaminofén e ibuprofeno. Si el dolor es de moderado a severo, es prioritaria la hospitalización para interrumpir el proceso de isquemia tisular a órganos blancos. Los líquidos parenterales se calcularán a 1.800 mL/m²sc/día o a 1,2 veces el mantenimiento. Los analgésicos deben ser aplicados por horario y, evaluarse la respuesta a los mismos empleando la escala análoga del dolor modificada para niños. Puede ser necesario el uso de morfina a 0,1 mg/kg/dosis, alternando con acetaminofén a 15 mg/kg/dosis cada 6 a 8 horas, o con ibuprofeno de 5 a 10 mg/kg/dosis cada 6 a 8 horas. Siempre se recomienda utilizar adyuvantes como el calor local y la terapia física^(4,5).

Priapismo

Se trata de una erección mantenida y dolorosa producida por obstrucción del flujo venoso e ingurgitación secundaria de los cuerpos cavernosos. Los factores desencadenantes implicados incluyen la activación sexual prolongada, la fiebre, la exposición al frío, la tumescencia nocturna, la vejiga llena, la deshidratación, el alcohol, la cocaína, entre otros. La intervención oportuna previene la fibrosis peneana irreversible y la impotencia^(3,5,6).

Existen dos formas de presentación clínica: los episodios graves que duran más de 2 a 4 horas y que, de no tratarse

a tiempo, pueden producir impotencia, se trata de una urgencia que requiere tratamiento inmediato; y los episodios transitorios que duran menos de 2 a 4 horas y, recurren con frecuencia precediendo a un episodio grave(2,4).

Se debe educar a los pacientes para que al iniciar los primeros síntomas; orinen con frecuencia, aumenten la ingesta de líquidos, realicen baños de asiento con agua tibia y, tomen analgésicos comunes en la casa. Si el episodio no se resuelve en pocas horas, el paciente deberá recibir tratamiento médico agresivo con líquidos intravenosos y analgésicos; si el episodio persiste más de cuatro horas, necesitará de aspiración intracavernosa y la instilación de un alfa-agonista(3). Los procedimientos de derivación quirúrgica deben reservarse para pacientes que no han mostrado ningún signo de detumescencia entre las 12 y 24 horas después de la irrigación y/o transfusión corporal, especialmente si son pospúberes(2,3,4).

Síndrome torácico agudo

El síndrome torácico es la segunda causa de hospitalización en pacientes con anemia de células falciformes, siendo más común en la edad preescolar(4,6). Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, siendo la condición más común en el momento de la muerte(3).

Debe sospecharse siempre ante la presencia de: fiebre, taquipnea, disnea, hipoxemia y dolor en el pecho, cuando se acompaña de un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax. La etiología es variada, siendo más frecuente en los niños, las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Neumococo*, *Parvovirus 19* y otros virus. Algunas otras causas son; la embolización grasa secundaria a necrosis de la médula ósea, posterior a una crisis vaso-oclusiva o por oclusión vascular pulmonar(3,4,5).

Su tratamiento incluye: la hidratación, para mantener la euvolemia; el control del dolor con evaluación frecuente de la respuesta a los analgésicos; la aplicación de antibioticoterapia de amplio espectro (cefalosporinas de tercera generación y macrólidos); el suministro de oxigenoterapia buscando saturaciones superiores al 95% y, la inhalación de broncodilatadores a necesidad(3,4,5). El uso de esteroides es controversial, por lo que no se recomienda su uso rutinariamente(4).

Crisis aplásicas

Es la detención transitoria de la eritropoyesis (10 a 14 días). La aplasia de serie roja habitualmente viene precedida por un cuadro febril, secundario a infecciones virales como la infección por el *Parvovirus B19* que, produce en niños la denominada quinta enfermedad. En todo niño con anemia de células falciformes, fiebre y reticulocitopenia, se debe considerar el *Parvovirus B19* como causa de las alteraciones, mientras no se demuestre lo contrario. Se trata de forma conservadora y con transfusiones de eritrocitos(2,6).

Secuestro esplénico

Habitualmente aparece entre los 6 meses y los 2 años. Se manifiesta por un aumento rápido del tamaño del bazo con dolor abdominal en hipocondrio izquierdo y, disminución de la concentración de la Hb por lo menos de 2 g/dL respecto a la basal (o caída mayor al 20% del hematocrito) que produce palidez, taquicardia y taquipnea de rápida evolución a choque hipovolémico en casos graves. El tratamiento consiste en el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica mediante líquidos isotónicos o transfusiones sanguíneas con cautela, recomendándose solo 5 mL/kg de eritrocitos a transfundir, ya que hemoglobinas mayores a 10 g/dL ponen al paciente en riesgo de sufrir el síndrome de hiperviscosidad (fenómeno de autotransfusión). La esplenectomía profiláctica una vez se resuelva el episodio agudo es la única medida que previene episodios futuros(2,6).

Fiebre y bacteriemia

La fiebre en un niño con anemia de células falciformes es una emergencia médica. A los seis meses ya tienen una función inmunitaria anormal por los infartos esplénicos y, a los cinco años la mayoría presenta una asplenia funcional completa con mayor predisposición a infecciones por gérmenes encapsulados, por lo que tienen mayor riesgo de sufrir infecciones y muerte por *S. pneumoniae*, *H. influenzae tipo b* y *N. meningitidis* (3,5).

Se debe iniciar cubrimiento empírico con antibióticos de amplio espectro (ceftriaxona, vancomicina o clindamicina) sin esperar los resultados de ninguna de las pruebas de laboratorio. La punción lumbar está indicada en todos los niños con aspecto tóxico, en los menores de 12 meses y, en aquellos

que presenten signos meníngeos, siempre que su situación hemodinámica lo permita y, se disponga de los resultados del hemograma y la coagulación. En el caso de una sepsis por *Salmonella* o *S. aureus*, deberá hacerse una gammagrafía

para descartar osteomielitis y, si existe la sospecha de artritis tendrá que realizarse aspiración con aguja y cultivo del líquido articular. La terapia antibiótica se modificará según el reporte de los cultivos^(2,3).

Tabla 2. Factores clínicos asociados a un mayor riesgo de bacteriemia que precisa hospitalización en niños febriles con anemia de células falciformes

Hipotensión:

- PAS <70 mmHg (niños hasta un año).
- PAS <70 mmHg + (2 × edad en años) (niños mayores de un año).

Mala perfusión: tiempo de relleno capilar >4 segundos.

Mala perfusión: tiempo de relleno capilar >4 segundos.

Recuento leucocitario corregido >30.000/mm³ o <5.000/mm³.

Recuento plaquetario <100.000/mm³.

Antecedentes de sepsis neumocócica.

Dolor importante.

Deshidratación: turgencia cutánea escasa, sequedad de mucosas, historia de baja ingesta de líquidos o volumen miccional bajo.

Infiltración de un segmento o de una parte mayor del pulmón.

Nivel de hemoglobina <5,0 g/dL.

Fuente: tomado de Williams JA, Flynn PM, Harris S y cols.: A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease, N Engl J Med, 1993; 329:472–476.

Dolor abdominal y síndrome del cuadrante abdominal superior

El dolor abdominal en los niños con ACF es frecuente y, se ha relacionado con infartos mesentéricos y de las vísceras abdominales por oclusión microvascular. En la mayoría de los casos se presenta con un curso autolimitado. Es necesario realizar diagnóstico diferencial con otras patologías intrabdominales que requieren de tratamiento quirúrgico o médico urgente⁽²⁾.

La afectación hepática y de la vesícula biliar se manifiesta por dolor abdominal que se localiza en el cuadrante superior derecho y se asocia a ictericia, náuseas, y vómito, febrícula y

hepatomegalia dolorosa, con elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia⁽²⁾. El origen es variado: vaso-oclusión intrahepática, colelitiasis, hepatitis vírica o hepatotoxicidad inducida por fármacos.

ECV

La mayoría de los episodios son isquémicos, con un pico de incidencia entre los 4 y los 8 años. Ante su sospecha, se debe realizar neuroimagen urgente, hemograma, recuento de reticulocitos y porcentaje de HbS. El objetivo del tratamiento agudo consiste en disminuir los valores de HbS con transfusiones o exanguinotransfusiones, con metas de HbS menores al 30% y, conseguir una Hb cercana a 10 mg/dL⁽⁴⁾.

Conclusiones

La anemia de células falciformes o anemia drepanocítica es una enfermedad homocigota en la cual, el ácido glutámico es sustituido por el aminoácido valina en la sexta posición de la cadena beta de la hemoglobina. La sustitución conlleva al cambio de la carga y, por lo tanto, de movimiento electroforético. La HbS desoxigenada se polimeriza formando tactoides rígidos que deforman la célula, dándole la forma típica de hoz o media luna que aumenta la viscosidad sanguínea y desen-

cadena todos los mecanismos responsables del daño endotelial. El manejo crónico del paciente con anemia de células falciformes debe estar a cargo de un grupo multidisciplinario; donde el pediatra hematólogo es el que coordina todos los esfuerzos, sin embargo, es responsabilidad del médico general y, por supuesto, del pediatra general conocer el manejo de las complicaciones agudas porque aumentan la morbilidad y la mortalidad. La sospecha diagnóstica es fundamental para iniciar un tratamiento oportuno que conlleve a mejorar la calidad y, la expectativa de vida de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Durán CL, Morales OL, Echeverri SJ, Isaza M. Haplotipos del gen de la globina beta en portadores de hemoglobina S en Colombia. *Biomedica*. 2012;32(1):103-11.
2. Cela E, Cervera Á, Díaz de Heredia C, Rives S, Salinas JA, Sevilla J, et al. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica. España: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas; 2010.
3. Heeney M, Ware R. Sick cell disease. En: Orkin S, Nathan D, GiOrkin S, Nathan D, Ginsburg D, Look A, Fisher D, Lux S, editores. *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*. Filadelfia, PA: Elsevier; 2015. p. 675-714.e17.
4. Castaño Jaramillo LM, Vélez Escobar AM, Escobar González AF. Generalidades de la enfermedad falciforme, clasificación y manejo agudo en urgencias. *CCAP*. 2018; Vol. 17. No. 1. p. 4-15.
5. Ayala Viloria AJ, González Torres HJ, David Tarud GJ. Anemia de células falciformes: una revisión. *Salud Uninorte*. 2016;32(3):513-27.
6. DeBaun MR, Frei-Jones MJ, Vichinsky EP. Hemoglobinopatías. En: Nelson. *Tratado de pediatría*. Elsevier; 2016. p. 2442-52.
7. Rendón DS, Bolaños MV, Jurado DM. Actualización sobre anemia de células falciformes en niños. *Gastrohnp*. 2013;15(2):112-8.

Urgencias oncológicas en pediatría

Luisa María Parra Rodas

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesor:

Javier Enrique Fox Quintana
Pediatra oncólogo, Hospital Universitario
San Vicente Fundación

Malyive Lorena Serna Zapata
Pediatra hemato-oncóloga, Universidad de Antioquia

Introducción

Anualmente son diagnosticados aproximadamente 12.000 nuevos casos de cáncer en niños y adolescentes en Estados Unidos, con una tendencia al aumento de la incidencia a nivel mundial de hasta el 1% anual en los últimos diez años¹. En el mundo, el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de tres años, solo precedida por la muerte accidental².

De acuerdo al Instituto Nacional de Cancerología, en Colombia, el cáncer es la cuarta causa de muerte en niños entre los 1 y 4 años³. Anualmente se presentan 1.322 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años y, alrededor de 500 muertes anuales debidas a algún tipo de malignidad; la leucemia aguda es la primera causa con 256 muertes, seguida de tumores malignos del sistema nervioso central y linfomas.

Por eso el Ministerio, a partir de la Ley 1388 de 2010 definió acciones para garantizar el diagnóstico temprano, el tratamiento, el seguimiento y el control del cáncer infantil con el fin de disminuir la mortalidad. En febrero de 2018 el Ministerio de Salud y Protección Social, emitió un comunicado de prensa que *invita a los agentes del sistema a aunar esfuerzos para mejorar el acceso al diagnóstico temprano del cáncer infantil*⁴.

Conociendo que el pronóstico de la mayoría de las enfermedades malignas es bueno y, que la supervivencia cada vez es

mayor, los pediatras y médicos generales; son la puerta de entrada para el diagnóstico de cáncer infantil, y así mismo, para la detección de las principales complicaciones y urgencias oncológicas, ya que estas son unas de las principales causas de morbimortalidad por cáncer⁵.

De ahí, la necesidad de reconocer y tratar oportunamente las complicaciones de los pacientes pediátricos con patología oncológica, idealmente en un centro oncológico especializado que brinde una atención integral. Esta revisión brinda herramientas para reconocer procesos oncológicos potencialmente mortales o de alta morbilidad que requieren un manejo urgente.

Urgencias metabólicas y hematológicas

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se denomina SLT al aumento en el recambio celular que ocasiona una rápida liberación de iones, ácidos nucleicos, proteínas y metabolitos intracelulares que se acumulan rápidamente y, exceden la capacidad renal de excreción.

Puede ocurrir secundario al inicio del tratamiento con medicamentos citotóxicos o por neoplasias de rápida proliferación celular, con volumen tumoral elevado (grandes masas mediastinales y abdominales, LDH elevada) e infiltración de la médula ósea. Los tumores que con mayor frecuencia se pre-

sentan con SLT son: el linfoma de Burkitt, la leucemia linfoide aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico, principalmente cuando se asocia a hiperleucocitosis y, tienen compromiso extramedular extenso(5,6). Los tumores menos asociados con SLT son el neuroblastoma y la leucemia mieloide crónica (LMC)(7).

Se presenta con mayor frecuencia después del inicio de la quimioterapia, siendo el período de mayor riesgo dentro de las primeras 12 a 72 horas, pero puede presentarse hasta siete días después del inicio5. Las complicaciones metabólicas resultantes son: hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia y elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH)(6).

El riesgo de SLT aumenta en los niños que tengan tumores con tasa de crecimiento y volumen tumoral altos, sensibles a la quimioterapia, una LDH >1.500 U/dL, hiperuricemia, situaciones que disminuyan la excreción del ácido úrico como la falla renal previa, la infiltración tumoral renal, la uropatía obstructiva, la oliguria, la deshidratación, la sepsis, los medicamentos nefrotóxicos, el consumo aumentado de fósforo y las drogas con efecto hipercalémico(8).

La estratificación del riesgo según el tipo de neoplasia se menciona en la **tabla 1**.

Tabla 1. Estratificación del riesgo para SLT

Tipo de cáncer	Riesgo		
	Alto	Intermedio	Bajo
LNH (Linfoma Burkitt, linfoblástico)	LDH ≥ 2 límite superior normal Estado avanzado	LDH <2 límite superior normal	
LLA	GB $\geq 100.000/mm^3$ o GB <100.000/mm ³ y LDH ≥ 2 veces el valor normal	GB <100.000/mm ³ LDH <2 límite superior normal	
LMA	GB $\geq 50.000/mm^3$ LDH >2 límite superior normal	GB 25.000 a 100.000 o GB <25.000 /mm ³ y LDH >2 límite superior normal	<25.000 /mm ³ LDH <2 límite superior normal
Otras malignidades hematológicas		Rápida proliferación y respuesta rápida al tratamiento.	

LNH: Linfoma no Hodgkin,
LLA: leucemia linfoide aguda,
LMA: leucemia mieloide aguda,
GB: glóbulos blancos,
LDH: lactato deshidrogenasa

Fuente: adaptado de Rebekah A. Burns. Tumor Lysis Syndrome, Risk Factors, Diagnosis, and Management. *Pediatr Emer Care* 2014;30: 571–579.

Diagnóstico: inicialmente debe hacerse una historia clínica detallada y un examen físico completo que orienten hacia el diagnóstico. Los síntomas más comunes son: náuseas, intolerancia a la vía oral, arritmias cardíacas como fibrilación ventricular y asistolia, prurito, necrosis cutánea, calambres musculares, tetania, disminución de la diuresis y, alteración del estado mental. Los signos vitales; principalmente la presión arterial, la frecuencia y el ritmo cardíaco deben vigilarse de manera estrecha.

Deben entonces solicitarse los siguientes paraclínicos: hemograma completo, sodio, potasio, cloro, bicarbonato, calcio, fósforo, ácido úrico, LDH, urea, creatinina, examen

de orina, electrocardiograma si hay presencia de alteraciones electrolíticas, radiografía de tórax y, ecografía de abdomen para descartar masas mediastinales, abdominales, organomegalias o infiltración renal. La hipercalemia es la principal causa de muerte y se caracteriza por vómito, diarrea, debilidad muscular, hiporreflexia y parálisis flácida. Los cambios electrocardiográficos se correlacionan con niveles más altos.

El diagnóstico de SLT se basa principalmente en los criterios clínicos y de laboratorio (**ver tabla 2**) descritos por *Cairo y Bishop*⁽¹⁰⁾.

Tabla 2. Criterios diagnósticos según *Cairo y Bishop* para SLT

Criterios de laboratorio	
Parámetros	Definición
Ácido úrico	≥7 mg/dL o aumento del 25% del valor basal. <13 años: >6,5 mg/dL >13 años: >7,5 mg/dL
Potasio	≥5,5 mg/dL o aumento del 25% del valor basal.
Fósforo	≥6,5 mg/dL o aumento del 25% del valor basal.
Calcio	≤7 mg/dL o disminución del 25% del valor basal.
Criterios clínicos	
1. Aumento de la creatinina basal ≥0,3 mg/dL o una creatinina mayor de 1,5 veces el límite normal ajustado para la edad (en >12 años o en ausencia de un valor basal).	
2. Arritmia cardíaca o muerte súbita.	
3. Convulsiones.	

Fuente: adaptado de Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3-11.

Profilaxis: la prevención del SLT debe realizarse según la estratificación por el tipo de tumor en pacientes con factores de riesgo, con el fin de disminuir la morbimortalidad asociada al SLT. El principal objetivo de la profilaxis es prevenir el desarrollo de alteraciones metabólicas o lesión renal aguda. Debe empezarse entre las 12 a 24 horas previas al inicio de la quimioterapia y, se mantendrá hasta 5 a 7 días después. Se basa en hidratación con líquidos endovenosos (LEV), monitorización de paraclínicos y el uso de medicamentos de soporte(5,7).

La hidratación es el factor más importante en la prevención, por tanto, debe incrementarse de 2 a 4 veces el volumen de los líquidos de mantenimiento, se recomienda en niños mayores de 10 kg de peso, calcular los LEV a 3000 mL/m²/día y en menores de 10 kg a 200 mL/kg/día. Las metas son mantener una diuresis de 3 mL/kg/h o >100 mL/m², densidad urinaria menor 1.010 con el fin de mejorar el gasto urinario y la tasa de filtración glomerular(6).

Tratamiento: las metas de tratamiento del SLT son la hidratación, el control de las alteraciones electrolíticas y metabólicas, el tratamiento del tumor y la prevención de la lesión renal(7). Los líquidos de mantenimiento no deben contener potasio ni calcio, a menos que el paciente tenga síntomas que sugieran deficiencia(6). Se prefiere el uso de solución con dextrosa al 5% y solución salina al 0,9% para los líquidos de mantenimiento(5).

El alopurinol es un análogo de la xantina que se convierte

en oxipurinol, un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa. La inhibición de esta enzima evita el metabolismo de la xantina y la hipoxantina en ácido úrico. El alopurinol oral e intravenoso es eficaz para reducir la formación de nuevo ácido úrico y reducir la incidencia de uropatía obstructiva en pacientes con SLT(9). En caso de usar este medicamento, debe garantizarse un pH urinario alcalino >7,0. Para lograr la alcalinización de la orina se usa bicarbonato de sodio entre 20 y 40 mEq/L en LEV sin potasio. Cabe aclarar que esta medida es controvertida ya que se corre el riesgo de precipitar el fosfato de calcio y, por la alcalinización de la orina, aumentar el riesgo de lesión renal. En este caso, se debe alcalinizar solo entre 6,5 y 7,0 el pH usando no más de 20 mEq/L(9). Una vez establecido el diagnóstico de SLT o de neoplasias de alto riesgo, el medicamento de primera elección para la reducción del ácido úrico es la rasburicasa, que es una urato-oxidasa recombinante que cataboliza el ácido úrico a alantatoína que es 5 a 10 veces más soluble en el riñón, de lo que es el ácido úrico, sin embargo, hay que tener en cuenta que está contraindicada en los pacientes con deficiencia de G-6-PD y, no pueden ser suministrados al tiempo(7,9). Las desventajas del alopurinol frente a la rasburicasa son: no excreta ácido úrico preexistente, el tiempo de respuesta es mayor (inicia a partir de las 24 horas) que la rasburicasa cuyo tiempo de respuesta es a partir de las 4 horas después del inicio y, la dosis del alopurinol debe ajustarse según la función renal(9). En la **tabla 2**, se menciona detalladamente el manejo de esta complicación.

Tabla 3. Manejo y monitoreo

Parámetro	Tratamiento
Hidratación agresiva	2 a 4 veces el mantenimiento con: DAD 5% relación 1:1 solución salina al 0,9%
Diuresis	Furosemida: 0,5 a 1 mg/kg. Manitol: 0,5 g/kg si el paciente no responde al aumento de la hidratación y la furosemida.
Reducción de ácido úrico	Alopurinol: 300 mg/m ² /día o 10 mg/kg/día VO (dosis máxima 800 mg/día) o 200 mg/m ² /día IV (dosis máxima 600 mg/día). Rasburicasa: 0,15 a 0,2 mg/kg/día IV, la dosis puede repetirse.

Parámetro	Tratamiento
Quimioterapia	Iniciar tan pronto el paciente esté estable y tenga una diuresis adecuada.
Díálisis	Indicada si insuficiencia renal progresiva con potasio >6 mEq/L, fosfato >10 mg/dL, oliguria, anuria o sobrecarga de volumen que no responde a las medidas anteriores.
Monitoreo	Electrolitos: calcio, fósforo, potasio, ácido úrico, BUN y creatinina cada 4 a 12 horas, según el riesgo de SLT; hemograma diario, monitoreo respiratorio, del sistema nervioso central y, cardíaco si hay hiperpotasemia o hipocalcemia.

Fuente: adaptado de Philip Lankowsky JF, editor. Lankowsky's manual of pediatric hematology and oncology. 6a. ed. San Diago: Academic Press; 2016.

Hiperleucocitosis

La hiperleucocitosis es definida como un recuento total de la línea celular blanca >100.000/mm³. Se presenta aproximadamente entre el 9 y el 13% de los niños con LLA, entre el 5 y el 22% de los niños con LMA y, también en una alta proporción de pacientes con LMC en la fase crónica⁶. Tiene significado clínico en LMA cuando el recuento total de leucocitos (RTL) superan los 200.000/mm³ y, en LLA y LMC cuando son >300.000/mm³. Entre todas las neoplasias malignas hematológicas es más común en la LLA de células T, en la LMA y en la fase blástica de la LMC. La hiperleucocitosis constituye un marcador para el resultado del tratamiento, ya que incrementa el riesgo de SLT y de complicaciones hemorrágicas⁽⁷⁾.

Puede conducir a leucostasis (hiperleucocitosis sintomática), que es una emergencia médica caracterizada por una disminución de la perfusión tisular de oxígeno secundaria al acúmulo de blastos en la microcirculación y, se asocia a necrosis del tejido⁽¹¹⁾. La leucostasis empeora por la adhesión de los blastos circulantes al endotelio vascular afectado, lo que ocasiona trombosis y hemorragia capilar secundaria. Además, la mayor tasa metabólica de los blastos y la producción local de citoquinas, también contribuyen a la aparición de hipoxia tisular. Los trombos que se originan en la circulación conducen a daño

vascular e isquemia parenquimatosa que se manifiesta como hemorragia pulmonar o cerebrovascular y edema^(8,12).

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de esta complicación son: recuento leucocitario >200.000/mm³ en LMA, >300.000/mm³ en LLA y LMC y edad menor de un año.

Presentación clínica: los signos y síntomas asociados a la hiperleucocitosis según el compromiso por sistemas son:

- **Respiratorios:** taquipnea, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria.
- **Neurológicos:** déficits focales, cefalea, confusión, delirio, ataxia, convulsiones.
- **Genitourinarios:** priapismo, insuficiencia renal.
- **Cardiopulmonares:** isquemia cardíaca, edema pulmonar.
- **Oculares:** papiledema.
- **Piel:** cianosis, plétora.

Diagnóstico: el principal diagnóstico diferencial de la hiperleucocitosis es la reacción leucemoide (RTL $>50.000/mm^3$, pero $<100.000/mm^3$), que con frecuencia se presenta en infecciones por *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Pneumococcus*, tuberculosis y enfermedades inflamatorias.

Tratamiento: el principal objetivo es disminuir el recuento de leucocitos periférico controlando el riesgo de complicaciones metabólicas y hemorrágicas. Se debe iniciar hidratación intravenosa (IV) aumentando de 2 a 4 veces el volumen normal calculado para el mantenimiento y la profilaxis para SLT (13). Idealmente, el primer medicamento que debe usarse en todos los niños con hiperleucocitosis para prevenir el SLT es la rasburicasa y, si se usa alopurinol, recordar que este requiere alcalinización de la orina previamente.

La leucoaféresis, es la extracción de sangre del paciente para separar los leucocitos de forma selectiva e infundir nuevamente el resto de sangre mediante la máquina de aféresis, ha sido propuesta para pacientes con leucostasis sintomática, especialmente cuando los glóbulos blancos son $>300.000/mm^3$, por disminuir la viscosidad y corregir las alteraciones metabólicas (14), se usa principalmente en LMA. En general, una sola leucoaféresis reduce el conteo total de glóbulos blancos entre el 20 y el 50%, pero puede darse un rebote posterior, por lo que siempre debe ir acompañada de quimioterapia. La mayoría de los pacientes requieren un solo procedimiento. Sin embargo, se debe realizar una evaluación previa, cuidadosa dados los riesgos adicionales de la anticoagulación y, la inserción de un catéter venoso central (15).

La exanguinotransfusión, que es un intercambio de glóbulos rojos y plasma puede reducir el recuento de glóbulos blancos y de blastos hasta en un 50%. Se puede usar en neonatos y niños <12 kg, en los que la leucoaféresis implica dificultades técnicas que impiden que se realice el procedimiento. Tiene mayor beneficio cuando la hiperleucocitosis se acompaña de anemia grave, ya que el intercambio parcial ayuda a corregir tanto la hiperleucocitosis

como la anemia, sin el riesgo de sobrecarga de volumen o hiperviscosidad (13).

La transfusión de glóbulos rojos y el uso de diuréticos deben evitarse porque aumentan la viscosidad de la sangre. Las transfusiones de plaquetas tienen menos efecto sobre la viscosidad y, pueden usarse cuando tengan indicación, se recomienda cuando la trombocitopenia es $<20.000/mm^3$. Pese a todas estas medidas, el tratamiento definitivo para la hiperleucocitosis es la quimioterapia específica para el cáncer (13).

Urgencias neurológicas

Las urgencias neurológicas como: convulsiones, alteraciones en el estado mental, accidentes cerebrovasculares (ACV), compresión de la médula espinal y aumento de la presión intracraneal, se producen en más del 10% de los pacientes de oncología pediátrica. La intervención inicial para evitar el deterioro neurológico agudo requiere la estabilización inmediata del paciente con el fin de disminuir la mayor cantidad de secuelas que sea posible. Se discutirá la herniación cerebral y el síndrome de compresión medular, como algunas de las urgencias oncológicas que mayor morbimortalidad ocasionan en el paciente oncológico.

Herniación cerebral

Puede ser causada por masas intracraneales o por obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo. Siempre deben evaluarse síntomas y signos de hipertensión intracraneal, los más frecuentes son: cefalea, alteración de la conciencia, ataxia o convulsiones. La triada de Cushing (bradicardia, hipertensión y alteraciones en el patrón respiratorio) es un signo tardío y siniestro, ya que los tumores del sistema nervioso central (SNC) ocasionan desenlaces catastróficos como herniación uncal o incluso la muerte. Como terapia inicial se usa el manitol al 25% por vía intravenosa a una dosis de 0,5 a 2 g/kg en infusión durante 20 minutos. La dexametasona intravenosa a 1 mg/kg es particularmente útil cuando la causa es una masa intracraneal y, la intubación e hiperventilación al disminuir la presión parcial de dióxido de carbono, induce a vasocons-

tricción y reducción del volumen sanguíneo cerebral, por lo que puede disminuir la presión intracraneal. A pesar de estas medidas, la mayoría de los pacientes deben ser evaluados por neurocirugía para definir si el manejo definitivo es quirúrgico⁽⁵⁾.

Síndrome de compresión medular

La compresión de la médula espinal (SCM) es una emergencia médica que puede provocar daño neurológico permanente si el tratamiento se retrasa, incluso solo por unas pocas horas. Esta puede ser el resultado de un tumor primario, metástasis, progresión o recaída⁽⁵⁾. Requiere tratamiento inmediato para preservar la función neurológica al máximo y evitar secuelas graves.

Se presenta como debut de tumores sólidos entre el 3 y el 5%, los más frecuentes son extradurales, principalmente neuroblastomas o sarcomas de tejidos blandos como Ewing y rhabdomyosarcoma, en los tumores del sistema nervioso central con metástasis a leptomeninges también se presenta con cierta frecuencia⁽¹⁶⁾.

El mecanismo de producción más frecuente es la extensión tumoral al espacio, sin embargo, otros como la compresión directa de la médula, la isquemia de la médula por oclusión vascular o el colapso vertebral secundario a fracturas patológicas también explican la fisiopatología del SCM^(11,16).

Presentación clínica y diagnóstico: el dolor de espalda es el síntoma más temprano y frecuente, por tanto, siempre debe hacer sospechar el SCM. El dolor puede ser localizado o radicular y se presenta hasta en el 80% de los pacientes. Se aumenta con el movimiento, la posición de decúbito supino, la elevación de las extremidades inferiores o la extensión del cuello y por la valsalva. La incontinencia, la retención urinaria y otras alteraciones vesicales,

gastrointestinales y síntomas neurológicos son de aparición tardía y, solo se encuentran cuando el diagnóstico se ha retrasado. En el caso de presentarse debilidad, generalmente es simétrica.

La evaluación debe realizarse rápida y cuidadosamente. Frente a la sospecha de SCM, el examen neurológico (**ver tabla 4**) debe ser exhaustivo y las imágenes diagnósticas deben ser inmediatas. Se prefiere la resonancia magnética para visualizar y caracterizar la causa, aunque en la mayoría de los casos los niños requieren analgesia y sedación para lograr imágenes de buena calidad. El estudio del líquido cefalorraquídeo es importante en la evaluación de la enfermedad subaracnoidea, pero no ayuda a definir el nivel de la lesión^(5,6).

Tratamiento: el objetivo principal es disminuir las secuelas y evitar el daño neurológico. Debe ser inmediato, pese a que las características histológicas pueden verse modificadas en los linfomas y en menor medida en otros tumores, es necesario actuar rápido.

La isquemia neuronal por compresión causa una pérdida irreversible de la función. El esteroide más usado es la dexametasona IV a una dosis de carga de 1 a 2 mg/kg/día (dosis máxima inicial de 10 mg/día) y debe continuarse a 1,5 mg/kg/día dividido en 4 dosis (máximo 4 mg/dosis) si hay presencia de sintomatología neurológica, en el caso contrario, pueden suministrarse dosis más bajas^(8,17). Existen recomendaciones sobre el uso de altas dosis de metilprednisolona a 30 mg/kg bolo IV, seguido de dosis de mantenimiento a 5,4 mg/kg/hora IV durante las siguientes 24 horas cuando la presentación es aguda y grave^(18,19). No obstante, si se detecta una masa epidural, la prioridad debe ser la descompresión que puede ser quirúrgica, usando radioterapia o quimioterapia, según sea la etiología de la masa y el escenario clínico.

Tabla 4. Signos clínicos según localización de compresión medular

Signos clínicos	Médula espinal	Cono medular	Cauda equina
Debilidad	Simétrica o profunda	Simétrica, variable	Asimétrica, puede ser leve
Reflejos tendinosos	Aumentados o ausentes	Aumentada en rodilla, disminuida en tobillo	Disminuidos, asimétricos
Babinski	Extensor	Extensor	Planta
Sensibilidad	Simétrica, simétrica según nivel sensorial	Simétrica, silla de montar	Asimétrica, radicular
Alteración control esfínteres	Conservada hasta el final	Afectación temprana	Pueden estar conservados
Progresión	Rápida	Variable, puede ser rápida	Variable, puede ser rápida

Fuente: Adaptado de R. López Almaraz. Urgencias oncológicas en pediatría y terapia de soporte. 2.a ed. España: Ergon; 2013. 294 p.

Urgencias cardioráscicas

Obstrucción de la vía aérea

La obstrucción de la vía aérea (OVA) ocurre hasta en el 60% de las masas mediastinales. La OVA puede ser causada por leucemias, linfomas, tumores neurogénicos y rhabdomyosarcomas(20). Pese a esto, la OVA en los niños oncológicos se da principalmente por tumores del mediastino anterior y, el más frecuente en pediatría es el linfoma. Los niños en relación con los adultos son más susceptibles a sufrir OVA, ya que tienen una tráquea más compresible y el diámetro de la luz de los bronquios es menor.

Clínica y diagnóstico: la forma de presentación es muy variable, puede ser aguda o de instauración insidiosa, además, los síntomas y la gravedad dependen de la localización de la masa. Los tumores extratorácicos se manifiestan con estridor, mientras que la obstrucción de la tráquea intratorácica o de los bronquios se presentan con sibilancias, tos, dificultad para respirar u ortopnea(21). Siempre que los síntomas empeoren con la posición supina o con la flexión acompañada de adenopatías, debe sospecharse malignidad.

Hasta el 97% de las masas mediastinales se observan en la radiografía de tórax, sin embargo, se recomienda realizar TC torácica para caracterizar la masa, previa verificación de la creatinina en sangre, siempre y cuando el paciente no esté en un SLT(5,11).

Tratamiento: idealmente debería ser enfocado según la histología del tumor. No obstante, en una situación de emergencia se indican radioterapia local, quimioterapia y esteroides. Los más usados son la dexametasona a una dosis de 0,5 a 2 mg/kg/día o metilprednisolona a 40 mg/m²/día, con el fin de reducir el tamaño de la masa, en caso de linfoma, leucemia o el edema de la vía aérea(5). La decisión de implementar otras medidas invasivas debe ser tomada con especialistas de la vía aérea, ya que la intubación orotraqueal puede ser riesgosa y debe evitarse idealmente. En tumores no quimiosensibles, ni radiosensibles se debe considerar la opción quirúrgica(20).

Síndrome de vena cava superior

El síndrome de vena cava superior (SVCS) hace parte

de una de las complicaciones obstructivas del paciente oncológico. Se presenta con relativa frecuencia y es causado por compresión extrínseca u otro tipo de oclusiones intrínsecas(6,17).

Dentro de las causas extrínsecas están el linfoma no Hodgkin, el teratoma, otros tumores germinales, el cáncer de tiroides y los timomas. De estos, los que más se asocian al SVCS son el linfoma linfoblástico y la leucemia linfoide aguda de linaje T con masas mediastinal. Las causas extrínsecas son menos comunes, generalmente son secundarias a trombosis intravasculares ocasionadas principalmente por el tumor de Wilms, linfomas y la inserción de catéteres venosos centrales (CVC)(7).

La compresión u oclusión de la VCS altera el retorno venoso al corazón y, aumenta la presión venosa distal a la obstrucción, afectando principalmente la circulación venosa de la cabeza, el cuello y el tórax superior. La compresión resulta en la formación de circulación venosa colateral, incluida la

vena ácigos como colateral, cuando la obstrucción ocurre debajo de la vena(11).

Clínica y diagnóstico: la presentación clínica tanto del SVCS como del SMS es variable y en gran parte depende del compromiso de la vena cava, en pediatría, usualmente se usan como sinónimos los dos síndromes, en la **tabla 4** se describen los principales síntomas. En pediatría ocurren con menor frecuencia: mareos, síncope, confusión o alteraciones visuales. En los niños es más común que se presente clínica de choque, debido a la disminución del volumen ventricular por el retorno venoso reducido)(5,8).

Para el diagnóstico en niños se prefiere inicialmente el uso de radiografía simple de tórax que ayuda a identificar ensanchamiento del mediastino o desviación traqueal, ya que el uso de la TC, aunque ayuda a una mejor caracterización del compromiso traqueal o del mediastino, requiere el uso de contraste. La ecocardiografía podría estar indicada)(5).

Tabla 5. Síntomas SVCS y SMS

SVCS	SMS
Edema, plétora, cianosis en cara, cuello y extremidades superiores.	Tos, disfonía, disnea, ortopnea, sibilancias y estridor. Posición supina empeora los síntomas.
Inyección conjuntival.	Disfagia.
Ingurgitación de venas colaterales.	Dolor torácico.
Alteración del estado mental.	Alteración del estado mental y síncope.

Fuente: adaptado de Philip Lanzkowsky JF, editor. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology - 6th Edition. 6th Edition. 2016. 788 p.

Tratamiento: el manejo de estos pacientes requiere un especial cuidado y debe iniciarse lo más rápido posible, debido a que esta condición puede desencadenar en un paro cardiorrespiratorio. Las primeras medidas son: la elevación de la cabecera de la cama, mantener al niño

calmado, iniciar oxígeno suplementario y mantener un adecuado estado de hidratación. Adicionalmente, se recomienda el uso de dosis altas de metilprednisolona a 30 mg/kg en caso de presentación grave(18). Si el SVCS está relacionado con trombosis requiere intervencionismo

vascular, extracción de catéter venoso si se precisa, anticoagulación si el trombo no es tumoral e inserción de un stent cuando sea necesario. El SVCS relacionado con la compresión puede requerir radiación, quimioterapia, glucocorticoides, colocación de stent vascular o resección quirúrgica. Siempre que exista la sospecha de la presencia de LLA o linfoma linfoblástico es mandatorio el inicio de esteroides⁽⁵⁾.

Si se tiene evidencia de derrame pleural o pericárdico, una paracentesis puede ser tanto terapéutica como diagnóstica^(6,7).

Síndrome de ATRA

El síndrome de ATRA también llamado síndrome de diferenciación (DS, por sus siglas en inglés) es una complicación relativamente frecuente del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LMA M3), que se da después del inicio del ácido trans retinóico (ATRA) o trióxido arsénico (ATO)⁽²²⁾. Puede aparecer a los dos días siguientes hasta varias semanas después de su uso. Aproximadamente el 25% de los pacientes que reciben tratamiento con ATRA desarrollan el síndrome. Tiene una mortalidad hasta del 30% si no recibe tratamiento y entre el 1 y el 13% si lo recibe⁽¹⁶⁾.

Su fisiopatología no está del todo determinada, sin embargo, hay varias teorías que podrían explicarla. El ATRA puede aumentar citosinas circulantes como: IL-1, IL-6, IL-8, y el TNF- α que generan una inflamación sistémica (SIRS), porque favorecen la fuga capilar, esto explicaría la hipotensión, la retención hídrica y la fiebre⁽¹⁶⁾.

Clínica y diagnóstico: este síndrome se caracteriza por la aparición súbita de fiebre inexplicable y aumento de peso, edema periférico, dificultad para respirar acompañada de presencia de infiltrados pulmonares intersticiales en la radiografía de tórax, derrame pleural y pericárdico, hipotensión e insuficiencia renal aguda⁽²²⁾.

No existe una prueba confirmatoria, para el diagnóstico se emplean pruebas como el hemograma, que al momento de presentación tiene un recuento de glóbulos blancos $>5.000/\text{mm}^3$, creatinina $>1,4 \text{ mg/dL}$ y otras alteraciones que sugieren falla orgánica, PCR, procalcitonina, gases

arteriales y hemocultivos. En la placa de tórax se observan opacidades intersticiales, edema pulmonar o derrame pleural o pericárdico. Un electrocardiograma o ecocardiografía también pueden ser útiles para la evaluación de la función cardíaca⁽¹⁶⁾.

Tratamiento: el manejo del DS puede ser profiláctico con dexametasona a dosis de $2,5 \text{ mg/m}^2$ cada 12 horas durante 15 días, si presenta $>5.000/\text{mm}^3$ o creatinina $>1,4 \text{ mg/dL}$, o terapéutico; si hay manifestaciones clínicas y evidencia de falla orgánica con dexametasona a 10 mg/m^2 cada 12 horas, sumado a esto, debe iniciarse tratamiento específico para otras posibles etiologías. En el caso de una respuesta adecuada al tratamiento con esteroide sistémico, se mantendrán las dosis habituales de ATRA/ATO, pero si la respuesta no es adecuada estos deberán suspenderse⁽²²⁾.

Urgencias gastrointestinales

Las urgencias gastrointestinales pueden presentarse en cualquier niño con cáncer y, son causadas por el tumor primario, secundarias al tratamiento médico o quirúrgico. A continuación, se mencionan las urgencias gastrointestinales que son más comunes en el paciente oncológico pediátrico.

Mucositis

La mucositis se refiere al daño de las mucosas, está ampliamente documentada como una de las complicaciones más frecuentes en los niños que reciben quimioterapia sistémica, tratamiento con inmunosupresores y radioterapia. Afecta entre el 20 y el 40% de los pacientes que reciben quimioterapia convencional y, hasta el 80% de los que reciben altas dosis. Las áreas más afectadas son la cavidad oral, faringe, laringe y esófago, tienen mayor riesgo los pacientes que reciben radioterapia en cabeza y cuello. Sin embargo, se puede presentar en otras partes del tracto gastrointestinal⁽²³⁾.

Las mucositis se manifiestan con xerostomía, eritema o ulceración, dolor grave, malnutrición secundaria a la disminución en la ingesta, sangrado espontáneo si se asocia

a trombocitopenia e incluso pueden cursar con infecciones secundarias, especialmente si se asocia a neutropenia. *Candida* spp. son las principales responsables de coinfección en cavidad oral.

Tratamiento: generalmente estos pacientes requieren opiáceos para el control adecuado del dolor, analgésicos tópicos, el sulfato de zinc por su efecto antioxidante es útil por la estimulación de la regeneración epitelial⁽²⁴⁾. Los probióticos promueven una mejoría clínica y ayudan a disminuir la pérdida de peso y la diarrea, sin embargo, no son recomendados. También se usa la crioterapia en las lesiones de la cavidad oral. Además, si existen otras características que sugieran infección y en casos de mucositis grave, debe iniciarse tratamiento empírico tópico con clotrimazol o nistatina y antifúngicos sistémicos como el fluconazol oral. Indicar antivirales como aciclovir y valaciclovir podría ser apropiado. Cabe anotar, que en los casos graves en los que los pacientes no toleran la ingesta de alimentos, se indica la vancomicina y la nutrición parenteral como una parte fundamental del tratamiento^(24,25). El palifermin, un factor de crecimiento de queratinocitos ha demostrado ser útil en algunos estudios como medida profiláctica⁽¹⁶⁾.

Tiflitis

La tiflitis es una colitis necrotizante usualmente localizada en el ciego, que ocurre en el contexto de un paciente con neutropenia. Se presenta más en pacientes con leucemia y en trasplantados de células madre. Es el resultado de una invasión bacteriana o fúngica de la mucosa intestinal, aunque la citotoxicidad causada por agentes quimioterapéuticos también puede generar la inflamación característica. Esta puede ser tan grave que progresa rápidamente a necrosis del espesor completo de la pared intestinal ocasionando perforación, peritonitis y shock séptico. Los principales patógenos responsables son: bacterias Gram negativas como especies de *Pseudomonas* y *Escherichia Coli*, no obstante, existen otras bacterias Gram negativas que pueden ser causantes de la infección y causar una colitis necrotizante como: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* β -hemolítico, *Clostridium difficile*, *Aspergillus* y *Candida*⁽⁶⁾.

Clínica y diagnóstico: la clínica es inespecífica, pero la presencia de una masa en el cuadrante inferior derecho del abdomen asociada a la ausencia de ruidos peristálticos, la distensión abdominal y el dolor a la palpación, debe alertar sobre el posible diagnóstico.

Las imágenes diagnósticas más usadas son la radiografía de abdomen que evidencia neumatosis intestinal, aire libre en el peritoneo y engrosamiento de la pared intestinal. La ultrasonografía de abdomen es un método ampliamente usado ya que evita la irradiación del paciente y, revela edema y engrosamiento de la pared intestinal del ciego. La TC es la ayuda diagnóstica de elección ya que confirma el engrosamiento de la región cecal del intestino grueso⁽²⁴⁾.

Tratamiento: el tratamiento inicial se centra en la estabilización del paciente, la suspensión de la ingesta oral, la inserción de sonda nasogástrica, el pronto inicio de antibióticos de amplio espectro dirigidos a Gram negativos y anaerobios. Los LEV se deben ajustar a los requerimientos del paciente, si hay indicación se debe hacer transfusión de hemoderivados. En caso de ser necesario también se indican vasopresores. Una vez se hayan estabilizado, estos niños requieren una pronta evaluación por cirugía pediátrica en caso de presentar hemorragia digestiva persistente, pese a la resolución de la neutropenia y trombocitopenia o según los hallazgos imagenológicos que sugieran una perforación intestinal. La perforación, la necrosis intestinal y la sepsis, están directamente relacionados con alta mortalidad.

Intususcepción

La intususcepción es una invaginación del intestino proximal en una porción más distal y debe hacer sospechar la existencia de malignidad sobre todo cuando se presenta en niños mayores de dos años. La principal causa es la presencia de un tumor que, generalmente corresponde a un linfoma de Burkitt. Se presenta como un cuadro de obstrucción intestinal y se diagnostica con la clínica, radiografía y ultrasonografía de abdomen. En los niños en los que ya se conoce diagnóstico de malignidad, la intususcepción puede ser tratada con enemas, sin embargo, previamente deben ser evaluados por oncología pediátrica y cirugía pediátrica por el alto riesgo de perforación intestinal que tienen estos pacientes⁽⁵⁾.

Abscesos perirectales

Los abscesos rectales o de tejido contiguo ocurren comúnmente en pacientes con neutropenia prolongada que son tratados con quimioterapia y radioterapia. En general, la infección es causada por múltiples microorganismos tanto aerobios (ej. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Pseudomonas*) como bacterias anaerobias (Gram positivas y Gram negativas)(6).

Clínica: es característico el dolor en región ano-rectal, concomitante con el absceso puede existir una fístula, también se debe tener en cuenta que en los niños neutropénicos no hay pus y, se manifiesta entonces con edema, eritema e induración.

Tratamiento: el tratamiento inicial es con LEV y antibióticos de amplio espectro que cubran Gram positivos, Gram negativos y anaerobios. Adicionalmente, el factor estimulante de colonias de granulocitos debe iniciarse con el objetivo de acortar el tiempo de neutropenia. Los abscesos que no logren ser controlados con el manejo médico deben ser llevados a drenaje(6,17).

Pancreatitis aguda

La pancreatitis se presenta con un amplio espectro de manifestaciones, la mayoría son autolimitadas con una mortalidad del 2 al 5%. Puede tener una presentación leve, ocasionando una disfunción orgánica mínima sin presentar complicaciones o grave, progresando a una falla multiorgánica y muerte. En menos del 5% se presenta una pancreatitis hemorrágica que tiene una mortalidad tan elevada como del 86%. En el niño con cáncer, la pancreatitis suele ser el resultado del tratamiento prolongado con quimioterapéuticos como L-asparaginasa (L-ASA), 6-mercaptopurina, vincristina y glucocorticoides(26).

Clínica y diagnóstico: siempre debe sospecharse inflamación del páncreas en cualquier niño con dolor en epigastrio, náuseas y vómito que haya recibido L-asparaginasa(16,26). Para la evaluación, se recomienda solicitar amilasa y lipasa. La ecografía de abdomen no ha mostrado utilidad en pancreatitis secundaria al tratamiento con L-ASA. La TC es la imagen de elección en caso de presentarse como una pancreatitis grave o si se sospecha la presencia de pseudoquistes o abscesos(26,27).

Tratamiento: el manejo deberá centrarse en reposo intestinal, uso de sonda nasogástrica y líquidos endovenosos (LEV). Para el manejo sintomático puede usarse ondansetrón como antiemético y antiácidos. En los casos más graves estos pacientes requerirán manejo en unidades de cuidado crítico pediátricas(8,26).

Urgencias infecciosas

El paciente oncológico pediátrico tiene mayor riesgo de adquirir infecciones graves y diseminadas por bacterias, virus, hongos y parásitos por diferentes factores como la inmunosupresión secundaria a la quimioterapia, neutropenia, hipogammaglobulinemia y la lesión de barreras fisiológicas normales(5). A continuación, se menciona la complicación oncológica de origen infeccioso más común.

Fiebre y neutropenia

La fiebre y neutropenia (FN) es una complicación común en los pacientes pediátricos oncológicos que reciben tratamiento. La neutropenia profunda (recuento de neutrófilos <100 células/mm³) y la prolongada (>96 horas); secundaria a la quimioterapia, principalmente en el período de inducción, es la responsable de que las infecciones bacterianas y fúngicas sean la mayor causa de morbimortalidad en LMA y LLA; la mortalidad es mayor en LMA de 5,4 hasta 7,3%(28). Las infecciones ocasionan largos períodos de hospitalización, incremento del uso de antimicrobianos de amplio espectro y aparición de resistencia bacteriana(29).

Son múltiples los microorganismos que causan infecciones en los pacientes con FN, en un estudio observacional retrospectivo realizado en Colombia, las bacterias más frecuentes fueron en orden de frecuencia: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Shewanella putrefaciens*, resultados no muy diferentes a otras series(30). Los hongos más comunes son: *Pneumocystis jiroveci*, *Candida*, *Aspergillus* y *Zygomycetes*(31).

Diagnóstico: la FN se define como:

- **Recuento absoluto de neutrófilos (RAN):** <500 células/mm³ o <1.000 células/mm³ cuando se predice una caída a una cifra <500 células/mm³ en las 24 o 48 horas siguientes. Un RAN <100 células/mm³ es considerado como neutropenia profunda.
- **Fiebre:** registro único de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ espaciadas por al menos una hora⁽³²⁾.

Hasta el 20% de la FN en LLA puede presentarse sin foco y el 30% en la LMA, la bacteriemia en una menor proporción, para LMA es del 20% y del 10% para la LLA. Los principales focos y manifestaciones son según su frecuencia: respiratorio, digestivo, piel y tejidos blandos, CVC y urinario⁽²⁹⁾.

Las recomendaciones para el aislamiento de los gérmenes son los hemocultivos tanto de CVC como de periféricos, urocultivo y radiografía de tórax en caso de síntomas respiratorios o TC para buscar otros focos. Los reactantes de fase aguda, también ayudan a dirigir el diagnóstico y la evolución⁽³³⁾.

Conclusiones

- El diagnóstico y la atención eficaz de las neoplasias malignas pediátricas requiere un enfoque apropiado para la edad de los pacientes y una comprensión compasiva de la dinámica familiar.
- Una historia clínica completa y un acucioso examen físico son fundamentales en la orientación clínica del diagnóstico de las urgencias oncológicas.
- El reconocimiento temprano de las complicaciones y las urgencias en los pacientes oncológicos pediátricos contribuye de manera importante a un buen pronóstico general para los cánceres pediátricos.
- Las ayudas diagnósticas deben estar enfocadas en los hallazgos clínicos.
- El tratamiento específico, el uso racional de esteroides y el inicio de cubrimiento empírico de antimicrobianos son pilares fundamentales para el pronóstico de los niños con alguna urgencia oncológica.

Referencias bibliográficas

1. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone A-M, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics: Annual Report National Cancer Statistics. *Cancer*. 2018;124(13):2785-800.
2. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015 [internet]. SEER [citado 2018 dic. 15]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/index.html.
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de situación de salud (ASIS) Colombia [internet]. 2016 [citado 2018 dic. 15]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2016.pdf>.
4. Salud y vida para los niños con cáncer [internet]. s. f. [citado 2019 ene. 7]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Salud-y-vida-para-los-ni%C3%B1os-con-cancer.aspx>.
5. Prusakowski MK, Cannone D. Pediatric oncologic emergencies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(6):959-80.
6. Freedman JL, Rheingold SR. Management of oncologic emergencies. En: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editores.

Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology [internet]. 6a. ed. San Diego: Academic Press; 2016 [citado 2018 dic. 9]. p. 605-19. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128013687000326>.

7. Seth R, Bhat AS. Management of common oncologic emergencies. *Indian J Pediatr.* 2011;78(6):709-17.
8. Philip Lanzkowsky JF, editor. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology.* 6a. ed. San Diego: Academic Press; 2016.
9. Burns RA, Topoz I, Reynolds SL. Tumor Lysis Syndrome: Risk Factors, Diagnosis, and Management. *Pediatr Emerg Care.* agosto de 2014;30(8):571-6.
10. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3-11.
11. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Madsen BE. Emergencies in hematology and oncology. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(4):609-41.
12. Ruggiero A, Rizzo D, Amato M, Riccardi R. Management of hyperleukocytosis. *Curr Treat Options Oncol* [internet]. 2016 [citado 2018 feb. 21];17(2). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11864-015-0387-8>.
13. Jain R, Bansal D, Marwaha RK. Hyperleukocytosis: emergency management. *Indian J Pediatr.* 2013;80(2):144-8.
14. Haase R, Merkel N, Diwan O, Elsner K, Kramm CM. Leukapheresis and exchange transfusion in children with acute leukemia and hyperleukocytosis. A single center experience. *Klin Padiatr.* 2009;221(6):374-8.
15. Orkin S, Fisher D, Look A, Lux S, Ginsbur D, Nathan D. *Oncology of infance and childhood.* Saunders/Elsevier; 2009.
16. López Almaraz R. *Urgencias oncológicas en pediatría y terapia de soporte.* 2a. ed. España: Ergon; 2013. 294 p.
17. Perkins JC, Davis JE. *Hematology/oncology emergencies.* Elsevier; 2017.
18. Cronstein BN. Clinical use of methylprednisolone sodium succinate: a review. *Curr Ther Res.* enero de 1995;56(1):1-15.
19. Ropper AE, Ropper AH. Acute Spinal Cord Compression. *N Engl J Med.* 06 de 2017;376(14):1358-69.
20. Kang CH, Kim YT, Jeon S-H, Sung S-W, Kim JH. Surgical treatment of malignant mediastinal neurogenic tumors in children. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2007;31(4):725-30.
21. Jagers J, Balsara K. Mediastinal masses in children. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;16(3):201-8.
22. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2014;123(18):2777-82.

23. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-61.
24. Adelberg DE, Bishop MR. Emergencies related to cancer chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27(2):311-31.
25. Van Sebille YZA, Stansborough R, Wardill HR, Bateman E, Gibson RJ, Keefe DM. Management of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(11):50.
26. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(2):162-7.
27. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2008;152(1):106-10, 110.e1.
28. Sung L, Buxton A, Gamis A, Woods WG, Alonzo TA. Life-threatening and fatal infections in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(1):e30-35.
29. Ducasse K, Fernández JP, Salgado C, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(3):333-8.
30. Hurtado IC, Sánchez DP, Espinal DA, Garcés C. Evolución clínica y de laboratorio de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer, en un hospital de Colombia, período 2007-2009. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(6):672-6.
31. Ammann RA, Tissing WJE, Phillips B. Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(3):258-65.
32. Paganini H, Santolaya de P ME, Álvarez M, Araña Rosaínz M de J, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infectol*. 2011;28:10-38.
33. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(18):2082-94.

Falla hepática aguda

Luis Felipe Hurtado

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesor:

Patricia Ruiz Navas

Gastroenteróloga y hepatóloga pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe

Introducción

La Falla Hepática Aguda (FHA) es una condición potencialmente fatal donde un niño *previamente sano* pierde rápidamente la función hepática, la mayoría de las veces en asociación con compromiso multisistémico, siendo característica la coagulopatía y la encefalopatía.

A pesar de ser una entidad inusual en la unidad de cuidado intensivo pediátrico, su abordaje diagnóstico y manejo multidisciplinario en una unidad que cuente con hepatología es indispensable para lograr desenlaces óptimos, entre los cuales podría estar el trasplante hepático oportuno, siendo responsable hasta del 15% de los trasplantes hepáticos en pediatría⁽¹⁾.

La etiología es muy heterogénea y varía dependiendo de la edad, la geografía y las condiciones sociodemográficas del paciente, aunque aproximadamente en el 50% de los casos, la causa no es determinada⁽¹⁾.

El manejo consiste generalmente en medidas de soporte, enfocándose en la anticipación, prevención y tratamiento de las complicaciones multisistémicas, junto con la consideración del trasplante hepático. Además, es importante identificar la etiología, pues podría ofrecer un tratamiento específico, así como evitar los tratamientos innecesarios. Los desenlaces para los niños con FHA son desfavorables, especialmente en

niños menores de un año por ingestión accidental de acetaminofén y la enfermedad de Wilson.

Hasta la fecha, lo que ha demostrado mejoría en el pronóstico es un manejo temprano en la unidad de cuidados intensivos y el trasplante hepático, por lo que se deben trasladar a estos pacientes, sin demora, a una unidad que cuente con estos servicios.

Definición

La FHA fue descrita originalmente por Trey y Davidson en 1970, como una lesión hepática grave en un paciente sin enfermedad previa, que progresó a encefalopatía hepática en las ocho semanas posteriores a los síntomas iniciales (generalmente inicio de ictericia). Esta definición fue inadecuada para pacientes pediátricos, quienes pueden presentar FHA con encefalopatía no relacionada con la falla hepática (especialmente en enfermedades neuro metabólicas), desarrollar la encefalopatía in-útero, o que pueden no desarrollar encefalopatía en el curso de la enfermedad hepática a pesar de un mal pronóstico, así mismo, la encefalopatía puede ser difícil de evaluar en lactantes, por lo cual, no se requiere siempre la presencia de encefalopatía para el diagnóstico de FHA en niños^(3,4).

Actualmente, la falla hepática aguda pediátrica se define como un trastorno multisistémico que involucra gravemente

Urgencias

Falla hepática aguda

la función hepática, con o sin encefalopatía, en paciente sin enfermedad hepática previa.

El diagnóstico clínico requiere los siguientes criterios y aplica para pacientes desde el nacimiento hasta los 18 años^(1,4):

- Inicio de la falla hepática dentro de las ocho semanas de la enfermedad hepática, en paciente sin enfermedad hepática previa.
- Evidencia de lesión hepática, documentada por la elevación de enzimas hepáticas o bilirrubinas.
- TP >15 o INR >1,5 no corregible con vitamina K en pacientes con encefalopatía, o pacientes sin encefalopatía con TP >20 o INR >2.

Estos criterios derivan del estudio del PALF-SG (*Pediatric Acute Liver Failure Study Group*, por sus siglas en inglés), el cual involucró 24 centros de hepatología pediátrica en Canadá, Estados Unidos (EE. UU.) e Inglaterra (durante seis años se reclutaron 348 pacientes desde el nacimiento hasta los 18 años con los criterios anteriormente descritos), siendo el

estudio con mayor volumen de pacientes con diagnóstico de falla hepática aguda^(1,4).

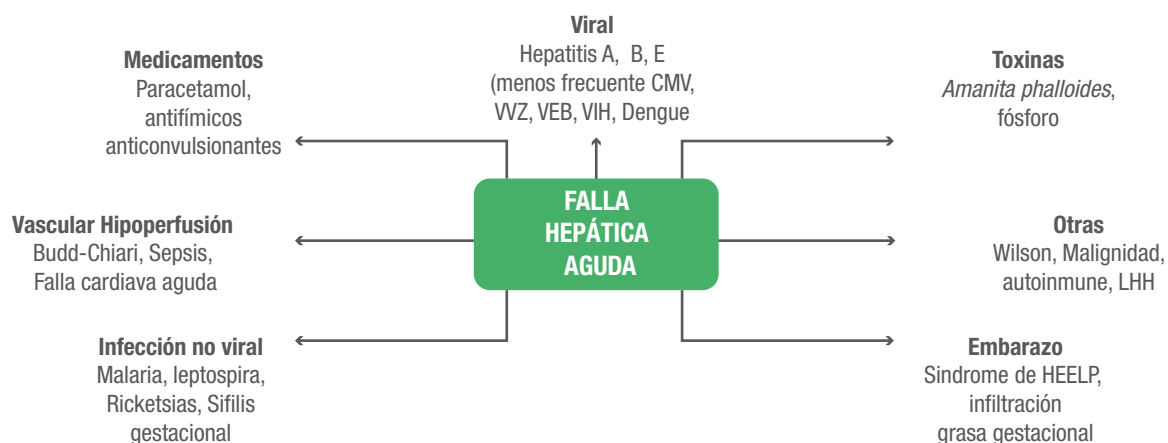
Epidemiología

Es una entidad rara. En Estados Unidos, la incidencia de FHA pediátrica se estima en 17 casos por 100.000 personas cada año. Para pacientes con etiología establecida se requirió trasplante en el 25% vs el 46% en los pacientes con etiología indeterminada, de igual modo, menos tasas de recuperación espontánea de la función hepática^(5,11).

Etiología

La etiología es variada; podría ser de origen infeccioso, inmunológico, metabólico, tóxico o por medicamentos, isquémico o neoplásico (**ver figura 1**). Las proporciones varían de acuerdo con el país de procedencia y a las condiciones socioeconómicas, siendo las intoxicaciones agudas, la principal causa en países desarrollados, en contraste con la etiología infecciosa en los países en vía de desarrollo.

Figura 1. Etiología Falla hepática aguda



CMV: citomegalovirus, VZV: virus de la varicela Zoster, VEB: virus de Epstein Barr, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, LHH: linfocitosis hemofagocítica, QT: quimioterapia. and Oncology - 6th Edition. 6th Edition. 2016. 788 p.

Fuente: tomado de European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the Management of Acute liver Failure. Journal of Hepatology 2017.

En la población pediátrica entre el 40 y el 50% de la etiología es criptogénica, cifra que varía de acuerdo al grupo de edad, la región de procedencia y, la extensión de estudios realizados según los protocolos de cada institución(7).

En neonatos y lactantes menores; los errores congénitos del metabolismo son la causa más frecuente, mientras que en preescolares y escolares; las hepatitis virales, la intoxicación aguda y la hepatitis autoinmune son las entidades más comunes.

En el estudio PALF-SG, la principal causa fue la intoxicación por acetaminofén en el 19%, el 10% por enfermedades congénitas del metabolismo, el 9% de origen autoinmune y, en menor proporción, la etiología infecciosa y la isquémica. En el 49% de los casos no se pudo determinar la causa.

Una revisión sistemática de cinco estudios realizados en la India con 215 niños en FHA reportó que la hepatitis viral fue responsable del 60 al 90% de los casos; siendo la hepatitis A el principal agente etiológico. Las intoxicaciones fueron responsables del 6 al 8% y, no se pudo determinar la causa en el 20% aproximadamente (5,6).

Fisiopatología

Los mecanismos que causan la lesión y eventualmente llevan a falla hepática pueden ser multifactoriales y, en ocasiones son poco conocidos. Se desconoce la razón por la cual solo entre el 1 y el 2% de los pacientes con hepatitis virales desarrollan insuficiencia hepática. Esto podría deberse a un efecto citopático directamente inducido por el virus, o por la respuesta inmunológica frente a los antígenos del virus, acoplados en la membrana del hepatocito. El 40% de los pacientes con insuficiencia hepática provocada por el virus de la hepatitis B (VHB), negativiza el antígeno de superficie en pocos días de haber iniciado la falla hepática y, a menudo no se encuentra el ADN viral en el plasma, sugiriendo esto una respuesta hiperinmune. En el caso de fármacos como paracetamol e isoniazida, se forman metabolitos que se unen de forma covalente a elementos celulares formando neoantígenos, así como el consumo de sistemas de desintoxicación

y, la formación de radicales libres dentro del hepatocito, lesionando este último(8).

La encefalopatía se puede generar en relación con la disfunción hepática, por acumulación de amonio y falsos neurotransmisores con actividad GABA mimética, la hipotensión dada por la liberación masiva de mediadores inflamatorios, sepsis y falla multiorgánica que frecuentemente ocurren en esta enfermedad(8,10).

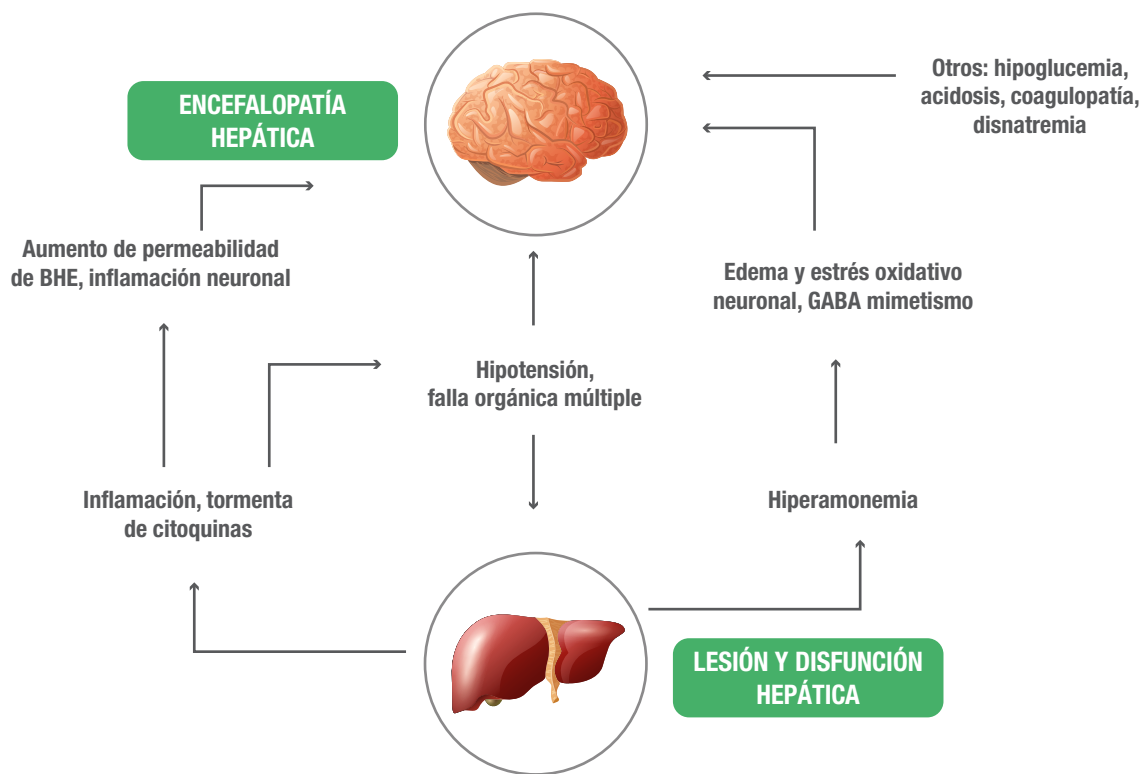
En estadios más avanzados, además de los falsos neurotransmisores; el edema cerebral, la hipertensión endocraneana y, la disminución de la presión de perfusión cerebral jugará un papel más importante.

El amoniaco es la neurotoxina característica de la encefalopatía hepática, se produce en el enterocito y, en la microbiota intestinal que cataboliza productos nitrogenados. El hígado intacto metaboliza todo el amoniaco en glutamina, previniendo que este entre a la circulación sistémica, pues interfiere con la capacidad de la neurona para transportar aminoácidos, induce estrés oxidativo e incrementa la osmolaridad en los astrocitos, contribuyendo al edema cerebral, además de activar a los receptores del ácido gamma aminobutírico (GABA) inhibiendo la actividad neuronal(9). Otros metabolitos como el oxindol, un producto del metabolismo del triptófano producido en la microbiota intestinal causa sedación, debilidad muscular, hipotensión y coma, cuando no es depurado por el hígado(10).

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica resulta de la liberación masiva de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios. Similar a la sepsis; estos pacientes tienen un estado hiperdinámico, con dilatación esplácnica, resistencias vasculares sistémicas y pulmonares disminuidas, gasto cardíaco elevado, con aumento de tasa metabólica basal e hipotensión. De igual manera, estos pacientes están propensos a infecciones por la disfunción inmunológica, el sobrecrecimiento y la translocación bacteriana a nivel del intestino. Lo anterior, aparte de empeorar la encefalopatía, genera disfunción multiorgánica por hipoperfusión y, alteración en la microvasculatura, con endotelitis y formación de microtrombos, generando complicaciones como: el SDRA, la hemorragia gastrointestinal, la falla renal y, la coagulación intravascular

diseminada (CID)(12). En la **Figura 2**, se esquematiza la fisiopatología de la encefalopatía hepática.

Figura 2. Fisiopatología de la encefalopatía hepática



BHE: barrera hemato encefálica

Fuente: adaptado de Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: Role of Ammonia and Systemic Inflammation. J Clin Exp Hepatol. 2015; vol 5, p7-S20.

Presentación clínica

Esta entidad tiene un espectro amplio de presentación dependiendo de la etiología, el grado de insuficiencia y la edad de presentación. Se da típicamente en un paciente previamente sano con pródromos de dolor abdominal, malestar, hiporexia, con o sin fiebre. De acuerdo a la etiología, en cuestión de días a semanas se evidencia: ictericia, distensión abdominal, cambios en el estado mental, coagulopatía y complicaciones multisistémicas(2,7).

A pesar de que en la población pediátrica no se ha subclasificado en hiperaguda, aguda y subaguda, esta clasificación, que tiene en cuenta el tiempo entre el inicio de la ictericia y el desarrollo de encefalopatía, permite estrechar las posibilidades etiológicas, estimar el riesgo de complicaciones multisistémicas, así como la posibilidad de recuperación espontánea (**ver tabla 1**).

Tabla 1. Semanas desde el inicio de la ictericia al desarrollo de encefalopatía

0	1	8	12	>12 semanas= Falla hepática crónica
Hiperaguda	Aguda	Subguda		
+++	++	+		gravedad decoagulación
+	++	+++		Ictericia
++	++	+/-		Grado de hipertensión intracraneal
Buena	Moderada	Pobre		Posibilidad de recuperación espontanea
Acetaminofén VHE, VHA, vascular	VHB	Metabólicos, tóxicos Wilson, Linfoma		Causa típica

VHE: Virus de Hepatitis E,
 VHA: Virus de Hepatitis A,
 VHB: Virus de hepatitis B.

Fuente: adaptado de European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines panel, Wendon, J; Panel members, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, et al. Clinical practical guidelines on the management of acute liver failure. J Hepatol. 2017;66(5):1047-81.

Los pacientes con falla hiperaguda tienen coagulopatía y elevación importante de las transaminasas, con poca elevación de bilirrubina y, más complicaciones sistémicas. Mientras que, en la presentación subaguda; la encefalopatía se puede dar de forma más gradual, hay más ictericia, presencia de ascitis, esplenomegalia u otros signos de hipertensión portal(8).

Exceptuando las intoxicaciones comunes producidas por acetaminofén, fosforo y hongos, el inicio preciso de la enfermedad puede ser difícil de determinar. En ausencia de ictericia u otros signos evidentes de disfunción hepática, ciertos procesos, como una hepatitis de origen viral, pudiesen ser tratados como una infección gastrointestinal común.

Como se mencionó previamente, la encefalopatía puede ser difícil de evaluar o no presentarse. La importancia de

la encefalopatía radica en su correlación con el grado de disfunción hepática, así como su papel pronóstico. En pacientes con presentación subaguda, incluso grados bajos de encefalopatía son de mal pronóstico, mientras que, en los pacientes con una forma aguda, la encefalopatía será de mal pronóstico en estados avanzados(12).

En los estadios I y II, la clínica puede variar entre somnolencia e irritabilidad, agitación, inversión del sueño, cambios del comportamiento, con un examen físico neurológico que puede ser normal o poner en evidencia la incapacidad para realizar tareas como dibujar o realizar cálculos simples, además de hiperreflexia y asterixis leve(12).

En los estadios III y IV; el paciente se encuentra estuporoso, con lenguaje incoherente, o puede encontrarse completamente en coma, sin ningún tipo de respuesta a estímulos

externos y, en los hallazgos clínicos, se puede evidenciar postura flexora, extensora o flacidez total, con requerimientos de ventilación mecánica invasiva por falla ventilatoria e incapacidad de proteger la vía aérea. Además, puede tener un electroencefalograma que puede mostrar

desde enlentecimiento de ondas bilateral hasta silencio eléctrico cortical. Muchos de estos pacientes pueden desarrollar hipertensión endocraneana y herniación encefálica, con anisocoria, hemiparesia, triada de Cushing y, pérdida de los reflejos del tallo⁽¹²⁾.

Tabla 2. Grados de encefalopatía hepática

Grados de encefalopatía				
	I	II	III	IV
Síntomas	Cambios ligeros de comportamiento, inversión del sueño	Somnolencia, conducta inapropiada, agitación, desorientación	Estupor, reacciona a estímulos dolorosos	Coma Con o sin respuesta a estímulos dolorosos
Signos	Dificultades para dibujar o ejecutar tareas mentales	Asterixis, incontinencia	Hiperreflexia, reflejos extensores, rigidez	Arreflexia, flacidez, silencio en ECG

Fuente: Tomado de Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(5):575-81.

En el estudio PALF-SG, de los 348 pacientes pediátricos con falla hepática aguda, las manifestaciones más comunes incluyeron:

- Encefalopatía: 53% (13% en grado III o IV).
- Coagulopatía: 63%.
- Falla respiratoria: 40%.
- Choque: 22%.
- Ascitis: 22%.
- Lesión renal aguda: 9%.

Evaluación diagnóstica

Uno de los principales determinantes en el manejo de la FHA es su reconocimiento temprano que, permite iniciar la búsqueda y el tratamiento oportuno de una entidad específica. En general, la FHA debe estar presente dentro de

los diagnósticos diferenciales de un niño con inicio agudo de ictericia, aspecto tóxico o encefalopatía.

Los objetivos de la evaluación diagnóstica son: esclarecer la etiología, que en ocasiones permite ofrecer un manejo específico, evitar tratamientos u otros exámenes diagnósticos innecesarios. También permite identificar y tratar oportunamente las complicaciones multisistémicas, la necesidad de trasplante hepático y las condiciones que lo contraindican^(1,7,8).

Dentro de la historia clínica debemos indagar por la historia perinatal, los antecedentes de viajes a regiones endémicas de agentes hepatotropos, la historia de transfusiones, el contacto con personas con hepatitis de origen infeccioso, la exposición a animales, la ingestión de leche no pasteurizada, el manejo de aguas residuales y la ingesta de agua no tratada.

Se debe tener en cuenta el consumo de medicamentos hepatotóxicos de forma crónica, como el acetaminofén y el ácido valproico, para lo cual se debería hacer un inventario de medicamentos o químicos con potencial hepatotóxico que, se manejan en casa y la posibilidad de la ingestión accidental o intencional. No olvidar indagar acerca de la administración de productos naturistas o la ingestión de hongos (ej. *Amanita phalloides*, *Lepiota*).

En los neonatos y lactantes menores, se deben tener en cuenta como etiología las infecciones STORCH, el herpes neonatal, la enfermedad hepática neonatal aloimmune (hemocromatosis neonatal) y los errores innatos del metabolismo, dentro de los cuales, los más comunes son: la galactosemia, la tirosinemia tipo 1 y el Niemann Pick tipo C. En adolescentes, existe la posibilidad de drogas intravenosas y la conducta sexual de alto riesgo, así como una intoxicación en un intento suicida(1,7,8).

Los antecedentes familiares de enfermedad de Wilson, consanguinidad, muertes infantiles tempranas, presencia de una condición autoinmune o consumo crónico de medicamentos podrían apuntar a un diagnóstico específico(2,8). No olvidar que en Colombia el dengue, la leptospira y la malaria son tres entidades importantes a tener en cuenta. Dentro del examen físico, además de evaluar el estado hemodinámico e identificar rápidamente a los pacientes en estado de choque y encefalopatía, se pueden encontrar los signos específicos de disfunción hepática aguda como: ictericia, hepatomegalia, dolor en hipocondrio derecho, alteración en el estado mental, petequias, hematomas y sangrado por sitios de venopunción. En pacientes con falla hepática de inicio más insidioso se puede encontrar: circulación colateral, esplenomegalia, ascitis y falla de medro.

Ciertos hallazgos nos pueden hablar de una condición específica; como facies dismórficas, falla de medro, organomegalias y miopatías en errores congénitos del metabolismo, anillos de Kayser-Fleischer en enfermedad de Wilson. Encontrar esplenomegalia, adenomegalias y fiebre sugiere etiologías infecciosas (ej. VEB, *Salmonella*, Sífilis), DRESS, infiltración leucémica, linfocitosis hemofagocítica, etc(12,15)

La toma de exámenes de laboratorio tiene como objetivo los siguientes(2,7,8):

- Identificar el grado de disfunción hepática, para lo cual se solicitan enzimas hepáticas, niveles de bilirrubinas, tiempos de coagulación y niveles de amonio.
- Identificar una etiología específica guiada por historia clínica y examen físico: según la sospecha se podrá solicitar: hemocultivos, serologías y estudios moleculares para hepatotropos, gota gruesa, niveles de acetaminofén, auto anticuerpos (ej. anticuerpos antinucleares y antimitocondriales), niveles de ceruloplasmina, ferritina, exámenes metabólicos (ej. actividad galactosa-1 transferasa para la galactosemia, niveles de tirosina en tirosinemia tipo I y relación lactato: piruvato en sospecha de mitocondriopatías), etc. No olvidar en los neonatos, solicitar el perfil infeccioso a la madre sí se requiere (ej. VHB, VDRL, VIH, toxoplasmosis).
- Identificar complicaciones multisistémicas de acuerdo con la sospecha clínica: función renal, ionograma, gases arteriales, lactato, placa de tórax, niveles de fibrinógeno, tromboelastografía, electroencefalograma y, hemocultivos. Estos paraclínicos se deberán repetir como parte de la monitorización y el manejo de las complicaciones multisistémicas según el criterio del clínico.

La elevación marcada de las transaminasas usualmente indica necrosis del hepatocito, asociado a infección viral aguda, lesión por isquemia o intoxicaciones. La presencia de colestasis con elevación de la fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transpeptidasa, se da en el contexto de las hepatitis virales, a diferencia de entidades como la intoxicación por paracetamol, donde es menos común. En el síndrome de Reye; hay elevación marcada de las transaminasas sin incremento en las bilirrubinas y, en enfermedades metabólicas; la elevación de las transaminasas y las bilirrubinas es modesta(8,12,15).

Tratamiento

El manejo de un paciente con FHA consiste en el tratamiento de la enfermedad de base, además de un monitoreo y evaluación completa que, permita identificar y tratar oportunamente las complicaciones multisistémicas. Algunas entidades permiten ofrecer un trata-

miento específico como lo muestra la **tabla 3**. El inicio oportuno resulta determinante en el pronóstico de los pacientes. Se recomienda el uso sistemático de N-acetilcisteína en los pacientes sin ninguna causa identificable^(8,15). Además, algunas etiologías no permiten el trasplante hepático como es el caso de la enfermedad mitocondrial o la leucemia^(8,14).

Tabla 3. Manejo específico de la FHA

Etiología	Tratamiento específico
Intoxicación por paracetamol	N-acetilcisteína
Virus de herpes simple	Aciclovir
VHB	Entecavir o lamivudina
Intoxicación por hongos	Penicilina y silimarina
Hepatitis autoinmune	Prefnisona con o sin azatioprina
Hemocromatosis neonatal	Inmunoglobulina intravenosa + exanguinotransfusión
Galactosemia	Dieta sin lactosa o galactosa
Enfermedad de Wilson	Diálisis con albúmina o plasmaféresis, seguido de penicilamina

Fuente: elaboración propia.

La FHA se puede presentar en cualquier escenario clínico, desde un consultorio en el área rural hasta en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos. Idealmente, estos pacientes deberían ser atendidos en una institución que cuente con la especialización de hepatología, con capacidad para efectuar trasplante hepático en caso de requerirlo, y ser tratados en una unidad de cuidados intensivo pediátrico (UCIP) con el control permanente de sus signos vitales^(8,11).

Consideraciones generales

La FHA es una condición que requiere el ingreso a la UCIP, para identificar y tratar oportunamente las múltiples posibles complicaciones. Así mismo, considerar la posibilidad de requerir trasplante hepático tempranamente, ya que ha sido en compañía con el ingreso temprano a la UCIP, las medidas que modifican el pronóstico de una FHA, por lo que no se debería retrasar la remisión del paciente⁽⁸⁾.

En el servicio de urgencias pueden llegar a requerir intubación endotraqueal cuando hay un grado alto de encefalopatía, inestabilidad hemodinámica e hipoxemia; secundario a edema pulmonar neurogénico o SDRA, los cuales pueden estar presentes hasta en el 30% de los pacientes, para lo cual se recomienda utilizar ventilación protectora con volúmenes corrientes bajos y Positive Ending Expiratory Pressure (PEEP, por sus siglas en inglés) óptimo, manteniendo presiones mesetas entre 28 y 30 mmHg. Se debe evitar la hipercapnia porque aumenta la hipertensión endocraneana y, se recomienda mantener niveles de PCO_2 de 35 a 40 mmHg, por lo que estos pacientes deberían estar monitorizados con capnografía(8,14,15).

Si el niño se encuentra hemodinámicamente inestable se debe iniciar el manejo con líquidos isotónicos, teniendo en cuenta que estos pacientes son sensibles a la sobrecarga hídrica por el aumento de la permeabilidad vascular. Una vez el paciente se encuentre estable, se deben restringir los aportes hídricos al 80 o 90% de los requerimientos basales, siempre y cuando el estado hemodinámico lo permita(7,8). Si a pesar del manejo con líquidos, el paciente continúa en estado de choque, se recomienda la noradrenalina como el vasopresor inicial, a dosis de 0,05 a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Se deberían monitorizar las metas de reanimación con el monitoreo de signos vitales, el llenado capilar, el gasto urinario, la presión venosa central, el lactato y, la extracción tisular de oxígeno, por lo cual, se recomienda tener línea arterial y catéter venoso central. Hay que recordar que, en estos pacientes el estado neurológico y el lactato pueden no ser útiles para dirigir la reanimación, ya que están alterados por la disfunción hepática. Además, se debe tener presente que estos pacientes pueden hacer hipertensión endocraneana fruto del edema cerebral, de modo que, se requiere mantener una adecuada presión de perfusión cerebral mediante una presión arterial sistólica entre el percentil 75 y 90(8,14,15).

Encefalopatía e hipertensión endocraneana

La encefalopatía se debe identificar de forma temprana con evaluaciones seriadas del estado neurológico, pues es

la principal causa de mortalidad. Hay que recordar que no siempre se presenta, particularmente en niños pequeños. Al encontrar un paciente encefalopático, aparte de la hiperamonemia y, los falsos neurotransmisores que se generan en la FHA se deben evaluar y tratar para otras causas de encefalopatía, que pueden estar presentes en este tipo de pacientes, tales como: hipoxemia, hipotensión, hipoglucemia, trastornos hidroelectrolíticos, sepsis, sangrado intracraneano o uremia. Aunque no hay niveles de amonio que puedan predecir el grado de encefalopatía, se ha encontrado que niveles superiores a 200 $\mu\text{mol}/\text{L}$ se asocian con el aumento de la mortalidad. Las medias generales de tratamiento consisten en minimizar estímulos dolorosos, elevar la cabecera a 30 grados, evitar la fiebre, mantener niveles hidroelectrolíticos normales, en particular de sodio, mantener un paciente normoglucémico y normocápnico. A su vez, se deben evitar medicamentos con efecto GABA y, siempre es fundamental mantener un adecuado estado de oxigenación y una adecuada presión de perfusión cerebral, para evitar el daño neurológico adicional. Ante un rápido deterioro neurológico, se debe evaluar la posibilidad de sangrado intracraneano, particularmente en los pacientes que presentan coagulopatía. También se recomienda tomar hemocultivos e iniciar antibióticos de amplio espectro, ya que la sepsis es una de las principales causas de deterioro clínico neurológico(8,15).

La hipertensión endocraneana se produce hasta en el 33% de los pacientes con encefalopatía grado III o IV. Dentro de los factores de riesgo se encuentran: la falla hepática hiperaguda, la lesión renal aguda y el requerimiento de inotrópicos. No olvidar que estos pacientes pueden presentar focalizaciones o deterioro neurológico por crisis no convulsivas, así que, ante la sospecha de estas, se debe instaurar el manejo impregnando con fenobarbital o levetiracetam, e instaurar monitoreo electroencefalográfico. La decisión de insertar un catéter intracraneano para monitorizar la presión intracraneana (PIC) debe ser puesta en una balanza con el riesgo de sangrado. Se han reportado tasas de sangrado entre el 10 y el 20% de los procedimientos, siendo la mayoría sangrados mínimos. Desafortunadamente en niños, la monitorización de la presión intracraneana no ha mostrado un aumento en la tasa de supervivencia(14,15).

La infusión profiláctica de solución salina al 3% para mantener el sodio sérico entre 145 y 155 mEq/L en pacientes con encefalopatía grave, se ha asociado con menos episodios de hipertensión endocraneana. Si la PIC es mayor a 20 mmHg o hay signos de herniación encefálica, se inicia el manejo con manitol o solución salina al 3% y, se lleva la PCO₂ entre 30 y 35 mmHg. Como último recurso, se tendrá que considerar el coma barbitúrico y la hipotermia controlada(14,15).

Para tratar la hiperamonemia se debe evitar el ingreso de nitrogenados, evitando el sangrado gastrointestinal, por lo que se recomienda la protección gástrica y, mantener ingresos proteicos que no superen el rango de 0,5 a 1 g/kg/día. También se administra lactulosa a 0,5 g/kg cada 2 a 4 horas por sonda nasogástrica y rifaximina. También se han usado quelantes de amonio como la L-ornitina, la L-asparato y el benzoato de sodio. Hasta ahora, la hemofiltración sigue siendo el tratamiento más efectivo; capaz de disminuir la hiperamonemia(14,15).

Coagulopatía

Otra de las complicaciones con mayor impacto es la coagulopatía. A pesar de que el TP y el INR son marcadores muy sensibles y específicos de lesión y disfunción hepática grave; reflejando el déficit de los factores vitamina K dependientes sintetizados en el hígado, son pobres indicadores a la hora de estimar el riesgo de sangrado. Esto se debe a que se consumen también sustancias anticoagulantes como la proteína S y C, además de un aumento en la expresión del factor de Von Willebrand, aumento del factor VIII y endotelitis, que favorecen la trombosis. Es por esto por lo que, en ausencia de sangrados o de una intervención, no se recomienda la corrección de los tiempos de coagulación o la trombocitopenia, pues no modifica la incidencia de sangrado, pero si implica aportes hídricos aumentados y, una carga proteica que podría empeorar la hiperamonemia(11,15).

La tromboelastografía comparativamente con el TP, TPT y plaquetas, ha mostrado ser una herramienta con mejor rendimiento a la hora de dirigir la terapia transfusional, dismi-

nuyendo significativamente el número de transfusiones, sin aumentar los eventos de sangrado(8,15).

Como medidas básicas para el manejo de la coagulopatía; tratar oportunamente las infecciones y la presencia de uremia, evitar medicamentos como AINES, la administración de vitamina K y la protección gástrica(7).

Ante un paciente que sangra o requiere un procedimiento invasivo, se debe administrar plasma fresco congelado (PFC) de 15 a 20 mL/kg cada seis horas; transfundir plaquetas si estas son menores a 50.000/μL; crioprecipitado si hay sangrado no controlado o tiene fibrinógeno menor a 100 mg/dL. Si está disponible el factor VII recombinante, se recomienda su uso en hemorragia no controlada a dosis de 15 a 30 μg/kg cada 6 horas hasta lograr la hemostasia(14).

Otras complicaciones

La lesión renal aguda se presenta entre el 40 y el 60% de los pacientes. Se produce por hipovolemia, necrosis tubular aguda, síndrome hepatorenal, principalmente en intoxicación por paracetamol, síndrome de Reye, etiología infecciosa o sangrado gastrointestinal. Su manejo consiste en mantener presiones de perfusión adecuadas, evitar los nefrotóxicos y, no retrasar la terapia de reemplazo renal cuando se presenten sus indicaciones.

La sepsis se presenta en el 60 al 80% de los pacientes en el transcurso de la enfermedad, así; el 50% secundaria a neumonía, el 20% a ITU, el 15% asociada a catéter y, el último 15% a translocación bacteriana en el intestino. En la mayoría de los aislamientos se encuentra: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*. Incrementa el riesgo de encefalopatía, coagulopatía, lesión renal aguda y falla respiratoria. Se recomienda tomar hemocultivos, urocultivo y placa de tórax al ingreso y cuando hay deterioro clínico. A pesar de que muchos recomiendan el inicio de antibióticos profilácticos, el sistemático al ingreso no incrementa la tasa de supervivencia ni previene de futuras infecciones. La administración sistemática de los antibióticos estará re-

comendada cuando la probabilidad de sepsis sea alta, haya hipotensión refractaria, progresión a encefalopatía de alto grado o lesión renal aguda. Los antibióticos recomendados son: vancomicina más una cefalosporina de tercera generación y fluconazol. En neonatos se debería usar de forma empírica el aciclovir⁽⁸⁾.

La hipoglucemia es una de las complicaciones metabólicas más importantes, se da por hiperinsulinismo (por disminución de la degradación hepática), gluconeogénesis y gluco-genólisis disminuida. Usualmente estos pacientes requieren líneas centrales para administrar flujos metabólicos de 10 a 15 mg/kg/min para mantener niveles de glucemia de 150 a 180 mg/dL. Es frecuente la presencia de hiponatremia, la cual se debe corregir oportunamente ya que empeora el edema cerebral⁽⁷⁾.

No es raro que estos pacientes requieran suplementación con fósforo. La hipofosfatemia se produce cuando el hepatocito se está regenerando y, se ha encontrado como marcador de buen pronóstico, por el contrario, la hiperfosfatemia predice el fracaso de una recuperación espontánea^(7,15).

Soporte hepático: actualmente su uso está dirigido a pacientes con acidosis metabólica grave, choque refractario y, encefalopatía de alto grado como terapia puente a un trasplante hepático. Se dividen en: perfusión ex vivo, soporte hepático bioartificial; que incorpora hepatocitos a través de los cuales se filtra la sangre y; los métodos de desintoxicación, dentro de los cuales está la hemofiltración, la plasmaféresis o la diálisis con albúmina. Hasta la fecha no se ha podido establecer un impacto significativo en este tipo de terapias, una excepción sería la enfermedad de Wilson, en donde la plasmaféresis puede bajar rápidamente el cobre. Otra terapia no biológica, es el sistema molecular absorbente recirculante (MARS, por sus siglas en inglés),

que filtra la sangre a través de un circuito de hemodiálisis, el carbón activado y la membrana de intercambio aniónico; mejorando la encefalopatía, el perfil hemodinámico y la función hepática. Igualmente, sin trasplante, ninguna de estas terapias ha demostrado disminución de la mortalidad⁽¹⁴⁾.

Trasplante hepático: el trasplante podría ser la única medida salvadora si no tiene ninguna condición tratable o esta no responde al tratamiento. El ingreso a la lista de trasplante hepático se debe hacer desde el diagnóstico de FHA. El equipo de trasplante hepático teniendo en cuenta factores como: la etiología, la gravedad del cuadro, la disponibilidad de una terapia específica y, la evolución del paciente definirá si es candidato al trasplante.

A la fecha no hay ningún sistema de puntuación adecuado que dirija la decisión de trasplantar un paciente. Hasta entonces, la mejor solución es una evaluación clínica global realizada por un equipo médico con experiencia en FHA y trasplante hepático. Algunos grupos han recomendado usar un INR >4 o la actividad del factor V menor al 25% como criterios para el trasplante hepático, aunque estas recomendaciones derivan de estudios con poblaciones pequeñas^(14,15).

En comparación con los adultos; la necesidad de trasplante en intoxicación por acetaminofén es mucho menor y, aunque hay pocos estudios que evalúen el impacto de esta medida en la población pediátrica, también debería ser considerado dentro de las opciones de manejo. Los criterios del King College Hospital también se podrían usar en la población pediátrica, aunque estudios retrospectivos han encontrado que niveles de creatinina por encima de 2,3 mg/dL se asocian a un mal pronóstico, mientras que en los adultos el punto de corte es de 3,4 mg/dL (**ver tabla 3**), estos criterios tienen un bajo rendimiento para FHA diferente a la producida por acetaminofén^(14,15).

Tabla 3. Criterios del King College Hospital para trasplante hepático en falla hepática aguda por acetaminofén

pH arterial <7,3 independientemente del grado de encefalopatía ó
Encefalopatía grado III o IV y TP >100 segundos y, creatinina sérica >3,4 mg/dL

Fuente: tomado de O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, et al. Gastroenterology 1989.

Las contraindicaciones pueden incluir enfermedad mitocondrial con compromiso multisistémico, síndrome linfoproliferativo, linfocitosis, falla hepática por ácido valproico, falla multiorgánica, sepsis no controlada o recuperación espontánea altamente probable⁽¹⁴⁾.

Prevención

Son múltiples medidas preventivas encaminadas a evitar la aparición de falla hepática aguda^(14,15):

- Evitar el consumo indiscriminado de acetaminofén u otro medicamento con potencial hepatotóxico.
- Evitar el uso de medicinas alternativas, particularmente productos herbales.
- Vacunación contra virus hepatotropos.
- Promover medidas de higiene para evitar entidades infectocontagiosas.
- Evitar conductas de riesgo como uso de drogas intravenosas o promiscuidad.

Conclusiones

Más que una enfermedad en particular, la falla hepática aguda representa un síndrome con compromiso multisistémico, con múltiples causas y con un espectro clínico de gravedad muy variable.

Continúa siendo una entidad rara en la mayoría de los países, pero persiste de forma endémica en las regiones donde la hepatitis viral es altamente prevalente. En nuestro medio, aparte de la intoxicación por acetaminofén, se deben tener en cuenta; la lesión hepática por virus hepatotropos y las enfermedades tropicales como dengue, malaria y leptospirosis.

Determinar la causa siempre será importante, en algunos casos podría ofrecerse un tratamiento específico para la causa de la falla hepática, mientras que otras causas serán contraindicación para un trasplante hepático. El porcentaje de etiología desconocida varía con respecto a la extensión de pruebas diagnósticas realizadas en cada institución.

Los niños con FHA deben manejarse en centros con experiencia en enfermedad hepática, idealmente en una unidad de cuidados intensivos donde se haga un monitoreo juicioso del paciente, se identifiquen y traten oportunamente las complicaciones multisistémicas con especial atención en la encefalopatía e hipertensión endocraneana que, finalmente son las principales causas de muerte en estos pacientes.

La encefalopatía y los parámetros de coagulación (INR, actividad de factor V, tromboelastografía) son determinantes críticos para establecer la gravedad de la falla hepática y, la necesidad de un trasplante de urgencia. A pesar de que se ha avanzado bastante en la terapia de reemplazo hepático, esta solo ha sido útil como puente al trasplante hepático y, sin este, eventualmente los desenlaces son desfavorables^(14,15).

Referencias bibliográficas

1. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz, MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr.* 2006;148(5):652-8.
2. Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis.* 2008;28(2):153-66.

3. Rivera-Penera T, Moreno J, Skaff C, McDiamird S, Vargas J, Ament ME. Delayed encephalopathy in fulminant hepatic failure in the pediatric population and the role of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(2):128-34.
4. Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(5):575-81.
5. Horslen S, Zheng H. Acute liver failure, liver transplantation and extracorporeal liver support. *The South African Medical Journal.* S Afr Med J 2014; vol 104(11):808-812.
6. Bhatia V, Lodha R. Intensive care management of children with acute liver failure. *Indian J Pediatr.* 2010;77(11):1288-95.
7. Horslen S, Zheng H. Acute liver failure, liver transplantation, and extracorporeal liver support pediatric critical care. *Fuhrman y Zimmerman's, Pediatric Critical Care, 5ta edición 2017.* p 1382-1393.
8. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines panel, Wendon, J; Panel members, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, et al. Clinical practical guidelines on the management of acute liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(5):1047-81.
9. Riggio O, Mannaioni G, Ridola L. Peripheral and splanchnic indole and oxindole levels in cirrhotic patients: a study on the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1374-81.
10. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. *Liver disease in children.* 4a. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014.
11. Squires RH, Alonso EM. Acute liver failure in children. En: *Liver disease in children.* Nueva York: Cambridge University Press; 2012.
12. Frederick J. Insuficiencia hepática fulminante. *Nelson tratado de pediatría.* Vol. 2. 20a. ed. España: Elsevier; 2016.
13. O'Beirne JP, Chouhan M, Hughes RD. The role of infection and inflammation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy and cerebral edema in acute liver failure. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(3):118-9.
14. Pediatric Gastroenterology Chapter of Indian Academy of Pediatrics, Bhatia V, Bavdekar A, Yachha SK, Indian Academy of Pediatrics. Management of acute liver failure in infants and children: consensus statement of Pediatric Gastroenterology Chapter, Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr.* 2013;50(5):477-82.
15. Tissieres P. Acute liver failure and liver transplantation. En: *Roger's textbook of pediatric intensive care.* 5a. ed. Wolters Kluwe; 2016.

Cetoacidosis diabética

Kaarem Dayanna Gutiérrez Amaya

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesor:

Yomara Martínez Parada

Pediatra intensivista, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia

Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) se presenta debido a un desequilibrio hormonal dado por una disminución en los niveles de insulina en relación al glucagón y otras hormonas contrarreguladoras (epinefrina, cortisol, hormona del crecimiento), generando una sobreactivación de los mecanismos responsables de mantener la homeostasis corporal en los momentos de estrés o ayuno⁽¹⁾.

Es frecuente que ocurra al debut de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), en pacientes con inadecuada adherencia a la insulina, en diabéticos infectados o con otras patologías concomitantes⁽¹⁾.

Epidemiología

La CAD es la primera causa de morbilidad en niños con DM1 presentándose como primera manifestación hasta en el 30% de los niños en Estados Unidos. Dentro de los factores que aumentan el riesgo de presentar CAD como debut de la DM1 se incluyen: edad menor de cinco años, bajo estrato socioeconómico, minorías étnicas, diagnóstico tardío de diabetes, baja prevalencia de DM^(1,2).

En niños con DM1 ya diagnosticada, la CAD puede presentarse entre el 6 y el 8% de los pacientes por año, siendo de

mayor riesgo; aquellos niños con pobre control metabólico, infecciones gastrointestinales en curso, adolescentes (especialmente en el sexo femenino), antecedente de enfermedad psiquiátrica o ambiente familiar adverso, limitado acceso a los servicios de salud, poca adherencia al tratamiento u omisión intencional de la dosis de insulina. Lo contrario sucede con la DM tipo 2, donde la cetosis y la CAD ocurre con mucha menos frecuencia y, se manifiesta especialmente en niños obesos afroamericanos^(1,2).

La tasa de mortalidad es de 0,25 a 0,3% aproximadamente y, se debe principalmente a complicaciones neurológicas como el edema cerebral, llegando a explicar hasta el 90% de las muertes. Otras causas de morbilidad son la sepsis, los trastornos electrolíticos, las arritmias, la rhabdomiólisis, el edema pulmonar, la trombosis y los infartos cerebrales^(1,2).

La CAD genera un alto costo económico para los servicios de salud. En Estados Unidos se ha estimado un valor aproximado por hospitalización de 13.000 dólares, excediendo el billón de dólares al año por este concepto⁽³⁾.

Fisiopatología

La insulina es la principal hormona reguladora del metabolismo de la glucosa, siendo responsable de la captación de esta por los tejidos periféricos y, de detener la producción hepática

de glucosa utilizando otros sustratos como, los ácidos grasos, en un proceso denominado gluconeogénesis. Junto con la insulina y, como fue mencionado previamente, existen unas hormonas que contrarregulan su acción y permiten mantener la homeostasis⁽³⁾.

En términos generales, la CAD se debe a varios procesos patológicos interrelacionados: el déficit de insulina debido a un fallo de la célula Beta pancreática en un paciente en el que apenas se presenta como debut de la diabetes, la omisión en la aplicación de la insulina en un niño con enfermedad establecida, o la ineficacia relativa de la insulina debido a que su acción es contrarrestada por patologías que generan estrés metabólico, como lo es la sepsis. Esto conlleva a una hiperglucemia secundaria, debido al aumento en la producción hepática de glucosa y, a una disminución en la utilización de esta por el músculo y el tejido adiposo^(1,3,4).

Simultáneamente se activa la vía lipolítica para generar parte de los sustratos necesarios para la gluconeogénesis. Estos ácidos grasos libres, producto de la lipólisis, se acumulan en forma de acetoacetato e hidroxibutirato debido al aumento desproporcionado en la producción a nivel hepático, secundario a la estimulación dada por las hormonas contrarreguladoras, los cuales sobrepasan la capacidad de amortiguación de los sistemas buffer del cuerpo, generando acidosis metabólica, que va a ocasionar que el paciente hiperventile en un intento por compensar y eliminar el CO₂^(1,3) Algunos pacientes con CAD presentan un aliento afrutado debido a la producción de acetona, la cual no contribuye a la acidosis debido a que no se disocia en iones hidrógeno y, es metabolizada directamente a nivel pulmonar⁽³⁾.

Por otro lado, la glucosa se comporta como una sustancia osmóticamente activa arrastrando agua al espacio extracelular, lo cual se ve manifestado clínicamente como aumento en la osmolaridad con posterior diuresis osmótica que, genera a su vez, mayor pérdida de líquidos y electrolitos para conllevar finalmente a la deshidratación y la polidipsia compensatoria. Si esto se perpetúa, debido a un aporte inadecuado de fluidos, puede haber adicionalmente; hipoperfusión tisular, disminución en la tasa de filtración glomerular y, aumento en la producción de lactato sérico, que empeoran la acidosis metabólica^(1,4).

Múltiples trastornos electrolíticos pueden ocurrir en el contexto de una CAD, incluyendo el sodio, el potasio, el fósforo, el magnesio y el calcio; sin embargo, es la hipocalcemia el más importante, ya que este se ha asociado con mayor riesgo para la vida del paciente⁽³⁾.

Todos estos procesos si no son intervenidos tempranamente, generan un círculo vicioso de hiperglicemia, acidosis, deshidratación y compromiso de la función renal, que puede generar complicaciones tan graves como la muerte^(1,4).

Diagnóstico

Criterios diagnósticos de CAD1:

- Glicemia >200 mg/dL (algunos pueden presentarse con normoglucemia o hipoglucemia, lo cual puede ser explicado por la aplicación de insulina previo al ingreso a urgencias).
- pH venoso <7,3 o bicarbonato (HCO₃) sérico <15 mmol/L.
- Cetonas séricas o urinarias elevadas.

Es importante distinguir la CAD del estado hiperglucémico hiperosmolar, el cual se caracteriza por⁽⁵⁾:

- Hiperglucemia marcada (glucemia >600 mg/dL).
- Acidosis mínima (pH venoso >7,25 o arterial >7,3 y bicarbonato sérico >15 mmol/L).
- Cetosis ausente o leve.
- Elevación marcada de la osmolaridad sérica (>320 mOsm/L).

Manifestaciones clínicas

Dentro de las manifestaciones de CAD se incluyen: poliuria, polidipsia, polifagia-anorexia, pérdida de peso, aliento afrutado,

náuseas, vómito y dolor abdominal acompañado de defensa abdominal y, ausencia de ruidos intestinales, lo cual puede confundirse fácilmente con un abdomen agudo. En lactantes, se puede manifestar con irritabilidad y falta de energía^(1,6).

Los pacientes están taquicárdicos, con hiperventilación (presencia de respiración de Kussmaul en un intento de compensar la acidosis metabólica), mucosas secas, ausencia de lágrimas, pérdida de la turgencia de la piel, frialdad distal y llenado capilar lento y, es raro que se presenten con hipotensión. Los niños que manifiestan estos signos tienen un déficit de líquidos que va desde el 5 al 10% (promedio 7%), lo cual es importante tener en cuenta al momento de planear la reposición de fluidos^(1,6).

Hallazgos de laboratorio

Los pacientes con CAD pueden tener⁽⁶⁾:

- Acidosis metabólica con anión gap elevado.
- **Alteraciones del sodio:** la hiperglucemia genera una hiponatremia dilucional al atraer agua del espacio intracelular al extracelular, por lo que se debe corregir el sodio sérico medido, ya que por cada 100 mg/dL de incremento en la glicemia se disminuye el sodio 1,6 mmol/L. Por otro lado, la glucosuria puede generar diuresis osmótica con posterior desarrollo de hipernatremia sino se brinda un adecuado aporte de líquidos al paciente.
- **Alteraciones del potasio:** la presencia de hipercalemia inicial refleja la redistribución de este desde el espacio

intracelular al extracelular; la hipocalemia es causada por la diuresis osmótica, los vómitos previos o el tratamiento con insulina.

- **Alteraciones del fósforo:** puede estar bajo o elevado, ya que por el déficit de insulina hay una redistribución de este fuera de la célula. Al iniciar el tratamiento de la CAD, las concentraciones séricas pueden bajar, dado que la insulina promueve su paso al interior de la célula.
- **BUN elevado:** el cual se relaciona con el grado de hipovolemia, además se considera un factor de riesgo de lesión cerebral durante el tratamiento⁽⁷⁾.

Evaluación

En el servicio de urgencias se debe realizar un interrogatorio y un examen físico que permita evidenciar los síntomas y signos sugestivos de CAD ya mencionados^(1,3,4). Dentro de los paraclínicos iniciales se debe realizar: glicemia, electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio), gases, BUN, creatinina, albúmina y hemoglobina glicada (HbA1C), esta última, para evaluar el control metabólico^(1,3,4).

El electrocardiograma (ECG) es especialmente importante si hay sospecha de alteración en las concentraciones sanguíneas de potasio y, no hay disponibilidad en el momento de obtener una medición rápida de sus niveles, ya que hay hallazgos característicos en el ECG que nos permiten hacer un acercamiento rápido de lo que ocurre con el potasio sérico⁽³⁾.

La gravedad de la CAD se puede determinar con el valor del pH y del bicarbonato sérico (**ver tabla 1**)⁽⁷⁾.

Tabla 1. Clasificación según la gravedad de la CAD

Características	Leve	Moderada	Grave
pH venoso	7,2 a 7,3	7,1 a 7,2	<7,1
HCO ₃ sérico (mEq/L)	10 a 15	5 a 10	<5

Fuente: tomado de: Wolfsdorf J, Glaser N. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(supl. 27):155-77.

En el momento de interpretar los gases se debe tener en cuenta que el anión gap debe ser corregido en caso de hipalbuminemia. Se asume como una albúmina normal un valor de 4 g/dL y, una reducción esperada de 2,5 mEq/L por cada 1 g/dL de disminución en el valor sérico de la albúmina y, se procede a calcular utilizando la siguiente fórmula⁽³⁾:

Anión gap = Sodio sérico - (Cloro sérico + bicarbonato sérico)
 Anión gap corregido por la albúmina = anión gap - 2,5 x (4 - albúmina sérica en g/dL)⁽³⁾.

Si se solicita un hemograma, se debe tener en cuenta al momento de interpretarlo que, en la CAD hay elevación de leucocitos a expensas de neutrófilos. Por otro lado, si el diagnóstico no es claro, hay sospecha de sepsis o si presenta deshidratación grave, se puede ordenar lactato sérico que, en el último caso, es especialmente importante para evaluar la respuesta a la reanimación hídrica^(1,7).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento en pacientes con CAD son: corregir la deshidratación y la cetosis, lograr una glucemia cercana al valor normal, monitorizar al niño en busca de complicaciones para identificar y tratar la causa desencadenante. Estos pacientes deben ser manejados en un centro con experiencia y, que cuente con disponibilidad de unidad de cuidados intensivos pediátricos^(1,8).

Corrección de la deshidratación

Los objetivos de la terapia de reposición de líquidos son: restaurar la volemia, reponer el sodio y, el déficit de agua intra y extracelular para mejorar la filtración glomerular, lo cual, permite a su vez una mejor excreción de glucosa y cetonas en orina.

Si el paciente ingresa remitido de otro centro de salud donde le administraron líquidos venosos u orales, estos tienen que ser tenidos en cuenta al momento de calcular los líquidos a administrar.

La reanimación hídrica debe realizarse con líquidos isotónicos (solución salina [SS] al 0,9% o Hartman) en el paciente que

está depletado de volumen, pero no inestable, pudiéndose administrar un bolo inicial de 10 mL/kg en 30 a 60 minutos. Si el paciente tiene signos de hipoperfusión, estos se pueden pasar entre 25 y 30 minutos y, repetir el bolo si es necesario. Si el paciente está chocado, se debe administrar bolo de 20 mL/kg y, evaluar el estado circulatorio después de cada bolo.

Ahora bien, el déficit de líquidos (del 5 al 7% del peso corporal en CAD moderada y, del 7 al 10% en CAD grave) junto con los requerimientos basales, deben ser administrados en un lapso de 36 a 48 horas, utilizando SS al 0,9% + cloruro de potasio 40 mmol/L al inicio, con posterior uso de SS al 0,45% + cloruro de potasio a igual concentración en unas horas después (**ver tabla 2**). Se debe recordar que no es necesario reponer las pérdidas urinarias y, que se debe tener en cuenta el valor sérico del potasio y, la presencia de diuresis para definir si se adiciona potasio y, la cantidad de este a aportar en los líquidos a administrar^(1,2,4,7).

Tabla 2. Pérdidas de líquidos y electrolitos en CAD

Agua	70 mL (30-100 mL)
Sodio	6 mmol (5-13 mmol)
Potasio	5 mmol (3-6 mmol)
Cloro	4 mmol (3-9 mmol)
Fosfato	0,5 a 2,5 mmol

Fuente: Tomado de Wolfsdorf J, Glaser N. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(supl. 27):155-77.

Para iniciar la administración de soluciones dextrosadas, se debe esperar que la glucemia esté alrededor de 250 mg/dL. Para optimizar el uso de mezclas, se recomienda el sistema de dos bolsas, una con SS 0,9% y otra con dextrosa al 5 o

10%, con igual aporte de electrolitos, que permite realizar ajustes en la variación del mL/hora de los líquidos a pasar

según la glucemia del paciente, mientras se mantiene constante el aporte hídrico total y los electrolitos (ver tabla 3)(7).

Tabla 3. Diferentes velocidades de infusión y concentraciones de dextrosa posibles con el sistema de dos bolsas

Bolsa A (SSN) + Bolsa B (DAD10%/SSN) = Composición general y velocidad de infusión		
100 mL/h	0 mL/h	SSN 100 mL/h
90 mL/h	10 mL/h	DAD1%/SSN 100 mL/h
80 mL/h	20 mL/h	DAD2%/SSN 100 mL/h
75 mL/h	25 mL/h	DAD2.5%/SSN 100 mL/h
50 mL/h	50 mL/h	DAD5%/SSN 100 mL/h
40 mL/h	40 mL/h	DAD5%/SSN 80 mL/h
20 mL/h	60 mL/h	DAD7,5%/SSN 80 mL/h
0 mL/h	100 mL/h	DAD10%/SSN 100 mL/h

Fuente: Tomado de Olivieri L, Chasm R. Diabetic ketoacidosis in the pediatric emergency department. Emerg Med Clin N Am. 2013;31(3):755-73.

Se ha propuesto un sistema que permite optimizar el uso de las dos bolsas así:

- Si es >250 mg/dL; administrar únicamente solución salina normal.
- Si es <250 mg/dL; administrar a la mitad de la velocidad, los fluidos que hay en cada bolsa con el objetivo de alcanzar una concentración de dextrosa en estos, del 5%.
- Si es <150 mg/dL; administrar una concentración de dextrosa al 10% en la solución salina normal a la velocidad de infusión predeterminada(3).

Este sistema es superior, ya que permite flexibilidad en su uso, una mejor optimización del tiempo y, es una estrategia

costoefectiva, ya que no se desperdician recursos; además, no aumenta el riesgo de complicaciones en el paciente con CAD(3).

Un segundo método simplificado de administración de LEV de reposición consiste en que posterior al paso del bolo inicial de 20 mL/kg de SSN, continuar con SS al 0,675% (3/4 SSN, 115,5 mmol de Na) infundida a una velocidad de 2 a 2,5 veces lo calculado para el mantenimiento, independiente del grado de déficit calculado y, disminuir de 1 a 1,5 veces a las 24 horas, o antes si se resuelve la acidosis. Se debe evaluar constantemente el estado de hidratación y, medir la osmolaridad sérica para guiar la terapia. Se espera que, con este esquema de reposición hídrica, el paciente ya esté recibiendo líquidos orales a las 24 horas(7).

Tener en cuenta que en caso de no lograr un aumento apropiado del sodio a medida que la glicemia baja es procedente aumentar la concentración de sodio administrada(1,7).

El uso de grandes cantidades de soluciones cloradas se asocia con hipercloremia (relación Cl:Na >0,79) y acidosis metabólica hiperclorémica, lo cual se puede evitar reduciendo la carga de cloro administrado, utilizando soluciones como el lactato de Ringer o *Plasmalyte*(7).

Existe la posibilidad de tratar al paciente con líquidos orales e insulina subcutánea si está alerta, no presenta náuseas ni vómitos y, no tiene signos clínicos de deshidratación ni de acidosis grave(6).

Terapia con insulina

La administración de insulina genera una inhibición de la cetogénesis y bloquea la producción y, la utilización de glucosa de origen hepático permitiendo que se gaste la glucosa periférica presente. En el tratamiento de la CAD, no se recomienda el uso de bolos iniciales ni dosis de carga, ya que esto aumenta el riesgo de edema cerebral y, de generar hipoglucemia; por el contrario, esta debe administrarse a bajas dosis, idealmente una hora después de haber iniciado la reposición de líquidos endovenosos, a una velocidad de infusión de 0,05 a 0,1 U/kg/hora IV (diluir 50 U de insulina regular en 50 mL SSN, 1U = 1mL) o simplemente las unidades de insulina regular que corresponden al peso del paciente diluidas en 100 mL de SSN, purgar el equipo con 50 mL de esta mezcla y, pasar a 10 mL/hora que corresponde a 0,1 U/kg/hora de insulina (ejemplo: 15 kg de peso, corresponde a 15 unidades de insulina cristalina diluida en 100 mL de SSN, 1 mL/hora = 0,01 U/kg/hora).

Por lo general, esta dosis se mantiene hasta alcanzar la corrección de la CAD. Durante el seguimiento se puede evidenciar que la glucemia se normaliza antes de que la cetosis y la acidosis se resuelvan. Si los parámetros bioquímicos no tienden a mejorar se debe reevaluar al paciente, la dosis de insulina, la preparación de la insulina o buscar otras posibles etiologías que estén generando esta falla en el tratamiento, por ejemplo, un proceso infeccioso sobreagregado.

En ciertos casos donde no es posible la administración de insulina IV en infusión continua o en CAD no complicada, está la opción de utilizar análogos de insulina de acción rápida SC (lispro o aspart) con una dosis inicial de 0,3 U/kg seguido de 0,1 U/kg cada hora o dosis de 0,15 a 0,2 U/kg cada 2 a 3 horas. Si con este esquema la glucemia cae por debajo de 250 mg/dL antes de que la CAD resuelva, se debe disminuir la dosis a 0,05 U/kg/hora para mantener la glucemia en 200 mg/dL aproximadamente.

Para considerar el inicio de la vía oral y el paso a la administración subcutánea de insulina, el paciente debe tener una mejoría importante, estar alerta y sin náuseas ni vómito, el pH >7,35 y el bicarbonato >15. Para prevenir la hiperglucemia de rebote, se debe administrar idealmente la insulina de corta acción 15 a 30 minutos antes (si se tiene insulina regular debe aplicarse de 1 a 2 horas previas) de suspender la infusión de insulina IV, vigilando frecuentemente los niveles de glucemia del paciente(1,6,7).

Corrección de los trastornos electrolíticos

Potasio: si presenta hipocalcemia (<3,5 mEq/L), se debe iniciar la reposición con los líquidos iniciales y, antes del inicio de la insulino terapia; pero si el potasio está >5,0 mEq/L, la corrección debe diferirse hasta que se documente la diuresis. En caso de que no se cuente con la disponibilidad inmediata para medir el potasio se debe realizar un EKG y, según los hallazgos hacerse una idea de lo que ocurre con el paciente. La velocidad máxima de infusión de cloruro de potasio recomendada es de 0,5 mmol/kg/h. En caso de que la hipocalcemia persista se puede intentar disminuyendo la velocidad de infusión de la insulina.

Fósforo: la mayoría de los casos de hipofosfatemia en CAD son asintomáticos, en caso de que el paciente presente síntomas (irritabilidad, rabdomiólisis, debilidad muscular, parálisis, parestesias, confusión, convulsiones, disfunción miocárdica, falla respiratoria, íleo) se debe reponer haciendo seguimiento al calcio sérico, ya que la administración de fosfatos genera hipocalcemia. Dosis de 0,15 a 0,3 mmol/kg de fosfato de potasio o de sodio, puede incluirse en los LEV.

Calcio y magnesio: puede ocurrir hipocalcemia leve e hipomagnesemia durante el tratamiento de la CAD, los síntomas graves son raros, se deben monitorizar cada 4 a 6 horas(1,6,7).

Corrección de la acidosis

En términos generales, la acidosis grave es reversible solo con la administración de líquidos e insulina. Estudios controlados han puesto en evidencia la inutilidad de la administración de bicarbonato en forma rutinaria, ya que este puede generar acidosis paradójica en SNC si se corrige la acidosis rápidamente, además de hipocalcemia. Se considera que puede ser beneficioso solo en caso de hipercalemia que amenaza la vida del niño o en casos de acidosis grave ($\text{pH} < 6,9$) que genere compromiso de la contractilidad cardíaca(6,7).

Monitorización

Los niños con CAD grave deben ingresar a la UCI para monitoreo estrecho y, en casos leves o moderados pueden monitorizarse en unidad de cuidados especiales(6,7,8).

- Cada hora: glucometría y signos vitales, control de ingresos y egresos, nivel de consciencia (escala de Glasgow), especialmente en pacientes menores de dos años y aquellos con CAD grave, ya que estos tienen alto riesgo de edema cerebral.
- Monitorización continua del ritmo cardíaco para detectar alteraciones del ritmo en niños con tratamiento intravenoso.
- Medición de electrolitos séricos y gases cada 2 a 4 horas, BUN y creatinina cada 4 horas.

Para considerar resuelta la CAD debe cumplir con los siguientes criterios: $\text{pH} > 7,3$, $\text{HCO}_3^- > 15$ mmol/L, Beta-hidroxibutirato (BOHB) < 1 mmol/L, normalización del anión GAP(6,7,8).

Complicaciones

Dentro de las complicaciones que se pueden presentar durante el tratamiento de un paciente con CAD se incluyen: edema cerebral, hipocalcemia, acidosis metabólica hiperclorémica, hipoglucemia, inadecuada reanimación, tromboembolismo venoso (especialmente frecuente en niños con catéteres centrales), entre otras.

El edema cerebral es la complicación más temida y es considerada la principal causa de muerte, explicando entre el 60 y el 90% de las mismas y, se ha reportado que entre el 10 y el 15% de los sobrevivientes a esta complicación quedan con una significativa morbilidad, dada por las secuelas ocasionadas por el daño cerebral.

La patogénesis del edema cerebral es controversial. Inicialmente se había propuesto como factor etiológico los cambios osmóticos y de fluidos en el curso de la CAD, especialmente en aquellos que recibían líquidos a una rápida velocidad de infusión, generando una disminución de la osmolaridad intravascular, lo que a su vez generaba el paso de líquido al interior de la célula produciendo edema, hipertensión endocraneana y lesión cerebral. Sin embargo, estudios recientes han puesto en duda esta teoría, ya que se ha evidenciado que hasta en el 19% de los pacientes con CAD; el edema cerebral ocurre previo al inicio del tratamiento. Dentro de los factores que aumentan el riesgo de presentarlo están: la CAD como debut de la diabetes, edades tempranas y, la mayor duración de los síntomas de CAD. El edema clínicamente significativo suele desarrollarse en las primeras 12 horas y, los signos y síntomas pueden ser variables, pudiéndose evidenciar cefalea posterior al tratamiento, progresiva o intensa, bradicardia no relacionada con el sueño o que no mejora con la reanimación hídrica, fluctuación en el estado mental e hipertensión arterial.

Para el diagnóstico de edema cerebral se cuenta con criterios diagnósticos (ver tabla 4), de estos debe cumplirse un criterio diagnóstico, dos criterios mayores o un criterio mayor más un criterio menor, los cuales tienen una sensibilidad del 92% con una pequeña tasa de falsos positivos,

estimada en 4%. No es necesario realizar neuroimagen a menos de que exista evidencia de focalización, cefalea progresiva,

sospecha de trombosis o hemorragia intracraneal, pero la toma de esta no debe retrasar el inicio de la terapia^(7,8).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de edema cerebral en el contexto de CAD

Criterio diagnóstico	Criterios mayores	Criterios menores
Respuesta al dolor motora o verbal inapropiada	Alteración de la consciencia	Vómito
Postura de decorticación o descerebración	Disminución sostenida de la frecuencia cardíaca no atribuible a la mejoría del volumen intravascular ni al sueño	Cefalea
Respuesta pupilar anormal o parálisis de algún par craneal	Incontinencia inapropiada para la edad	Letargia o dificultad para alertarse
Patrón respiratorio neurogénico anormal**		Presión arterial diastólica (PAD) >90 mmHg
		Edad <5 años

**Taquipnea, quejido, apnea, respiración de Cheyne Stokes

Fuente: Tomado de Wolfsdorf J, Glaser N. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(supl. 27):155-77.

Para el tratamiento del edema cerebral se debe ajustar la velocidad de infusión de los líquidos con el objetivo de mantener al paciente normotenso, elevar la cabecera a 30 grados e iniciar el agente hiperosmolar con el que se cuente en el centro (manitol 0,5 a 1 g/kg IV en 10 a 15 minutos, se puede repetir la dosis a los 30 minutos o; SS al 3% 2,5 a 5 mL/kg en 10 a 15 minutos).

Conclusiones

La CAD es la causa más importante de morbimortalidad en pacientes diabéticos tipo 1 y, puede ser la primera mani-

festación de esta patología en una proporción importante de pacientes, por esta razón, es mandatorio que el profesional de salud que se encarga de atender niños en el servicio de urgencias, cuente con el entrenamiento adecuado para atender esta urgencia metabólica y, las complicaciones que se derivan de la misma, así como estar en capacidad de identificar la causa de dicha descompensación y tratarla. De igual modo, es importante que en el entrenamiento que se haga a los pacientes y a los padres sobre el manejo de la diabetes, se les haga hincapié en los signos clínicos que les permita identificar de forma temprana la CAD^(4,7,8,9).

Referencias bibliográficas

1. Kolves I, Glaser N. Diabetic ketoacidosis. En: Fuhrman B, Zimmerman J, et al., editores. *Pediatric critical care*. 5a. ed. Estados Unidos: Elsevier; 2017. p. 1196-204.

2. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N, Drugs and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr*. 2011;158(1):9-14.
3. Olivieri L, Chasm R. Diabetic ketoacidosis in the pediatric emergency department. *Emerg Med Clin N Am*. 2013;31(3):755-73.
4. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling M. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1150-9.
5. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):222-32.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetic ketoacidosis in children and young people. Londres; 2018.
7. Wolfsdorf J, Glaser N. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(supl. 27):155-77.
8. Stat Pearls [internet]. Treasure Island (FL). 2018 [citado 2018 oct. 27]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470282/>.
9. Jefferies C, Nakhla M, Derraik J, Gunn A, Daneman D, Cutfield W. Preventing diabetic ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(4):857-71.

Desnutrición aguda primaria

Víctor Daniel Montenegro Useche

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesor:

Arnaldo Andrés Palomino Rodríguez

Pediatra, fellow de cardiología infantil, Universidad de Antioquia

Introducción

La inclusión del parámetro Hambre Cero como segundo objetivo de las metas de desarrollo sostenible de las Naciones Unidas en 2017^(1,2) refleja la importancia de la nutrición como uno de los pilares para el desarrollo de la sociedad y, resalta cómo la malnutrición continúa siendo un problema de salud pública en todo el mundo, ya sea por el exceso (sobrepeso y obesidad) como por el déficit. El objetivo del presente capítulo es revisar algunos conceptos generales sobre la desnutrición aguda en niños entre los 6 meses y los 5 años, sus esquemas de tratamiento en el paciente complicado atendido en el hospital y, al niño que se trata en el hogar.

La desnutrición es una enfermedad multifactorial, claramente influida por determinantes biológicos, socioeconómicos y ambientales, que se engloban en las categorías de inseguridad alimentaria, condiciones inadecuadas de saneamiento básico y, prácticas inapropiadas de cuidado y alimentación^(1,2).

Desde el punto de vista conceptual, puede definirse la desnutrición como una condición física caracterizada por un trastorno nutricional a consecuencia de un aporte insuficiente de alimentos, absorción inadecuada o mala utilización biológica de los nutrientes como resultado de infecciones^(1,3). A nivel global, encasilla los conceptos antropométricos de

peso, talla, y las deficiencias de micronutrientes^(1,2). Se divide, de forma general, en primaria cuando es consecuencia de aportes insuficientes de la dieta y, secundaria cuando es causada por enfermedades que evitan la absorción de los nutrientes ingeridos, incrementan los requerimientos metabólicos basales o interfieren con el proceso de alimentación. (ej. diarrea, infecciones sistémicas, parasitosis intestinales, síndrome de intestino corto, enfermedad celíaca, etc.)^(1,2).

A nivel nacional, teniendo en cuenta los parámetros antropométricos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define la desnutrición aguda como la documentación de un puntaje Z en el indicador de peso para talla por debajo de -2 desviaciones estándar, clasificándose esta a su vez como moderada o grave^(1,4). Se toma en cuenta la medida del perímetro braquial, principalmente como predictor de mortalidad^(1,5). En la **tabla 1**, se resume los lineamientos de clasificación nutricional de peso para la talla en Colombia^(3,4). Fenotípicamente se cuenta con el espectro ampliamente conocido del marasmo, caracterizado por atrofia de la masa magra y el tejido adiposo, secundario a un aporte insuficiente de calorías y proteínas; el Kwashiorkor, donde existe una inadecuada ingesta de proteínas frente a un consumo suficiente de calorías, predominando el edema bilateral y las deficiencias de micronutrientes, y la desnutrición mixta.

Tabla 1. Clasificación antropométrica de peso para la talla para definición de la desnutrición aguda

Punto de corte (DE)	Clasificación antropométrica
Mayor a 3	Obesidad
Entre 2 y 3	Sobrepeso
Entre 1 y 2	Riesgo de sobrepeso
Entre 1 y -1	Peso adecuado para la talla
Menor de -1 a -2	Riesgo de desnutrición aguda
Menor de -2 a -3	Desnutrición aguda moderada
Menor a -3	Desnutrición aguda grave [¶]
Perímetro braquial menor de 11,5 cm [§]	Riesgo de muerte por desnutrición

[¶] Cualquier paciente con signos de desnutrición y edema grado III tiene desnutrición aguda grave independiente del valor de antropometría.

[§] A partir de los 6 meses de edad.

Fuente: adaptado de Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2465 de 2016. Colombia. [internet]. Bogotá [citado el 05 de enero];2016. Disponible en: https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/resolucion_no._2465_del_14_de_junio_de_2016.pdf.

Epidemiología

En 2013, el Fondo Internacional de las Naciones Unidas para la infancia (United Nations International Children's Emergency Fund – UNICEF) estimó un total de 99 millones de niños menores de cinco años con bajo peso en todo el mundo, con una prevalencia de desnutrición aguda de 13%, presentando el 5% de los menores de cinco años desnutrición aguda grave^(1,3).

Entre el periodo de 2014 a 2016 se reportó un total de 793 millones de personas desnutridas en todo el mundo⁽¹⁾, estimándose un total de 155 millones de niños menores de cinco años con retraso en talla y 52 millones con emaciación⁽⁶⁾.

A nivel nacional, para el primer semestre de 2018 se registraron 6.677 casos de desnutrición aguda, correspondiendo el 56% a niños mayores de 12 meses, presentándose el

17,6% de los casos en pacientes indígenas^(7,8). El 26,7% de los casos correspondió a desnutrición aguda grave, con una prevalencia nacional de desnutrición aguda de 0,5%. A la fecha de la revisión actual, según el último boletín epidemiológico publicado por el Instituto Nacional de Salud, correspondiente a la semana epidemiológica 44 del 2018⁽⁹⁾, hay reportados 957 casos de mortalidad en menores de cinco años, de los cuales el 24% (232) corresponde a mortalidad por desnutrición, esto demuestra un incremento de casos en departamentos como La Guajira y el Cesar que determina para la fecha, una tasa de mortalidad a nivel nacional de 4,56 por 100.000 menores de cinco años. En el consolidado de la semana 42 se estableció una tasa de incidencia de desnutrición aguda moderada de 17,8 casos por 10.000 menores de cinco años, y de 6,8 casos por cada 10.000 menores de cinco años para la desnutrición aguda grave, de ellos un 12% con riesgo elevado de mortalidad, objetivado por un perímetro braquial <11,5 cm⁽¹⁰⁾.

Fisiopatología de la desnutrición aguda primaria

La desnutrición aguda se engloba en un conjunto de mecanismos adaptativos que el organismo del niño asume frente a la privación de nutrientes, que será distinta cuando es insuficiente el aporte tanto de calorías como de proteínas en contraste con un aporte de las primeras y supresión de las últimas(3,6,11). Se trata de una enfermedad de origen multifactorial, que engloba factores sociales, políticos, ambientales, y no solo biológicos(7).

Clásicamente se han descrito dos contextos paralelos en el continuo de la desnutrición aguda: el primer caso es el niño con marasmo (quien tiene un déficit tanto calórico como proteico) que se adapta de forma crónica a las deficiencias reduciendo su metabolismo basal, actividad física, detención del crecimiento y del neurodesarrollo, lo que le permiten al niño seguir viviendo por largos periodos, pero con una incapacidad de responder ante estresores agudos(3,6). Inicialmente, el niño consume sus reservas lipídicas mediante la oxidación de ácidos grasos y producción de cuerpos cetónicos, pasando luego al consumo de las proteínas miofibrilares para la obtención de energía mediante la gluconeogénesis de aminoácidos(6).

Todos los procesos anteriores se desarrollan en un ambiente inflamatorio, donde se incrementa la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina(1) (IL-1), interleucina(6) (IL-6) e interleucina(12) (IL-12), que tienen

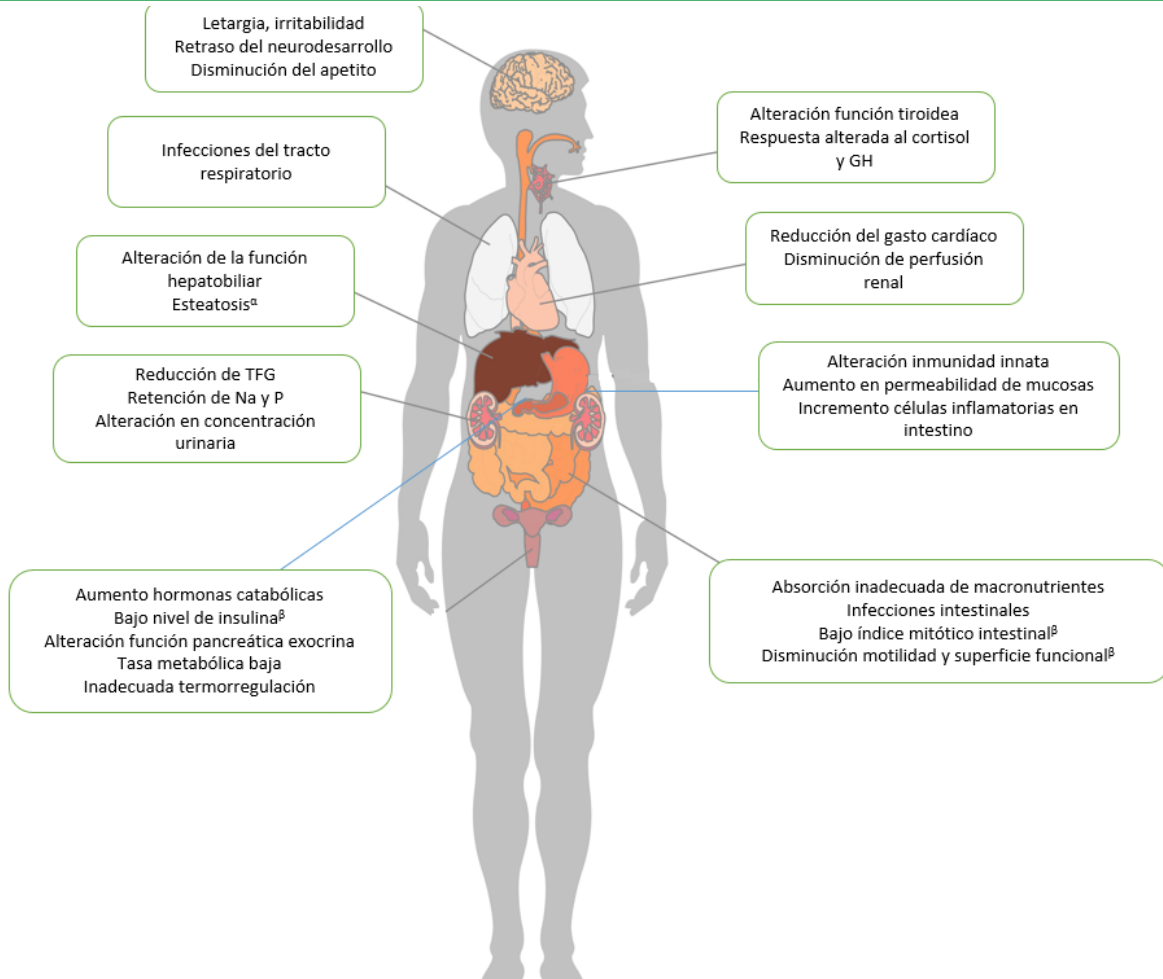
efectos catabólicos directos en el músculo estriado, tejido adiposo, y disminuyen el apetito(3,6,11).

El segundo caso es el del paciente con Kwashiorkor (déficit proteico), quien presenta una menor adaptación al gasto metabólico basal, y el niño tiene riesgo de presentar abruptamente descompensaciones agudas y enfermedad clínicamente evidente (3,11).

El edema, rasgo característico de este tipo de desnutrición, no es solo consecuencia de la hipoalbuminemia por el bajo consumo de proteínas, como clásicamente se describe, sino que es secundario a un proceso patológico multifactorial, donde juegan un papel importante el estrés oxidativo, la inhibición de las bombas celulares y el estado proinflamatorio sistémico, aunque el mecanismo causal definitivo aún no se conoce con claridad(1,3,6,11).

En ambos casos, la consecuencia final del proceso de desnutrición es el de un organismo adaptado en mayor o menor medida, para sobrevivir con un aporte mínimo de nutrientes a costa de la regulación a la baja de todos sus sistemas y órganos, lo cual hace, que ante el más mínimo desbalance homeostático (deshidratación, infección, cambios bruscos de temperatura, aporte rápido y sin control de nutrientes, entre muchos otros), aparezcan múltiples complicaciones agudas y la probabilidad de muerte se eleve de manera dramática(1,3,6,11). En la **Figura 1**, se resumen los aspectos más relevantes del compromiso multiorgánico en la desnutrición aguda.

Figura 1. Compromiso multiorgánico en el niño con desnutrición aguda



^a Más frecuente en Kwashiorkor;

^b Más frecuente en Marasmo; GH: hormona de crecimiento; TFG: tasa de filtración glomerular; Na: sodio; P: fosfato.

Fuente: adaptado de Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento para el manejo integrado de la desnutrición aguda moderada y severa en niños y niñas de 0 a 59 meses de edad [internet]. Bogotá [citado 2018 dic. 5]: autor; 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/lineamiento-desnutricion-aguda-minsalud-unicef-final.pdf>

Enfoque del niño con desnutrición aguda

A pesar de tratarse de una enfermedad multisistémica con gran morbimortalidad, en la mayoría de los casos no es necesario hospitalizar, pues hasta el 95% de los niños pueden ser atendidos en casa⁽³⁾, limitando la hospitalización a los pacientes con enfermedades o complicaciones asociadas⁽³⁾.

Al enfrentarse al niño con sospecha o presencia objetiva de desnutrición, independientemente del contexto o factores sociales que puedan sugerir desnutrición aguda primaria, siempre es importante una historia clínica completa, incluyendo la historia nutricional (lactancia materna y alimentación complementaria) para descartar causas de desnutrición secundaria, dentro de los que se incluyen⁽¹¹⁾:

- **Historia prenatal:** restricción de crecimiento intrauterino, desnutrición materna, diagnóstico prenatal de enfermedades congénitas.
- **Factores intraparto y perinatales:** prematuridad, bajo peso al nacer, asfisia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Cardiopatías congénitas.
- Historia de tos de más de dos semanas, contacto con tuberculosis.
- Síntomas constitucionales de larga data.

- Exposición a VIH.
- Acceso a controles de crecimiento y desarrollo: vacunación.

Una vez realizada una historia clínica completa, es vital un examen físico general y por sistemas para clasificar al paciente y detectar de forma temprana pacientes críticamente enfermos que requieran intervenciones de urgencia⁽¹¹⁾. Algunos puntos clave dentro de la exploración son: fiebre o hipotermia, signos de choque (friealdad distal, llenado capilar lento, pulso rápido filiforme, alteración de la consciencia), edema grave, palidez, deshidratación (recordar que en el niño desnutrido ningún signo de deshidratación es fiable), signos de infección local^(3,11). Es importante recordar que los signos y síntomas de infección no se presentan en el niño desnutrido de forma similar al paciente eutrófico; antes que fiebre, malestar general, irritabilidad o signos inflamatorios, es más común encontrar hipotermia, decaimiento, alteración del estado de alerta e incluso hipoglucemia. La anorexia, se cita en la literatura como el signo más sensible de infección en el niño desnutrido^(3,11).

A continuación, se describirán los principales hallazgos fenotípicos que se encuentran en la desnutrición aguda en la **tabla 2**.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con desnutrición aguda

Marasmo	Kwashiorkor
Hipotrofia – atrofia muscular Ausencia de panículo adiposo Emaciación – pérdida de peso	Estomatitis angular, queilosis, caries y desgaste del esmalte, dermatosis pelagroide, intertrigo, hepatomegalia y edema [¶]

Cabello adelgazado – signo de la bandera, retraso en el neurodesarrollo, adinamia, apatía, indiferencia, irritabilidad, atrofia de anexos cutáneos, persistencia de fontanela anterior.

[¶] Leve: pies; moderado: tercio medio y distal de los miembros; grave: anasarca [¶] Más frecuente en Kwashiorkor

Fuente: adaptado de Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento para el manejo integrado de la desnutrición aguda moderada y severa en niños y niñas de 0 a 59 meses de edad [internet]. Bogotá [citado 2018 dic. 5]: autor; 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/lineamiento-desnutricion-aguda-minsalud-unicef-final.pdf>

Reconocimiento del niño potencialmente grave

A consecuencia de los cambios metabólicos adaptativos que presenta el niño con desnutrición aguda, los síntomas y signos de enfermedad grave no se presentan de la misma forma que en los pacientes con adecuado estado nutricional, pero las complicaciones derivadas son mucho más graves, por eso su oportuno reconocimiento es vital para reducir la mortalidad asociada⁽³⁾.

Todos los pacientes que presenten alguna complicación o hallazgo al examen físico sugestivo de enfermedad grave (**ver tabla 3**), así como cualquier paciente menor de seis meses o con un peso inferior a 4 kg, debe hospitalizarse para realizar un tratamiento institucional de recuperación nutricional⁽³⁾. Es importante recordar que la desnutrición aguda complicada es una urgencia vital y requiere de tratamiento en un hospital de segundo nivel de complejidad, como mínimo⁽³⁾.

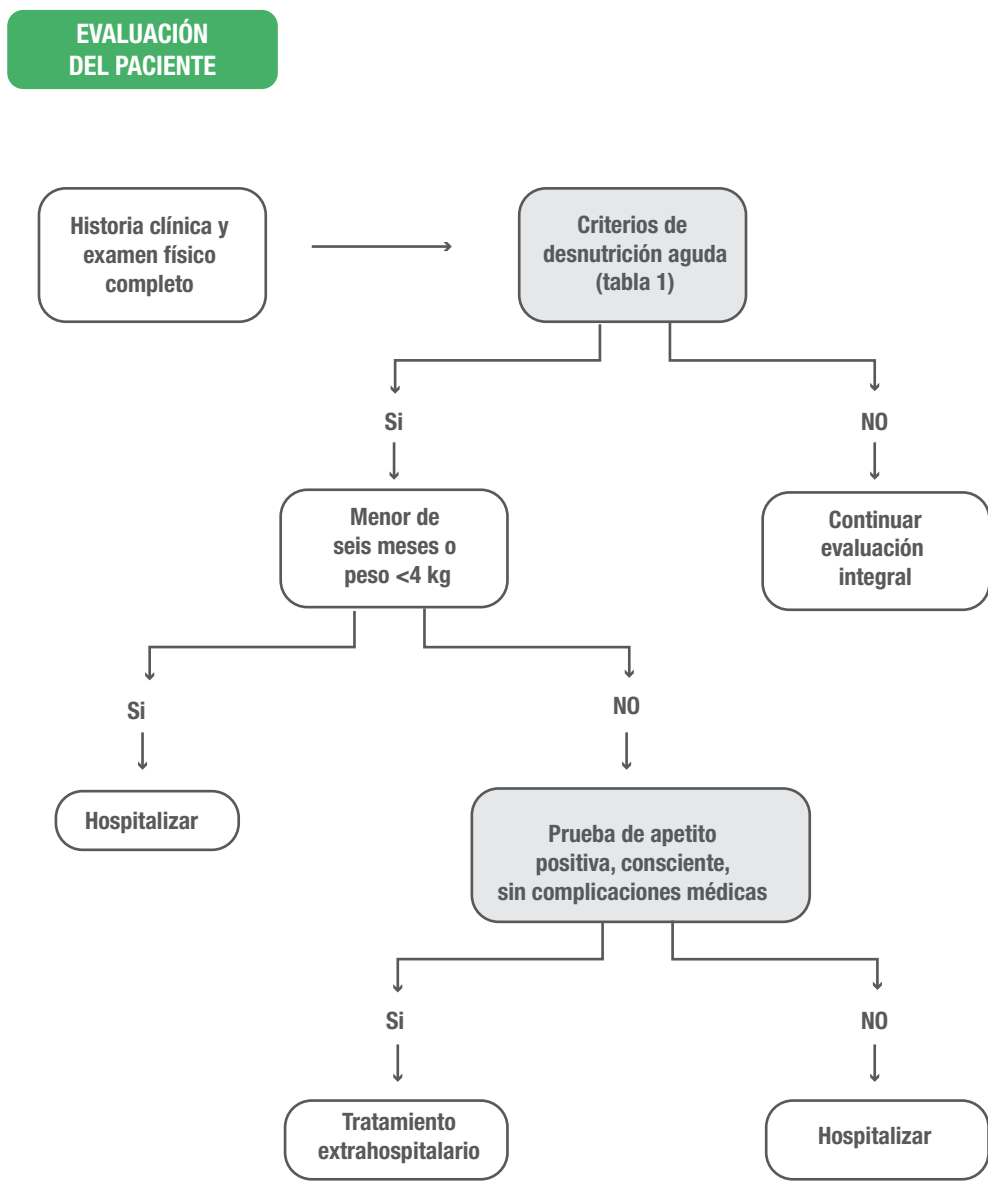
Tabla 3. Hallazgos al examen físico y datos de laboratorio que sugieren o evidencian complicaciones en el paciente desnutrido

Hipotermia (<35.5°C) o fiebre (>38°C)
Anemia con hemoglobina <4 g/dL (<6 g/dL si hay dificultad respiratoria)
Hipoglicemia (<54 mg/dL)
Lesiones ulcerativas o extensas en piel

Evidencia de infección asociada
Riesgo de deshidratación o deshidratación confirmada
Taquipnea
Letargia o inconsciencia
Convulsiones
Edema grave (anasarca)
Pérdida de peso o peso estacionario por tres semanas (si no tenía edema)
Incapacidad para garantizar seguimiento y tratamiento ambulatorio

Fuente: adaptado de Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento para el manejo integrado de la desnutrición aguda moderada y severa en niños y niñas de 0 a 59 meses de edad [internet]. Bogotá [citado 2018 dic. 5]: autor; 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/lineamiento-desnutricion-aguda-minsalud-unicef-final.pdf>

Figura 2. Definición de tratamiento extrahospitalario en el paciente desnutrido



Fuente: adaptado de Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento para el manejo integrado de la desnutrición aguda moderada y severa en niños y niñas de 0 a 59 meses de edad [internet]. Bogotá [citado 2018 dic. 5]; autor; 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/lineamiento-desnutricion-aguda-minsalud-unicef-final.pdf>

Tratamiento de la desnutrición aguda

Teóricamente, se podría definir al niño susceptible de manejo extrahospitalario (**ver figura 2**) como aquel que presenta signos clínicos de desnutrición aguda moderada o grave, con prueba de apetito positiva, pero en quien no se detectan complicaciones u otras patologías, como deshidratación, compromiso del estado de conciencia, infecciones graves, entre otras.

Los tres objetivos fundamentales del tratamiento del niño desnutrido son⁽⁶⁾:

- Prevenir la mortalidad a corto plazo.
- Alcanzar una recuperación nutricional sostenida y, prevenir infecciones potencialmente mortales.
- Promover el desarrollo neurocognitivo.

A continuación, se explicará de forma resumida el tratamiento de las complicaciones de la desnutrición grave y, en

segundo lugar, el tratamiento de recuperación nutricional (fase aguda y recuperación), que aplica para el niño tratado de forma ambulatoria. Clásicamente se describen tres fases en el tratamiento del paciente desnutrido: la estabilización, centrada en tratar las comorbilidades y trastornos que ponen en peligro la vida del paciente; la transición, un periodo intermedio donde, una vez resueltas las complicaciones agudas y potencialmente fatales de la desnutrición se empieza a incrementar de forma cautelosa el aporte de nutrientes; y la rehabilitación, cuyo objetivo es obtener una adecuada ganancia ponderal con el aporte de la fórmula terapéutica lista para consumir⁽³⁾. Las tres configuran un continuo de estrategias encaminadas a garantizar el retorno del niño a un estado nutricional adecuado, sin causar una disrupción aguda de su homeostasis corporal y, prevenir la aparición de complicaciones o muerte.

En la **tabla 4**, se describen los puntos clave de intervención para el tratamiento de las complicaciones del paciente desnutrido^(3,6,7,11) y, en la **tabla 5**, se resume la dosificación de la fórmula terapéutica lista para consumir durante la fase de estabilización, diseñada según los estándares de la OMS para el tratamiento de la desnutrición aguda⁽³⁾.

Tabla 4. Intervenciones para el tratamiento de las complicaciones del niño con desnutrición aguda

Punto Clave	Objetivo	Intervención	Observaciones
Prevenir / tratar la hipoglicemia	Mantener glicemia por encima de 54 mg/dl	Consciente: bolo de 50 mL de DAD 10% VO/SNG. Iniciar LM o F-75 cada 30 minutos durante 2 horas.	Realizar controles glucométricos cada hora.
		Inconsciente: bolo de 5mL/kg de DAD 10 % IV en 5 min. Repetir glucometría, si <54 mg/dL, nuevo bolo. Después administrar 3 mL/kg/toma de F-75 por SNG cada 30 minutos durante 2 horas.	Siempre descartar hipoglicemia en pacientes inconscientes o deshidratados que no responden a la terapia hídrica.

Tabla 4. Intervenciones para el tratamiento de las complicaciones del niño con desnutrición aguda

Punto Clave	Objetivo	Intervención	Observaciones
Prevenir la hipotermia	Mantener temperatura corporal por encima de 35,5°C	Vestir totalmente al niño (incluyendo la cabeza) Procurar cercanía a fuente de calor o contacto piel a piel con el cuidador Medir temperatura cada 2 horas hasta que sea >36,5°C	No usar botellas con agua o plásticos calientes. Vigilar temperatura incluso en la noche
Tratar la deshidratación	Evitar el desarrollo de choque	Consciente DNA moderada: 75 mL/kg de SRO en 4 a 6 horas DNA grave: 10 mL/kg/h de SRO + 10 mL de KCl/L en 12 horas. Iniciar LM y F-75 a 11 mL/kg cuando el niño esté hidratado Inconsciente: bolo de 5 mL/kg de DAD 10% en 5 minutos Luego lactato de Ringer a 15 mL/kg en 1 hora. Iniciar LM y F-75 a 11 mL/kg cuando el niño esté hidratado	Reponer de 50 a 100 mL de SRO con cada deposición En DNA grave o paciente inconsciente debe iniciarse tratamiento antibiótico Si el niño inconsciente no mejora con el primer bolo, considerar choque séptico o anemia grave
Control de infecciones	Tratar la infección / prevenir el choque séptico	Sin foco: Gentamicina 5 mg/kg/día IV por 7 días Ampicilina 200 mg/kg/día IV por 2 días Luego Amoxicilina 90 mg/kg/día VO por 5 días Foco identificable: anti-biótico específico según patrones de resistencia	La anorexia es el signo más sensible de infección Todo paciente deshidratado que no responde al primer bolo de líquidos se considera en choque séptico
Anemia	Tratar correctamente la anemia grave	Transfusión de 10 mL/kg de glóbulos rojos empaquetados durante 3 horas Máximo una transfusión cada 4 días	Anemia grave se define como: Hb <6 g/dL con dificultad respiratoria o, Hb <4 g/dL o, Htc <12%

Urgencias

Desnutrición aguda primaria

Punto Clave	Objetivo	Intervención	Observaciones
Déficit de micronutrientes	Corregir adecuadamente las deficiencias	Vitamina A 5.000 UI/día Ácido fólico 5 mg VO el primer día, luego 1 mg/día durante todo el tratamiento Piridoxina 5 a 10 mg/día en niños que reciben isoniacida.	No se aporta hierro en la fase de estabilización Las fórmulas terapéuticas cubren aportes de vitaminas liposolubles y complejo B
Inicio de alimentación	Iniciar de forma cautelosa para prevenir síndrome de realimentación	Usar F-75 o LM en lactantes menores Inicio a 11 mL/kg/toma en el niño sin edema. Inicio de 8 a 9 mL/kg/toma en el niño con edema.	En los niños con edema, hay que recordar que debe restarse el 5% del peso para los cálculos
Transición a FTLC	Permitir progresión de aportes para ganancia de peso	Garantizar un aporte calórico mínimo de 100 a 135 kcal/kg/día. Aporte de líquidos de 130 a 150 mL/kg/día.	Complementar los déficits con F-75 La FTLC puede causar diarrea
Estimulación sensorial	Evitar secuelas de retraso en neurodesarrollo	Tratamiento por equipo multidisciplinario	Debe esperarse a la recuperación nutricional para diagnosticar trastornos del neurodesarrollo

DAD: dextrosa en agua destilada; VO: vía oral; IV: intravenoso; SNG: sonda nasogástrica; LM: lactancia materna; F-75: fórmula de 75 kcal/dL; DNA: desnutrición aguda; SRO: sales de rehidratación oral; Hb: hemoglobina; Htc: hematocrito; FTLC: fórmula terapéutica lista para consumir.

Fuente: adaptado de Ngo J, Serra L. Hunger and malnutrition. Encyclopedia of Food Security and Sustainability. Vol. 2. Ámsterdam: Elsevier; 2018.(2,6,7,11).

Tabla 5. Dosificación de la FTLC durante la fase de estabilización

Punto Clave	Objetivo	Intervención	Observaciones
Días	Frecuencia	Volumen por toma	Volumen diario
1-2	Cada dos horas	11 mL/kg	130 mL/kg
3-5	Cada tres horas	16 mL/kg	130 mL/kg
5-7	Cada cuatro horas	22 mL/kg	130 mL/kg

Fuente: adaptado de Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento para el manejo integrado de la desnutrición aguda moderada y severa en niños y niñas de 0 a 59 meses de edad [internet]. Bogotá [citado 2018 dic. 5]; autor; 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/lineamiento-desnutricion-aguda-minsalud-unicef-final.pdf>

Una vez el niño entra en la fase de rehabilitación, los protocolos actuales de manejo recomiendan realizar la recuperación nutricional con la fórmula terapéutica lista para consumir (FTLC), la cual aporta 500 Kcal por sobre y, contiene todos los micronutrientes necesarios para garantizar la recuperación integral de cada paciente(2,3,6). El objetivo de la rehabilitación es realizar incrementos progresivos del aporte de líquidos y densidad calórica para garantizar la ganancia progresiva del peso en el niño (ver tabla 6). Se

considera que el paciente hospitalizado ha superado la fase de urgencia y puede continuar su tratamiento en el hogar cuando cumple las siguientes condiciones:

- Ingesta mínima de FTLC de 135 kcal/kg/día
- Prueba de apetito positiva
- Infecciones controladas o resueltas
- Ausencia de edemas
- Sin inestabilidad clínica

Tabla 6. Requerimientos de energía y líquidos en los niños con desnutrición aguda tratados en el hogar

Día de tratamiento	Requerimiento de energía	Requerimiento de líquidos
8 a 15	135 – 150 kcal/kg/día	4 – 5 oz/kg/día
15 a 30	150 – 200 kcal/kg/día	5 – 7 oz/kg/día
30 a 60	200 kcal/kg/día	7 – 10 oz/kg/día
A partir del día 60 [¶]	200 kcal/kg/día	7 – 10 oz/kg/día

[¶] La FTLC se suspende cuando el indicador de peso para talla sea superior a -2 DE

Fuente: adaptado de Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento para el manejo integrado de la desnutrición aguda moderada y severa en niños y niñas de 0 a 59 meses de edad [internet]. Bogotá [citado 2018 dic. 5]: autor; 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/lineamiento-desnutricion-aguda-minsalud-unicef-final.pdf>

El inicio de tratamiento antibiótico para todos los niños con desnutrición aguda grave tratados ambulatoriamente está contemplado por los protocolos de la OMS y el Ministerio de Salud de Colombia que, si bien tienen la limitante de no contar con suficientes ensayos clínicos y metaanálisis, han demostrado reducción de la mortalidad a nivel mundial, como lo reflejan las estadísticas epidemiológicas de la última década(2,3,5,7,13). El esquema actualmente utilizado en Colombia es la combinación de amoxicilina a dosis usual (90 mg/kg/día) durante siete días, con albendazol (en los niños mayores de un año) 15 días después de haber iniciado el tratamiento en el hogar(3). Actualmente, existe controversia respecto al uso rutinario de antibióticos en pacientes en quienes no son claros los signos de

infección. Algunos autores sugieren que podría obviarse esta conducta en los casos de desnutrición aguda grave sin complicaciones, en regiones con infraestructura adecuada y acceso oportuno para el tratamiento de estas(12), que no sería el caso de Colombia.

La corrección del déficit de micronutrientes, como ya se mencionó, está suplida en gran medida por la FTLC, algunos puntos importantes que deben tenerse en cuenta son los siguientes(3):

- El tratamiento de déficit de hierro se debe dar sulfato ferroso a dosis terapéuticas (3 mg/kg/día) una vez se complete el tratamiento de la desnutrición aguda.

- Todo niño desnutrido debe recibir suplementación con ácido fólico a dosis de 1 mg/día durante todo el tratamiento de la desnutrición aguda.
- No es necesario agregar suplementos de zinc, vitaminas liposolubles ni del complejo B, debido a que son adecuadamente suplementados por la FTLC.

El seguimiento del niño en el ámbito extrahospitalario debe ser continuo, esto con el fin de garantizar la adherencia al tratamiento de recuperación nutricional y, detectar de forma temprana complicaciones que ameriten hospitalización. La recomendación actual sugiere seguimiento cada dos semanas por consulta externa o en visitas extramurales. El tratamiento ambulatorio y el seguimiento se continúan hasta que el paciente cumpla todos los criterios para considerar que se ha recuperado de la desnutrición aguda⁽³⁾:

- Puntaje Z de peso para la talla mayor a -2 DE
- Ausencia de edemas durante dos seguimientos consecutivos.

- Clínicamente estable y sin signos de complicación aguda.
- Esquema de vacunación completo para la edad.
- Tratamiento para anemia ferropénica instaurado.

Conclusión

La desnutrición aguda es una enfermedad multifactorial que refleja el vínculo de la desigualdad social, la inseguridad alimentaria, la pobreza y múltiples determinantes biológicos, con una carga de morbimortalidad en la población infantil que, a pesar de la efectividad de las intervenciones en salud pública realizadas a lo largo del siglo XXI, continúa cobrando la muerte de miles de niños cada año y trayendo como consecuencia un inadecuado crecimiento de cientos de miles más. El conocimiento de los factores causales, la fisiopatología, las complicaciones asociadas, las estrategias de intervención y de tratamiento son de vital importancia para garantizar una recuperación nutricional idónea.

Referencias bibliográficas

1. Ngo J, Serra L. Hunger and malnutrition. Encyclopedia of Food Security and Sustainability. Vol. 2. Amsterdam: Elsevier; 2018.
2. Ngo J, Ortiz A, Serra L. Malnutrition: concept, classification and magnitude. En Caballero B, Finglas P, Toldrá F, editores. The Encyclopedia of Food and Health. Oxford: Elsevier; 2016.
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento para el manejo integrado de la desnutrición aguda moderada y severa en niños y niñas de 0 a 59 meses de edad [internet]. Bogotá [citado 2018 dic. 5]: autor; 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/lineamiento-desnutricion-aguda-minsalud-uni-cef-final.pdf>.
4. Resolución 2465/2016 de 14 de junio (Diario Oficial 49.926, de 14-05-2016).
5. Bliss J, Lelijveld N, Briend A, Kerac M, Manary M, McGrath M, et al. Use of mid-upper arm circumference by novel community platforms to detect, diagnose, and treat severe acute malnutrition in children: a systematic review. Glob Health Sci Pract. 2018;6(3):552-64. DOI: 10.9745/GHSP-D-18-00105.

6. Bhutta Z, Berkley J, Bandsma R, Kerac M, Trehan I, Briend A. Severe childhood malnutrition. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17067. DOI: 10.1038/nrdp.2017.67.
7. Black R, Laxminarayan R, Temmerman N, Walker N. Reproductive, maternal, newborn, and child health. *Disease control priorities*. Vol. 2. 3a. ed. Washington, DC: World Bank; 2016. DOI: 10.1596/978-1-4648-0348-2.
8. Instituto Nacional de Salud. Desnutrición aguda en menores de cinco años [internet]. Bogotá [citado 2018 dic. 5]; 2018. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DESNUTRICI%C3%93N%20AGUDA%20EN%20MENORES%20CINCO%20A%C3%91OS%20SEMESTRE%20I%202018.pdf>.
9. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal, núm. 44 [internet]. Bogotá [citado 2018 nov. 25]; 2018. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2018%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2044.pdf>.
10. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal, núm. 42. [internet]. Bogotá [citado 2018 nov. 24]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2018%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2042.pdf>.
11. Kramer C, Allen S. Malnutrition in developing countries. *Paediatr Child Health*. 2015;25(9):422-7. DOI: 10.1016/j.paed.2015.04.002.
12. Isanaka S, Langendorf C, Berthé F, Gnegne S, Li N, Osumane N, et al. Routine amoxicilin for uncomplicated severe acute malnutrition in children. *N Eng J Med*. 2016;374(5):445-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1507024.
13. Tickell K, Denno D. Inpatient management of children with severe acute malnutrition: a review of WHO guidelines. *Bull World Health Organ*. 2016;94:642-51. DOI: 10.2471/BLT.15.162867.

Meningitis viral y bacteriana en pediatría

Sara Rojas Jiménez

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesor:

Blair Ortíz Giraldo

Pediatra, neurólogo infantil, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia.

Introducción

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) son fuente importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial en la población pediátrica, por lo que deben considerarse una emergencia médica. Pueden presentarse como: meningitis, encefalitis o meningoencefalitis, según el área encefálica afectada. La meningitis es la inflamación de las meninges (duramadre, piamadre, aracnoides) y del espacio subaracnoideo, en respuesta a microorganismos o sus productos, identificándose la mayoría de las veces, por un número anormal de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR). De acuerdo con la etiología existen variaciones para tener en cuenta en el tiempo de evolución, la clínica y las intervenciones diagnósticas y terapéuticas. El campo de la neuroinfectología ha tenido cambios sustanciales gracias al advenimiento de métodos analíticos avanzados, sin embargo, sigue siendo un reto diagnóstico para el médico de atención de urgencias y el pediatra general que está en primer contacto con el paciente. A continuación, se describirán los principales aspectos en el abordaje del niño (por fuera del período neonatal) con sospecha de meningitis viral y bacteriana^(1,3).

Meningitis viral

Los virus son la principal causa de meningitis en pediatría, siendo los Enterovirus (EV) los más comunes, seguidos por

Herpesvirus [virus Epstein-Barr (VEB), Cytomegalovirus (CMV), virus del Herpes Simplex (VHS), Herpesvirus (HHV) tipo 1 y 2, virus Varicella-Zoster (VZV)] y otros como Paraecovirus, virus respiratorios o Arbovirus.

La meningitis viral se define como una enfermedad febril, con signos y síntomas que indican irritación meníngea asociada a disfunción neurológica variable y, con LCR aséptico, es decir, sin reacción piógena (sin neutrófilos) ni evidencia de patógenos luego de tinciones y cultivos iniciales, en un paciente que no ha recibido previamente antibióticos. Los virus a su vez se reconocen como una causa común de encefalitis o inflamación del parénquima cerebral, en la que con mayor frecuencia se evidencia disfunción neurológica como convulsiones o focalización, incluso en ocasiones, ambos síndromes coexisten en la denominada meningoencefalitis^(2,4,5).

Epidemiología

La incidencia global reportada es de 10 a 20 casos por cada 100.000 niños al año, con el primer pico en los menores de un año y, el segundo pico en los mayores de cinco años. En países desarrollados se relaciona con 42.000 hospitalizaciones por año, con mayores tasas en los menores de seis meses. Hay variaciones en la incidencia de acuerdo con la estación del año, por ejemplo, predomina en meses de otoño y verano, por la mayor transmisión de Enterovirus que puede ser hasta del 89%^(1,3,4).

Fisiopatología

La transmisión viral puede ser por contacto directo (Herpesvirus, EV), fecal-oral (EV, Parecovirus), por picadura por artrópodos (mosquitos o garrapatas) para los Arbovirus e incluso por vía inhalatoria para algunos serotipos de EV. El período de incubación varía entre los 3 y 6 días en EV, de 2 a 12 días en VHS, de 1 a 18 días en Arbovirus y, hasta meses en el caso del virus de la rabia(1,2).

Inicialmente se produce colonización gastrointestinal o respiratoria que logra vencer los mecanismos defensores, incluso, algunos virus tienen ventajas como la ausencia de envoltura y resistencia ácida que permiten su proliferación. Luego atraviesan la barrera epitelial para después replicarse en ganglios linfáticos locales (EV principalmente). Se producen dos momentos de viremia; la primera disemina el virus a órganos distantes, especialmente al sistema reticuloendotelial donde se replica de nuevo, para producir la segunda viremia; de mayor magnitud y, que se asocia a la clínica infecciosa. El mecanismo exacto de diseminación hematogena que permite su paso por la barrera hematoencefálica (BHE) no está totalmente esclarecido. Se conoce, por ejemplo, que el VHS coloniza nasofaringe y, se disemina a través de la placa cribiforme directamente. Otros pasan unidos a leucocitos en migración, mientras que algunos llegan a las células endoteliales de la BHE, sus relaciones intercelulares mediante pinocitosis o contacto con el epitelio del plexo coroideo y, de allí se dispersan en LCR(1,2).

Etiología

Enterovirus: generalmente producen infecciones asintomáticas, sin embargo, son responsables del 85% de los casos de meningitis virales, especialmente en los menores de tres meses. Los más frecuentes son el *Coxsackievirus* A6 y B3, y el *Echovirus* 30, 18, 9 y 11. Los meses más calientes facilitan su diseminación, aunque en países tropicales como Colombia, pueden circular durante todo el año. Recientemente ha emergido el *Enterovirus* A-71 como causa importante de neuropatología, con casos crecientes de meningitis, encefalitis, mielitis y edema pulmonar neurogénico, con brotes en Asia, Europa y, algunos casos en América. El Poliovirus produce meningitis aséptica de manera ocasional en ciertos países donde no se ha logrado la erradicación con la

vacuna como Venezuela, Nigeria, Pakistán y Afganistán, con presentación de cuadros leves, siendo inusual la parálisis flácida(1,4,5).

Parecovirus humano: de la familia *Picornaviridae*, incluye los serotipos 1 y 8, siendo el 1 y el 3 los más implicados en neuroinfección, aunque su clínica más común consiste en cuadros respiratorios y gastrointestinales autolimitados. También predomina su presencia en los meses más cálidos(1,2,5).

Herpesvirus: aunque el más frecuente es el VHS, ocasionalmente los otros miembros de la familia *Herpesviridae* producen meningitis. Tienen una distribución mundial y, el humano es el único reservorio(1,2,6).

- El VHS-1 se transmite por contacto directo, con mayor riesgo en estatus socioeconómico bajo y hacinamiento; es el agente más común de encefalitis necrosante aguda esporádica (85%) y, con menos frecuencia está asociado a meningitis aséptica. El VHS-2, cuya transmisión es por vía sexual y vertical, es el Herpesvirus más implicado en meningitis aséptica del neonato (75%), con tasas de hasta el 50% en primoinfección materna. Se asocia a meningitis de Mollaret, caracterizada por episodios recurrentes de meningitis aséptica benigna. Las lesiones en mucosas pueden preceder en una semana a la meningitis(1,4,5)
- Menos del 1% de Varicela o de Herpes Zoster en niños sanos se asocia a complicaciones como meningitis aséptica, con tasas hacia la baja luego de introducir la vacuna. Generalmente han desaparecido las lesiones cutáneas cuando inician los síntomas neurológicos, causando meningoencefalitis, cerebritis y asociándose a vasculitis y lesiones hipóxico-isquémicas(1,5,6)
- El CMV y el VEB raramente ocasionan meningitis con la infección primaria, predomina en países en desarrollo; pueden ocasionar también encefalitis y Guillain Barré(1,2,5).
- El HHV-6 y el HHV-7, además de causar infecciones como la roséola infantil, pueden producir convulsiones febriles y meningitis aséptica(1,2,5).

Arbovirus: es el grupo viral heterogéneo transmitido por vectores artrópodos que han sido causales de epidemias en años recientes, con predominio en países tropicales. Pueden producir meningitis aséptica, aunque con mayor frecuencia encefalitis. Las familias más involucradas en la infección humana son Flaviviridae, Togaviridae y Bunyaviridae. Localmente, son comunes las infecciones por virus del Dengue, Zika, Chikunguña y, cada vez más, el virus de encefalitis equina venezolana. En Europa y Estados Unidos predominan el virus de la encefalitis por picadura de garrapata (tick borne virus), el virus del oeste del Nilo, el virus de la encefalitis equina del este y del oeste, el virus de la encefalitis equina del este y del oeste, el virus de la encefalitis de San Luis y, el virus de la Cross; se asocian más con meningoencefalitis que con meningitis aislada(2,5,6).

Virus respiratorios: aunque infrecuente, pueden causar meningitis principalmente el virus de la influenza tipo A, el metapneumovirus, el virus respiratorio sincitial y el adenovirus(2,5,6).

Pacientes no vacunados: es importante considerar la reemergencia de virus cuya incidencia ya era muy inusual gracias a la vacunación, tal como el sarampión, rubeola y paperas, que pueden ser causa de meningitis en casos de infección grave(2,5,6).

Meningitis bacteriana aguda (MBA)

Se considera una infección grave de distribución universal que afecta a individuos de todas las edades, especialmente

a los menores de cinco años. Su temprano reconocimiento y terapéutica adecuada influyen drásticamente en la disminución de sus altas tasas de morbilidad y secuelas a largo plazo(1,4,5).

Epidemiología y etiología

Su incidencia ha disminuido, excepto en los menores de dos meses, desde la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB) y las vacunas antineumocócicas conjugadas. En Estados Unidos, la mayor incidencia se da entre los 2 meses y los 2 años, con 6,91 casos por cada 100.000 niños. Los agentes bacterianos difieren según la edad, la inmunidad del huésped, la ruta de entrada y los factores predisponentes. El neumococo persiste como la principal causa en todos los grupos etáreos a pesar de que su incidencia ha disminuido(1,4,5). En un estudio descriptivo, retrospectivo realizado en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) en Medellín, Colombia entre los años 2011 y 2015, se encontraron 44 pacientes con diagnóstico final de MBA, la edad promedio fue de 63,7 meses, siendo el 61,4% de sexo masculino. En ese grupo de niños el neumococo fue el principal patógeno, sin embargo, 30 de los pacientes ya habían recibido antibióticos antes de la punción lumbar. Los siguientes en frecuencia fueron el *H. influenzae* no tipificable y el meningococo(7).

En la **tabla 1**, se presenta a modo de resumen las principales etiologías de meningitis, su edad de presentación y los factores de riesgo asociados.

Tabla 1. Sitio de entrada, edad y factores predisponentes para MBA

Patógeno	Puerta de entrada	Factores predisponentes
<i>N. meningitidis</i>	Nasofaringe	Ninguno, rara vez deficiencia de complemento
<i>S. pneumoniae</i>	Nasofaringe, extensión directa desde fractura de cráneo, extensión continua o a distancia desde otro foco	Predisponentes de bacteriemia por neumococo, implante coclear, defectos de los huesos óticos, fractura de la placa cribiforme, fractura de la base del cráneo con otorrea
<i>H. influenzae no tipificable</i>		
<i>S.aureus</i>	Piel, cuerpos extraños, bacteriemia	Cirugía, cuerpos extraños como drenajes ventriculares, endocarditis, celulitis, úlceras en piel

Patógeno	Puerta de entrada	Factores predisponentes
<i>L. monocytogenes</i>	Placenta y tracto gastrointestinal	Defectos de la inmunidad celular (trasplantes, uso de esteroides), embarazo, enfermedad hepática, malignidad
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	Cuerpo extraño	Drenajes ventriculares, cirugía.
Bacilos gran negativos	Perinatal, cuerpos extraños, bacteriemia	Neurocirugía, drenajes ventriculares, enfermedades médicas avanzadas
Edad	Patógenos más comunes	
Neonatos	<i>Streptococcus agalactiae</i> (S. del grupo B), <i>E. coli</i> y otros Bacilos gram negativos, <i>L. monocytogenes</i> . Menos comunes: <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Citrobacter species</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (niños en unidad neonatal).	
1 a 3 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. agalactiae</i> , Bacilos gram negativos. Menos común: <i>N. meningitidis</i>	
3 a 23 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> Menos comunes: <i>H. influenzae</i> , Bacilos gram negativos, <i>S. agalactiae</i>	
Dos años en adelante	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	

Fuente: adaptado de Cardone G and Lepe M. Meningitis in Children: Diagnosis and Treatment for the Emergency Clinician. Clinical Pediatric Emergency Medicine. 2013;14(2):146-156.

Fisiopatología

Se propone un modelo similar al de la meningitis viral. Se ha demostrado que la *E. coli*, el *Streptococcus* del grupo B (SGB), el neumococo y el meningococo pueden atravesar la BHE mediante mecanismos transcelulares, paracelulares o por medio de fagocitos infectados. La *E. coli* tiene proteínas (FimH y OmpA) que favorecen su unión al endotelio de la BHE, al igual que el SGB (proteína de unión a la laminina), *L. monocytogenes* (internalina B) y meningococo (Opc). El neumococo y el HiB se unen al receptor del factor activador de plaquetas en la BHE. (1,2,4).

Clínica de meningitis aguda

Si la instauración de las manifestaciones clínicas se produce de forma rápida, en horas o pocos días, se denomina meningitis aguda. Los signos y síntomas dependerán de la edad y del estado inmunitario. La clínica de meningitis aguda es similar para las etiologías bacterianas y virales, excepto que estas últimas, suelen ser menos graves y de presentación un

poco más lenta (48 horas para las virales vs menos de 24 horas para las bacterianas). No existen diferencias clínicas completamente fiables que permitan orientar la etiología, por lo que hay que valerse de datos epidemiológicos, pero pueden hacerse algunas distinciones(4,5,8).

En neonatos la clínica es inespecífica, como cualquier infección, pasando desde distermias y alteración en la alimentación hasta convulsiones, siendo el cambio en el estado de conciencia un signo importante. El abombamiento de las fontanelas es poco sensible y aparece tardíamente solo en un tercio de los pacientes. En el caso de VHS neonatal puede haber compromiso multiorgánico, aunque también los EV de transmisión perinatal pueden llevar a sepsis grave en este grupo etáreo. El *Parecovirus* ocurre con más frecuencia en lactantes pequeños, desde el periodo neonatal, produce encefalitis asociada a exantema(2,5,8).

En niños más grandes, la meningitis se presenta como el inicio agudo de cefalea, fiebre, náuseas, vómito, fotofobia y

signos meníngeos. En la serie de niños del HUSVF, se encontró fiebre en el 77,3%, alteración del estado de conciencia en el 77,3%, vómito en el 70,5 % y, convulsiones en el 54,5%, con cefalea solo en el 40,9% de los casos. Los EV producen súbitamente fiebre alta entre 39 y 40°C, en ocasiones bifásica, pues desaparece para luego reiniciar cuando se presentan los signos meníngeos, sin embargo, otros virus como la Influenza y las bacterias producen fiebre alta. Los EV, al igual que otros virus, producen síntomas constitucionales (anorexia, náuseas, vómito, mialgias), cefalea retroocular o frontal, fotofobia, y pueden asociarse a exantema y síntomas respiratorios superiores e inferiores, siendo difícil hacer distinción de virus respiratorios. Los arbovirus pueden manifestarse de forma similar, incluyendo los síntomas constitucionales, la cefalea y el rash, pero su evolución es usualmente rápida hacia encefalitis, con alteración de la conciencia, focalización (que es muy inusual en EV) y convulsiones. Aunque las convulsiones, en general, se asocian más a encefalitis, pueden aparecer en el curso inicial de la MBA, siendo de mal pronóstico si aparecen tardíamente(2,5,8).

El incremento en la presión intracraneana que podría ocasionar síntomas comunes como cefalea y vómito, en casos más graves, lleva a la alteración de la conciencia y, podría acompañarse en los mayores de ocho años con cambios en los signos vitales, apareciendo la clásica tríada de Cushing (hipertensión, bradicardia y alteración respiratoria) en casos tardíos(2,3,8).

En cuanto a las manifestaciones cutáneas, la meningococemia produce un exantema muy sugestivo que difiere del viral, inicialmente eritematoso y macular, luego petequeal, para finalmente desarrollar lesiones purpúricas de forma rápida. Sin embargo, cualquier bacteria puede producir petequias o púrpura en su evolución patológica. A su vez, en la meningitis por el VZV puede estar presente el exantema vesículo-pustuloso difuso característico. Igualmente, la meningitis en la enfermedad de Lyme diseminada aguda aparece entre las 2 y las 10 semanas luego del eritema migratorio, asociándose a síntomas neurológicos leves. De forma distintiva, los EV producen herpangina (*Coxsackie A*), la enfermedad de mano, pie, y boca (*Coxsackie B*) y, también miopericarditis. Por su parte, la presencia de faringitis, adenopatías y hepatoesplenome-

galia sugieren una infección por VEB. No obstante, aunque puede ocasionar lesiones en piel o mucosas, debe siempre sospecharse VHS en pacientes con clínica de meningoencefalitis, incluso en ausencia de lesiones(3,5,6).

La rigidez nuchal se manifiesta por incapacidad para tocar el pecho con la barbilla, limitación para la flexión pasiva del cuello y, los signos clásicos de Kernig y Brudzinski. Se debe tener en cuenta que los signos de irritación meníngea aparecen después de los 18 meses de vida y, cualquier virus y bacteria puede ocasionarlos. En la serie de niños de Medellín, el 70% presentó signos meníngeos al ingreso. El VHS puede producir signos meníngeos asociados en ocasiones con compromiso radicular sacro (retención urinaria, constipación, parestesias y debilidad motora de los miembros inferiores) (2,5,8).

Diagnóstico

Dada la inespecificidad de la clínica en la meningitis, debe tenerse un alto nivel de sospecha sobre todo si el cuadro se enmarca en un síndrome febril con cambios neurológicos. El abordaje de un paciente con meningitis inicia aplicando el triángulo de valoración pediátrica (aspecto, estado neurológico, circulación, respiración) para determinar la necesidad de intervenciones de mayor complejidad. Independiente del estado del paciente, la meningitis es una emergencia y, requiere una actuación rápida por parte del personal de salud(1,4).

Dentro de la batería de exámenes diagnósticos debe solicitarse: hemograma completo, proteína C reactiva (PCR), bioquímica con iones, glucosa, función renal y hepática, además de hemocultivos en todos los casos y, urocultivo en quienes tienen síntomas urinarios o en los menores de 12 meses. Los tiempos de coagulación se reservan en casos de manifestaciones hemorrágicas. Generalmente sus resultados son inespecíficos, pero pueden orientar en caso de sospecha del VHS la presencia de neutropenia, trombocitopenia, elevación de transaminasas o hiponatremia. En la MBA también es frecuente encontrar leucocitosis con neutrofilia, aumento de la PCR e hiponatremia, en el contexto de secreción inadecuada de hormona antidiurética y convulsiones. Los hemocultivos son positivos en el 50% de los pacientes, además, en caso

de haber recibido antibióticos, no se negativizan rápidamente por lo que son una herramienta crucial^(2,4).

Punción lumbar y estudio de LCR: la punción lumbar es el método diagnóstico de elección de meningitis y, debe realizarse tan pronto como sea posible si no existe contraindicación. En la **tabla 2**, se evidencian las características del LCR según el tipo de infección. El estudio de LCR es anormal en el 88% de las MBA cuando se punciona luego de 24 horas de iniciados los síntomas; es típico encontrar pleocitosis importante con predominio de neutrófilos, hipoglucorraquia en el 70% de los casos e hiperproteinorraquia. Solo el 4% de las MBA tienen un LCR acelular, sobre todo en neonatos. La coloración Gram puede ser positiva entre el 65 y el 86% dependiendo del patógeno, siendo más difícil detectar bacilos Gram negativos. Siempre debe tomarse cultivo de LCR y, dejarlo incubar por 5 a 10 días para detectar organismos más selectivos. El cultivo puede ser positivo hasta en el 90% de los casos de meningitis de la comunidad, pero si se ha iniciado antibiótico, estos pueden esterilizarse en las próximas 24 a 36 horas (incluso a las dos horas para el meningococo), sin embargo, los índices del citoquímico varían levemente en glucosa y proteínas^(4,5,8).

La presencia de neutrófilos no es exclusiva de la MBA. En el caso de meningitis viral, los *EV* producen pleocitosis en menor cantidad, con predominio inicial de neutrófilos y, luego de linfocitos entre las 6 y 48 horas, aunque hasta en el 60% de lactantes menores el recuento es normal. En meningitis y encefalitis por herpesvirus, usualmente predominan linfocitos con hipoglucorraquia. La sensibilidad (S) del cultivo de enterovirus está entre el 65 y el 75%, pues el Coxsackie A produ-

ce viremias bajas en el LCR y, requiere cultivo en ratones, por lo que su aislamiento es difícil^(2,5,8).

En los últimos años, se ha estudiado la precisión del uso de la tirilla reactiva urinaria para el análisis del LCR en países de bajos recursos, encontrando que puede detectar leucocitos >15/μL, proteínas >30 mg/dL (especialmente útil si es >300 mg/dL), glucosa <40 mg/dL y estereasas leucocitarias, con buenas tasas de sensibilidad y especificidad⁽⁹⁾.

¿Y si la punción lumbar es traumática? Cuando esto sucede, aumenta la cantidad de eritrocitos, leucocitos y proteínas. Para interpretar el LCR, en este caso se han diseñado diferentes scores o reglas, sin embargo, ninguna es totalmente confiable. En un estudio reciente en niños menores de tres meses con sospecha de meningitis, se determinó que un factor de corrección de 1.000 eritrocitos por cada leucocito permite disminuir la cantidad de niños sobre diagnosticados con MBA, sin embargo, debe utilizarse con prudencia⁽¹⁰⁾.

¿Cuándo repetir la punción lumbar? Si la sospecha clínica de meningitis persiste a pesar de estudios iniciales normales o, el paciente no tiene mejoría entre las 24 y las 36 horas recibiendo el tratamiento indicado, debe repetirse. Igualmente, en infecciones por bacilos Gram negativos, debe repetirse a los 2 o 3 días de tratamiento y, cerca del término de este para extender la duración antibiótica en caso de cultivo persistentemente positivo o citoquímico anormal. A su vez, en pacientes con cultivos negativos, en quienes se sospechó inicialmente una meningitis viral pero que presentan síntomas persistentes o empeoran, debe repetirse para buscar otras causas de meningitis aséptica como hongos y micobacterias (**ver tabla 2**)^(2,4,5).

Tabla 2. Características del LCR según la edad y el tipo de infección

Condición	Presión (cm H2O)	Leucocitos (células/mm ³)	Proteínas (mg/dL)	Glucosa (mg/dL)	Comentarios
Neonato pretérmino		9 (0 a 25); 57% neutrófilos	115 (65 a 150)	50 (24 a 63)	Relación glucosa LCR/ glucosa sérica 55 a 105%

Condición	Presión (cm H2O)	Leucocitos (células/mm ³)	Proteínas (mg/dL)	Glucosa (mg/dL)	Comentarios
Neonato a término		8 (0 a 22); 61% neutrófilos	90 (20 a 170)	52 (34 a 119)	Relación glucosa LCR/ glucosa sérica 44 a 128%
Niños	10 a 20	0 a 7(<5); 60 a 70% linfocitos, 30 a 40% monocitos, 1 a 3% neutrófilos	5 a 40	40 a 80	Relación glucosa LCR/ glucosa sérica 50%, relación >0,6
Meningitis bacteriana aguda	>25 (típico 200 a 500)	>100 (típico 1.000 a 5.000); >80% neutrófilos	100 a 500	<40; (LCR/ sérica <40% o <0,4)	Tinción de Gram positiva 60 a 90% y cultivos bacterianos positivos 70 a 85%
Meningitis bacteriana parcialmente tratada	Normal o aumentada	1 a 10.000; usual con neutrófilos, pero pueden predominar linfocitos	>100	Normal o disminuida	Puede ser positivo el Gram, los cultivos son generalmente estériles. Puede detectarse por PCR
Meningitis o encefalitis viral	Normal o un poco alta	10 a 1.000; mononuclear predomina con los días	<50	Normal o disminuida en algunas (parotiditis)	Detección viral por PCR

Fuente: modificado de Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson. Tratado de Pediatría (20ª ed.) Barcelona: Elsevier, 2016.

Pruebas de diagnóstico rápido: los métodos moleculares como las técnicas de aglutinación en látex detectan antígenos de *Hib*, *neumococo*, *meningococo* (generalmente no incluyen serogrupo B), *E. coli* K1 y *SGB*. Su principal utilidad es en quienes han recibido tratamiento antibiótico y, cuando el Gram y cultivo son negativos. La reacción en cadena de la polimerasa – transcriptasa reversa (RT-PCR) para patógenos específicos cuenta con sensibilidad (S) y especificidad (E) altas, por ejemplo, para EV tiene una S entre el 86 y el 100% y, E entre el 92 y el 100%, por lo que es el método recomendado en estos casos. Actualmente se utiliza con más frecuencia la PCR múltiple (detecta al mismo tiempo diferentes patógenos, *FilmArrayTM meningitis/encephalitis panel*), con S del 100%, E del 98,2%, valor predictivo positivo del 98,2% y, valor predictivo ne-

gativo del 100%, incluye patógenos virales, bacterianos y fúngicos. Tiene como ventaja, la rapidez de detección y utilidad en pacientes que han recibido antibióticos, pero en nuestro medio su disponibilidad es limitada^(1,2,5).

Diferenciación entre meningitis bacteriana y viral: se han evaluado combinaciones de características clínicas y resultados de laboratorio para predecir la probabilidad de meningitis bacteriana, sobre todo en casos dudosos. El recuento leucocitario, la PCR y la procalcitonina sérica han hecho parte de diversos estudios. La mayor utilidad se da en pacientes con clínica de meningitis con estudios negativos en LCR y, con PCR y procalcitoninas séricas por debajo del nivel de detección, lo que indica una muy baja probabilidad de MBA. Recientemente, se ha comparado la utilidad de mediciones

de procalcitonina y PCR en LCR, con resultados divergentes, teniendo mayor S y E el nivel sérico elevado⁽¹¹⁾.

Existen distintos puntajes clínico-analíticos como el de Boyer o el Bacterial Meningitis Score para diferenciar la MBA de la viral. Este último, indica baja probabilidad de meningitis en niños con >10 leucocitos/ μL en LCR que cumplen: Gram negativo, neutrófilos $<1.000/\mu\text{L}$ en LCR, proteínas <80 mg/dL en LCR, neutrófilos $<10.000/\mu\text{L}$ en sangre, sin historia de convulsiones antes o durante la presentación. Este marcador tiene S del 99% y E del 62%, por lo que puede usarse junto con el criterio clínico⁽¹²⁾.

Las concentraciones elevadas de lactato en el LCR, en quienes no han recibido antibiótico, también permiten la diferenciación. Resultados de dos metaanálisis con 56 estudios en total, con adultos y niños, concluyeron que el lactato es mejor que el citoquímico del LCR para detectar MBA, con S del 93% y E del 94%, con un valor de corte propuesto de 3 mmol/L⁽¹³⁾.

Imágenes: la TAC y la resonancia cerebral son normales en las fases tempranas de la meningitis aguda y, no sirven para el diagnóstico. Deben realizarse en pacientes con evolución tórpida, fiebre prolongada o secundaria (que repita después de más de 24 horas afebril), signos clínicos de hipertensión endocraneana, signos neurológicos focales o convulsiones, aumento del perímetro cefálico con persistencia de alteración neurológica, cultivos persistentemente positivos o parámetros anormales del LCR, en meningitis por Gram negativos en lactantes y, en meningitis recurrente. Permiten detectar complicaciones, siendo la resonancia cerebral contrastada con gadolinio el estudio de elección. Las indicaciones de neuroimagen antes de la punción lumbar para descartar signos de herniación o lesión focal que contraindique el procedimiento son: coma, papiledema, historia de hidrocefalia, de derivación de LCR, de neurocirugía o trauma reciente. En estos casos no puede retrasarse el inicio de antibióticos^(1,5).

Tratamiento

Tras la estabilización inicial debe realizarse punción lumbar si no existe contraindicación y, luego iniciar un tratamiento em-

pírico precoz, basado en la sospecha más probable, edad del paciente, comorbilidades y factores de riesgo. Los retrasos en el inicio de tratamiento antibiótico en caso de la MBA se asocian con resultados adversos^(2,6).

No existe un tratamiento antimicrobiano específico para la mayoría de las infecciones virales. La decisión de administrar antibióticos empíricos en un niño con sospecha de meningitis viral es individualizada; generalmente se espera el cultivo de LCR y las pruebas moleculares para definir su desmonte, siendo de mayor cuidado los menores de tres meses e inmunosuprimidos. El Aciclovir es un medicamento esencial para el tratamiento agudo de las infecciones herpéticas, debe iniciarse en pacientes con pleocitosis en LCR y clínica de meningoencefalitis, signos neurológicos focales, convulsiones, fiebre o cambios sugestivos en laboratorios (transaminasas elevadas, trombocitopenia, coagulopatía). En el caso de los EV, no hay un tratamiento específico, generalmente con medidas generales y, cuidado hospitalario se espera la evolución. En casos graves se han evaluado medicamentos como el Pleconarilo que impide la replicación de los Picornavirus y, la inmunoglobulina intravenosa en meningitis por EV71. El VEB rara vez requiere manejo antiviral, pero el CMV requiere administración de Ganciclovir en casos graves o de inmunosupresión. Por su parte, las infecciones graves por *Influenza* se benefician de Oseltamivir^(2,6).

En cuanto al tratamiento antibiótico, deben utilizarse agentes bactericidas con penetración al SNC, a dosis parenterales máximas (dosis *meníngicas*) que permitan el paso a través de la BHE y concentraciones óptimas, sobre todo cuando la permeabilidad de esta disminuye al estar desapareciendo la inflamación aguda. Deben cubrirse cepas de *neumococo* y *meningococo* resistentes a penicilina y buscar combinaciones sinérgicas^(2,6).

A continuación, se presenta la **tabla 3**, a modo de guía para el tratamiento empírico, según la edad y los factores de riesgo, para el tratamiento específico según patógenos con su duración.

Tabla 3. Tratamiento antibiótico en meningitis bacteriana aguda

Factores predisponentes	Tratamiento antibiótico empírico	
Menor de un mes	Ampicilina + aminoglucósido o ampicilina + cefotaxime	
1 a 23 meses	Vancomicina + cefalosporina de 3ra generación (ceftriaxona o cefotaxime; añadir ampicilina si se sospecha <i>L. monocytogenes</i>)	
Inmunosupresión	Vancomicina + ampicilina + cefepime o meropenem	
Fractura de la base del cráneo	Vancomicina + cefalosporina de 3ra generación (ceftriaxona o cefotaxime)	
Traumatismo craneal o posoperatorio de neurocirugía	Vancomicina + ceftazidima, cefepime o meropenem	
Patógeno específico	Tratamiento dirigido	Duración
<i>S. pneumoniae</i>		
Sensible a penicilina MIC <0,06 µg/mL	Penicilina G o ampicilina (alternativa ceftriaxona o cefotaxime)	10 a 14 días
Resistente a penicilina MIC >0,12 µg/mL	Ceftriaxona o cefotaxime (alternativa cefepime o meropenem)	
Resistente a penicilina+ resistencia intermedia o completa a ceftriaxona MIC ≥1,0 µg/mL	Vancomicina + cefalosporina o Cefotaxime (alternativa Vancomicina + Moxifloxacina)	
<i>N. Meningitidis</i>		
Sensible a la penicilina MIC ≥1,2 µg/mL	Penicilina o Ampicilina (alternativa Ceftriaxona o Cefotaxime)	4 a 7 días
Sensible a la penicilina MIC ≥1,2 µg/mL	Ceftriaxona o Cefotaxime (alternativa fluoroquinolona o meropenem)	
<i>N. Influenzae</i>		
Sensible a ampicilina (betalactamasa negativa)	Ampicilina (alternativa Ceftriaxona o Cefotaxime)	10 días
Resistente a ampicilina (betalactamasa positiva)	Ceftriaxona o Cefotaxime (alternativa Cefepime)	14 días
<i>S. agalactiae</i>	Penicilina G o Ampicilina (alternativa Ceftriaxona o Sulfametoxazol)	14 días
<i>L. monocytogenes</i>	Ampicilina + Gentamicina (alternativa Trimetropin Sulfametoxanol)	14 días
<i>P. aeruginosa</i>	Cefepime o Ceftazidima (aztreonam, Fluoroquinolona o Meropenem)	14 a 21 días
<i>S. aureus</i>	Oxalicina si meticilino sensible (alternativa Trimetropin Sulfametoxazol) Vancomicina si resistente (alternativa Linezolid o Daptomicina)	14 días
<i>S. epidermidis</i>	Vancomicina (alternativa Linezolid)	14 días
<i>S. epidermidis</i>	Ampicilina + Aminoglucósido (alternativa Meropenem)	14 a 21 días

Fuente: modificado de Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson. Tratado de Pediatría (20ª ed.) Barcelona: Elsevier, 2016.

Glucocorticoides: algunos pacientes requieren el uso de esteroides en los casos de sospecha o confirmación de MBA. Se ha demostrado que los componentes bacterianos como la pared celular de los neumococos, pueden inducir respuestas inflamatorias marcadas luego de la destrucción antibiótica. Diversos estudios incluyendo metaanálisis, evidencian la efectividad de la dexametasona a dosis de 0,15 mg/kg endovenoso cada 6 horas durante 2 a 4 días en la meningitis por HiB y neumococo (en especial en cepas resistentes a penicilina y cefalosporinas), si se comienza simultáneamente o antes de los antibióticos. El principal beneficio es en las complicaciones auditivas causadas por *H. influenzae*, pero no reduce otras secuelas ni previene mortalidad. Se requieren más estudios para evaluar su utilidad sobre todo en la era postvacunal⁽¹⁴⁾.

Complicaciones

Las meningitis virales rara vez ocasionan complicaciones, en especial los EV y, su evolución es hacia la mejoría con síntomas constitucionales persistentes en algunos casos. Infecciones virales más serias (encefalitis) y la MBA se asocian con mayor frecuencia a complicaciones tanto agudas como crónicas que incluyen: alteración del estado mental, declive intelectual, edema cerebral, hipertensión endocraneana, convulsiones, déficit focal, ataxia, alteraciones cerebrovasculares, efusión subdural o empiema, hidrocefalia y disfunción hipotalámica^(1,2,5).

Pronóstico

La morbimortalidad a largo plazo de la meningitis, en general, depende de la edad del paciente, su estado inmunológico, la virulencia del agente, la severidad del cuadro y las complicaciones asociadas. En los lactantes y niños, la mortalidad por meningoencefalitis viral es del 2 al 10%, siendo tan alta como del 30% en los neonatos. La mortalidad por meningitis bacteriana es hasta del 15%. Existe una importante carga al sistema de salud, al igual que a las familias y la sociedad, por las secuelas de meningitis, como trastornos del lenguaje, la memoria, el aprendizaje y la conducta, epilepsia, parálisis cerebral, desórdenes del movimiento y discapacidad intelectual. Se ha encontrado asociación con meningitis por EV y desarrollo de trastornos del lenguaje, diabetes mellitus tipo 1, tics, entre otros; siendo las secuelas más graves por el VHS, el virus de la encefalitis equina venezolana y el virus de la rabia^(1,2,5).

Los factores de riesgo para peor pronóstico en niños con MBA son el bajo nivel de conciencia al ingreso, el agente etiológico (más secular el neumococo que el *H. influenzae*), convulsiones a las 72 horas de iniciado el tratamiento, hipoglicorraquia importante (<20 mg/dL), esterilización lenta del cultivo de LCR y desnutrición^(2,7).

Para evaluar las secuelas es importante realizar un estudio de audición al alta o poco después del alta del paciente con MBA, igualmente debe hacerse seguimiento del neurodesarrollo a largo plazo e intervenciones tempranas^(1,2,5).

Referencias bibliográficas

1. Cherry JD, Demmler-Harrison G, Kaplan Sh, Steinbach W, Hotez P. Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases. 8a. ed. Filadelfia, PA: Elsevier; 2019.
2. Bennet JE, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas y Bennett: enfermedades infecciosas principios y práctica. Vol. 1. 8a. ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
3. Valle-Murillo MA, Amparo-Carrillo ME. Infecciones del sistema nervioso central, parte 1: meningitis, encefalitis y absceso cerebral. Rev Mex Neuroci. 2017;18(2):51-65.

4. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention. *Am Fam Physician*. 2017;96(5):314-22.
5. Lyons JL, Davis LE, et al. Neuroinfectious disease. *Continuum*. 2018;24(5):1264-83.
6. Bookstaver PB, Mohorn PL, Shah A, Tesh LD, Quidley AM, Kothari R. Management of viral central nervous system infections: a primer for clinicians. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2017;9:1-12.
7. Otero JA, Gómez MP, Cornejo JW, Cabrera DN. Características clínicas y paraclínicas de niños con meningitis bacteriana aguda en el Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín, Colombia. 2011-2015: estudio descriptivo-retrospectivo. *Acta Neurol Colomb*. 2017;33(2):84-93.
8. Swanson D. Meningitis. *Pediatrics Rev*. 2015;36(12):514-24.
9. Mazumder S, Ramya BS, Biligi DS. Utility of urine reagent strips in cerebrospinal fluid analysis: An aid to bedside diagnosis of meningitis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2018;61(3):356-9.
10. Lyons TW, Cruz AT, Freedman SB, Neuman MI, Balamuth F, Mistry RD. Interpretation of cerebrospinal fluid white blood cell counts in young infants with a traumatic lumbar puncture. *Ann Emerg Med*. 2017;69(5):622-31.
11. Zhang L, Ma L, Zhou X, Meng J, Wen J, Huang R. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial meningitis in children: a comparison analysis between serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels. *Clinic Pediatr (Phila)*. 2018;0:1-7.
12. Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have bacterial meningitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with suspected bacterial meningitis. *J Emerg Med*. 2013;45(4):508-19.
13. Nazir M, Wani WA, Malik MA, Mir MR, Ashraf Y, Kawoosa K, Ali SW. Cerebrospinal fluid lactate: a differential biomarker for bacterial and viral meningitis in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):88-92.
14. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD004405.

**“ Muchas de las cosas que hemos menester,
tienen espera, el niño no. El está haciendo ahora
sus huesos, creando su sangre y ensayando
sus sentidos, a él no se le puede responder
mañana, él se llama ahora ”**
Gabriela Mistral.

Sala de espera

HOSPITALIZACIÓN



Enfoque imagenológico del tórax hiperlúcido pediátrico

Daniel Noreña Rengifo

Residente de radiología, Universidad de Antioquia

Isabella Cosme Valencia

Residente de pediatría, Universidad de Antioquia

Asesora:

Mónica Royero Arias

Radióloga pediátrica, Hospital Infantil San Vicente Fundación

Introducción

El tórax hiperlúcido es un hallazgo frecuente en las radiografías de la población pediátrica. Se produce por el aumento en la transmisión de los rayos X. Puede ser causado por etiologías congénitas, adquiridas o ser consecuencia de mala técnica radiológica que, posteriormente llevará a la realización de exámenes adicionales innecesarios^(1,3). Esto puede generar confusión en el personal médico sin entrenamiento o puede pasarse por alto.

Las lesiones hiperlúcidas en el tórax pueden ser más difíciles de detectar que las radioopacas debido a que el pulmón usualmente es hiperlúcido también. Estas ilusiones visuales que se producen por el efecto del fondo (background effect), según el cual la visualización de lesiones con densidades similares a su fondo es más difícil de diagnosticar, son causa frecuente de errores al momento de interpretar imágenes⁴.

En un tórax hiperlúcido, las alteraciones pueden estar en el parénquima pulmonar, la vía aérea, las estructuras vasculares, el espacio pleural o la pared torácica y algunas pueden tener componentes mixtos⁽³⁾ (ver tabla 1).

Tabla 1. Causas de hemitórax hiperlúcido en niños

Localización	Causa
Parénquima pulmonar	Enfermedad enfisematosa unilateral o enfermedad bulosa, neumatocele, atelectasia y colapso pulmonar, postneumectomía ⁽¹⁾ .
Vía aérea	Aspiración de cuerpo extraño, síndrome de Swyer-James, hiperinsuflación lobar congénita*, atresia bronquial*, masa endobronquial, compresión extrínseca del bronquio**, intubación monobronquial, malformación congénita de la vía aérea.

Hospitalización

Enfoque imagenológico del tórax hiperlúcido pediátrico

Localización	Causa
Estructuras vasculares	Agenesia, aplasia e hipoplasia pulmonar*, interrupción proximal de la arteria pulmonar*, síndrome de cimitarra*, linfangiectasia congénita unilateral*, embolismo pulmonar central unilateral masivo.
Espacio pleural	Neumotórax anterior, derrame pleural contralateral, hernia o ruptura diafragmática**.
Pared torácica	Síndrome de Poland*, escoliosis**.
Externo (factores técnicos)	Paciente rotado o no centrado.

*Congénitas

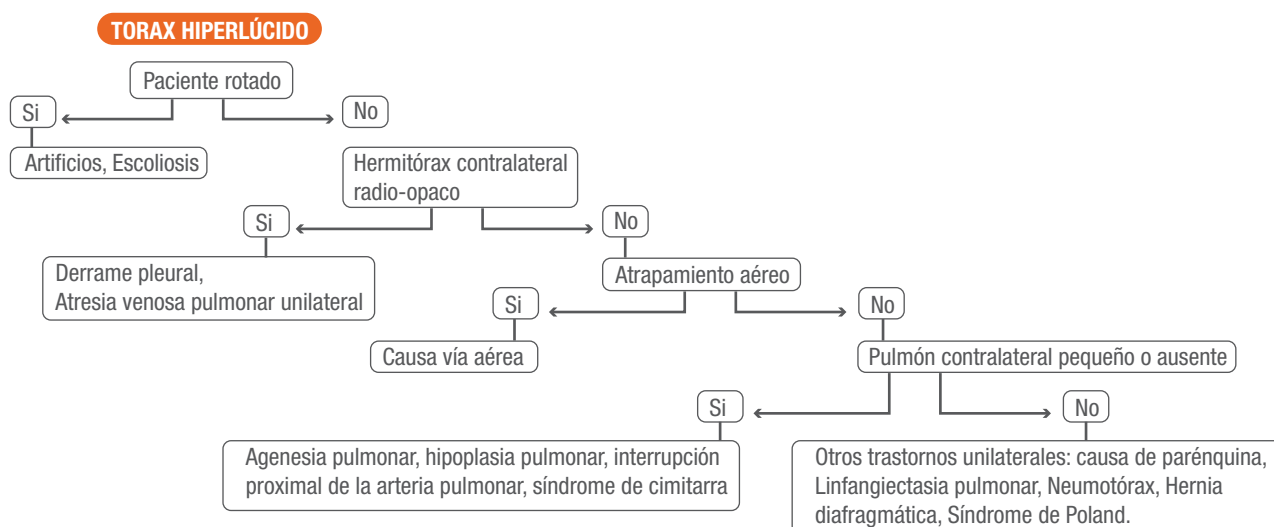
**Pueden ser congénitas

Fuente: adaptado de Dillman JR, Sanchez R, Ladino-Torres MF, Strouse PF, Lucaya J. Expanding upon the unilateral hyperlucent hemithorax in children. Radiographics. 2011;31(3):723-741. DOI: 10.1148/rg.313105132

Dentro del ejercicio diagnóstico, el primer paso es definir si el hemitórax hiperlúcido está asociado con artificios por mala técnica radiológica; el segundo es determinar si el pulmón

radiolúcido es el anormal; el tercero es descartar anomalías en la pared torácica o huesos, y finalmente, detectar anomalías del parénquima pulmonar que pueden resultar en tórax hiperlúcido unilateral^(3,5) (ver figura 1).

Figura 1. Abordaje diagnóstico del pulmón hiperlúcido unilateral



Fuente: adaptado de Dillman JR, Sanchez R, Ladino-Torres MF, Strouse PF, Lucaya J. Expanding upon the unilateral hyperlucent hemithorax in children. Radiographics. 2011;31(3):723-741. DOI: 10.1148/rg.313105132

El conocimiento de la edad del paciente, los síntomas clínicos, y la posición de las estructuras mediastinales, son esenciales para establecer un diagnóstico diferencial adecuado y, posteriormente llegar a un diagnóstico correcto que permita un apropiado tratamiento⁽⁶⁾. Algunas condiciones pueden amenazar la vida como el neumotórax a tensión, que requiere manejo urgente, otras requieren manejos quirúrgicos que no tan urgentes como la hiperinsuflación lobar congénita y algunas anomalías vasculares^(3,6).

Utilizar un abordaje sistemático permite que los diagnósticos diferenciales se reduzcan a pocas posibilidades. Cuando se detecta el tórax hiperlúcido, generalmente se requieren evaluaciones adicionales con radiografías o con tomografía computarizada (TC). Incluso, la broncoscopia es necesaria en algunos casos⁽³⁾.

A continuación, se expone el abordaje diagnóstico basado en los hallazgos radiográficos y la localización de las diferentes patologías:

Factores técnicos

La rotación del paciente es la causa más común de tórax hiperlúcido unilateral, se presenta en el 1% de las radiografías de tórax. La hiperlucencia se da en el lado del tórax rotado y resulta por acortamiento de la distancia entre los tejidos y el equipo de rayos X^(3,5). Determinar la distancia del borde medial de las clavículas y las apófisis espinosas ayuda a identificar la rotación; también, los arcos costales posteriores se verán más largos en el hemitórax rotado^(2,3). Los errores técnicos derivados de no centrar el dispositivo de rayos X también pueden llevar a hemitórax hiperlúcido debido a que el rayo es más intenso y perpendicular en el lado que está más cercano^(2,3,5)(ver figura 2).

Figura 2. Hay falta de alineación de los bordes mediales de las clavículas, acuñaamiento de los arcos costales posteriores izquierdos y alargamiento de los derechos. Generalmente, ocurre en niños pequeños no colaboradores (nótese la disposición de los brazos).

Figura 2. Hiperlucidez del hemitórax derecho por factores técnicos en un paciente rotado de derecha a izquierda



Parénquima pulmonar

Enfermedad enfisematosa y bulosa unilateral

La enfermedad enfisematosa es una enfermedad rara en los niños, y afecta ambos pulmones en la mayoría de los casos. Puede ser causada por muchas condiciones, incluida el enfisema buloso idiopático.

Puede ser consecuencia de la enfermedad pulmonar crónica asociada a la prematuridad (displasia broncopulmonar), asimétrico y dar la apariencia de una bula grande y simular un neumotórax. Resulta de la combinación paradójica entre hipoxia y toxicidad por oxígeno, con daño capilar, necrosis de la mucosa bronquiolar y fibrosis intersticial. En la radiografía se ven pulmones hiperexpandidos con áreas redondeadas radiolúcidas, engrosamiento bronquial y opacidades lineales triangulares, atelectasias y mosaico de atenuación (ver figura 3).

Figura 3. En la radiografía se observa pulmón izquierdo hiperexpandido con áreas redondeadas radiolúcidas generando desplazamiento mediastinal contralateral por enfermedad enfisematosa unilateral secundaria.

Figura 3. Neonato con enfermedad pulmonar crónica asociada a la prematuridad (displasia broncopulmonar)



El enfisema pulmonar intersticial (EPI) en los neonatos, es producido por barotrauma que resulta de presión con ventilación positiva, por escape de aire dentro del intersticio o la vía aérea terminal y se observa en la radiografía de tórax como imágenes radiolúcidas lineales o quísticas dentro del intersticio pulmonar de localización segmentaria o lobar, unilateral o bilateral. También puede encontrarse un pulmón hiperlúcido e hiperexpandido^(3,6) (ver figura 4).

Los factores de riesgo para desarrollar el EPI es principalmente la enfermedad por déficit de surfactante; sin embargo, el bajo peso al nacer, el síndrome de aspiración de meconio y la prematuridad también están relacionados con la enfermedad. Las complicaciones incluyen neumotórax, neumomediastino y neumopericardio^(3,6).

Figura 4. Neonato intubado con pulmón izquierdo hiperlúcido e hiperexpandido con imágenes radiolúcidas lineales y quísticas dentro del intersticio por enfisema pulmonar intersticial.

Figura 4. Neonato intubado con pulmón izquierdo hiperlúcido e hiperexpandido



Neumatocele

Puede ser postinfeccioso o postraumático, en algunas ocasiones secundarios a ventilación con presión positiva que genera barotrauma o a la ingesta de material cáustico^(3,6). Los postinfecciosos son comunes en los niños durante la primera semana de la infección y, suelen desaparecer espontáneamente en semanas o meses; aunque algunos pueden requerir drenajes o cirugía. Generalmente son secundarios a neumonías por estafilococos, pero también por neumococo, *K. pneumoniae*, *E. Coli* y *H. influenzae*. En los casos postraumáticos causados por trauma cerrado, el aire queda atrapado dentro de las áreas de laceración pulmonar. Pueden ser solitarios o múltiples, principalmente en los ápices pulmonares. Aparecen en las primeras horas y resuelven dentro de las tres semanas posteriores al trauma. Suele coexistir con contusiones pulmonares⁽³⁾.

En la radiografía y la TC se ven lesiones ovaladas y radiolúcidas dentro del pulmón. Puede ser lleno de gas o con nivel aire-líquido. En algunas ocasiones puede desplazar el mediastino al lado opuesto u ocasionar atelectasias del parénquima pulmonar adyacente. En casos de ruptura, se puede complicar con neumotórax a tensión⁽³⁾ (ver figura 5).

Figura 5. En la radiografía se ven lesiones redondeadas radiolúcidas de pared fina.

Figura 5. Neumatoceles (asteriscos) en lóbulo inferior derecho en un paciente con neumonía.



Atelectasia y colapso pulmonar

La extubación reciente o mal posición del tubo endotraqueal son causas comunes. Cuando son compensadas por hiperexpansión de la porción ventilada del parénquima pulmonar dan la apariencia de hemitórax hiperlúcido. Se acompañan de elevación del hemidiafragma y desplazamiento del mediastino hacia el lado de la atelectasia o el colapso, con apariencia de mayor lucidez en el lado no colapsado, que es más perceptible cuando hay atelectasia completa.

La apariencia depende del sitio del colapso pulmonar, por ejemplo, las del lóbulo superior derecho desplazan la cisura media hacia arriba, con aumento de la lucidez de los lóbulos medio e inferior por hiperexpansión(1,3) (ver figura 6).

Figura 6. En la radiografía se observa el extremo del tubo en bronquio fuente derecho (flecha negra) con hiperinsuflación del parénquima pulmonar del mismo lado y colapso del pulmón contralateral.

Figura 6. Paciente con intubación monobronquial.



Neumectomía y lobectomía

Los cambios son similares a los de la atelectasia pulmonar, pero los cambios posquirúrgicos en las costillas y, el material de sutura sugiere este diagnóstico. En la radiografía se encuentra pérdida del volumen pulmonar y desplazamiento mediastinal hacia el pulmón intervenido, desplazamiento de las cisuras interlobares y la rotación del corazón. La hiperinsuflación del pulmón residual llena el espacio resecaado, dando la apariencia de hiperlucencia pulmonar; aunque con el tiempo el espacio resecaado típicamente se llena con líquido y fibrosis(1).

Vía aérea

Aspiración de cuerpo extraño

Generalmente afecta a niños entre los 6 meses y los 3 años. La mayoría de cuerpos extraños aspirados son alimentos y, no opacos en la radiografía de tórax. El diagnóstico basado solo en la historia clínica y el examen físico es difícil, por eso solo el 60% de los casos se reconocen en las primeras 24 horas. La presentación típica se caracteriza por la presencia de tos, sibilancias, hemoptisis, dificultad respiratoria y neumonía lobar recurrente. La mayoría de los cuerpos extraños se localizan en el bronquio fuente derecho (60%) debido a sus características anatómicas, pero también, se pueden alojar en el bronquio

izquierdo (23%) o en ambos y, en raras ocasiones en la tráquea o la laringe(1,7,9).

El diagnóstico radiológico depende del tamaño, la localización, la duración y la naturaleza del material aspirado. Los cuerpos extraños radioopacos se pueden identificar fácilmente en la radiografía, pero son menos frecuentes (10%). Los radiolúcidos, se sospechan por hallazgos secundarios como hiperinsuflación lobar o segmentaria del pulmón, por atrapamiento aéreo secundario al efecto de valva que hace el cuerpo extraño o atelectasia y, consolidación postobstruictiva. Cuando persiste la duda, la radiografía en inspiración y en espiración ayudan a determinar el pulmón afectado, pues este permanece hiperinsuflado en la proyección en espiración(1,7,8). La aspiración crónica se puede complicar con bronquiectasias y abscesos(1).

En aproximadamente un tercio de los pacientes, la radiografía puede ser normal y, en estos casos se requiere broncoscopia o TC para su diagnóstico(1,3).

Síndrome de Swyer-James

Se caracteriza por hemitórax hiperlúcido que se genera durante la niñez, como secuela postinfecciosa de la bronquiolititis obliterante (causada por Adenovirus, Virus Sincitial Respiratorio, Tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae o Pertussis) por inflamación y fibrosis de las paredes bronquiales. Los septos interalveolares que generan estrechez de la luz bronquiolar disminuyen la ventilación y la perfusión del pulmón afectado. También hay hiperexpansión de la vía aérea periférica que, finalmente da la apariencia de mayor lucidez en el pulmón afectado(1).

Los pacientes sintomáticos tienen tos, dificultad respiratoria, hemoptisis, disminución de la tolerancia al ejercicio e infecciones pulmonares recurrentes; no obstante, muchos pacientes son asintomáticos.

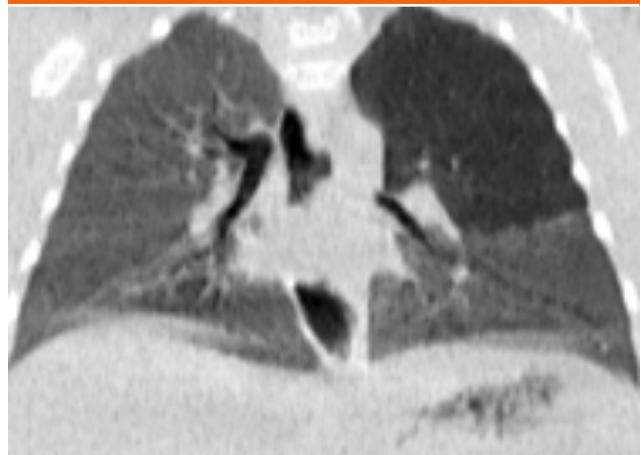
Los hallazgos imagenológicos incluyen: asimetría pulmonar con hiperlucencia pulmonar o lobar, pequeña sombra hilar, disminución del calibre de los vasos pulmonares, engrosamiento de la pared bronquial y bronquiectasias(1,9).

Hiperinsuflación lobar congénita

Previamente se conocía como enfisema lobar congénito. La mayoría de los pacientes tienen dificultad respiratoria antes de los seis meses y requieren lobectomía urgente, aunque otros pueden ser poco sintomáticos(1,6). La causa aún no es clara, pero se proponen mecanismos de valva por áreas de malacia o estenosis del cartílago bronquial que lleva a sobreexpansión alveolar y atrapamiento aéreo1. Afecta principalmente el lóbulo superior izquierdo (42%), seguido del lóbulo medio (35%), el lóbulo superior derecho (20%) y, en pocas ocasiones, afecta los lóbulos inferiores (<1%) o es multilobar(1,6).

Al nacer, el lóbulo afectado se observa radioopaco por retención de líquido, pero horas o días después este espacio se vuelve hiperlúcido(6). Las marcas broncovasculares permiten distinguirlo del neumotórax. La TC de tórax es útil para excluir masas hiliares o enfermedades endobronquiales; además, es útil en la planeación quirúrgica(1)(ver figura 7).

Figura 7. Tomografía de paciente con hiperinsuflación lobar congénita del lóbulo superior izquierdo



Atresia bronquial

Puede ser congénito (en la mayoría de los casos) o adquirido (secundario a trauma o infecciones). Es consecuencia de la obliteración del bronquio proximal sin comunicación

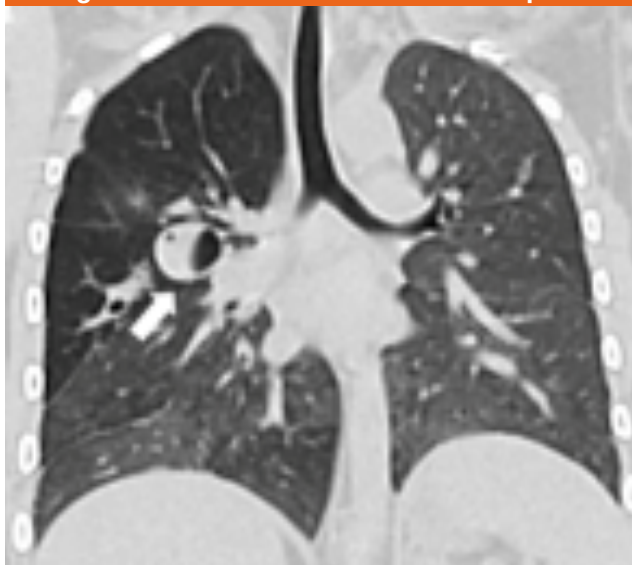
con la vía aérea central. La vía aérea distal al segmento atrésico es normal y recibe ventilación por vías colaterales, lo cual lleva a hiperinsuflación y atrapamiento aéreo. El bronquio distal a la atresia se llena de secreciones y se dilata, formando un broncocele. Las áreas más frecuentemente afectadas son los segmentos apical y posterior del lóbulo superior izquierdo⁽¹⁾.

La mitad de los pacientes son asintomáticos, su diagnóstico se hace por un hallazgo incidental; la otra mitad presentan síntomas inespecíficos como disnea o neumonía^(1,12).

La radiografía muestra una opacidad ovalada que emerge del hilio y representa un broncocele, con hiperlucidez del parénquima pulmonar adyacente. Puede haber nivel aire-líquido dentro del broncocele. Sin embargo, la modalidad diagnóstica de elección es la TC, aunque la resonancia magnética también se puede usar, incluso prenatalmente⁽¹⁾(ver figura 8).

Figura 8. Tomografía de tórax muestra broncocele con nivel líquido aire al interior (flecha blanca) asociado a atrapamiento de aire del lóbulo superior derecho.

Figura 8. Paciente con atresia bronquial.



Tumores endobronquiales

Rara vez es causa de pulmón hiperlúcido en niños. La mayoría son tumores carcinoides (80%) que se localizan en los bronquios centrales en la mayoría de los casos (85%), pero también puede haber papilomas, carcinoma adenoideo quístico, carcinoma mucoepidermoide, tumor miofibroblástico y metástasis.

Se debe considerar dentro de los diagnósticos diferenciales cuando hay atrapamiento aéreo unilateral persistente, que genera hiperlucidez en la radiografía de tórax, sin otras anomalías asociadas. También se puede encontrar atelectasia o consolidación postobstructiva.

La TC contrastada es más útil que la radiografía convencional para determinar lesiones endobronquiales y cambios postobstrutivos. Aunque el diagnóstico definitivo es histológico, las lesiones menores de 2 cm y bien definidas sugieren neoplasias benignas, mientras que las más grandes, con realce heterogéneo tras la administración del medio de contraste e invasión local son por sugieren neoplasias malignas⁽¹⁾.

Compresión extrínseca

Puede originarse por una causa congénita o adquirida. Las masas o adenopatías mediastinales con efecto de masa condicionan al atrapamiento aéreo, al igual que las anomalías vasculares que obliteren los bronquios produciendo atelectasias. En las causas vasculares se incluyen las arterias aortopulmonares colaterales, las arterias pulmonares anómalas o dilatadas (incluido el origen anómalo de la arteria pulmonar izquierda o *sling pulmonar*) y, el arco aórtico interrumpido reparado^(1,3,6).

El origen anómalo de la arteria pulmonar es el tipo más frecuente de anomalía vascular mediastinal congénita, que resulta en tórax hiperlúcido unilateral debido a que la arteria pulmonar izquierda se origina en la arteria pulmonar derecha proximal y, cruza el mediastino entre la tráquea y el esófago hacia el hilio izquierdo, en este trayecto aberrante, puede pinzar el bronquio fuente derecho y generar atrapamiento aéreo e hiperinsuflación, o resultar en atelectasia del pulmón derecho que aparenta hiperlucidez del pulmón izquierdo⁽¹⁾.

Intubación monobronquial

La intubación accidental monobronquial es un hallazgo frecuente en el tórax hiperlúcido unilateral⁽³⁾. Ocurre aproximadamente en el 5% de los pacientes en cuidados intensivos; el 28% de ellos en paro cardíaco y, en el 10% de las intubaciones extra institucionales⁽¹⁰⁾.

Los hallazgos radiográficos son: hiperaireación del pulmón intubado y atelectasia del pulmón contralateral. Las complicaciones de la intubación monobronquial incluyen hipoxia y barotrauma, este último, puede dar apariencia de pulmón hiperlúcido cuando genera neumotórax o enfisema intersticial pulmonar⁽³⁾(ver figura 6).

Malformación congénita de la vía aérea

Anteriormente se conocía como malformación adenomatoidea quística; tres de los cinco tipos son quísticas y, solo una es adenomatoidea (tipo 3). Las lesiones comprometen un lóbulo en la mayoría de los casos (95%), sin predilección por algún lóbulo específico⁽¹⁾.

El 85% de los neonatos con esta enfermedad presentan dificultad respiratoria o infecciones pulmonares recurrentes. Requieren manejo quirúrgico por el riesgo de malignización a blastoma pleuropulmonar⁽¹⁾.

Los hallazgos radiológicos dependen del número y tamaño de los espacios quísticos que forman las lesiones y, la presencia de sobreinfección. La imagen más común, a excepción del tipo 3, es un área hiperlúcida localizada en un lóbulo. La TC caracteriza mejor las malformaciones y sirve en el diagnóstico diferencial de otras lesiones radiolúcidas⁽¹⁾.

Estructuras vasculares

Agenesia, aplasia e hipoplasia pulmonar

La agenesia pulmonar es un trastorno congénito probablemente debido a flujo inadecuado de sangre en el arco aórtico dorsal durante la fase de embriogénesis, que genera ausencia del bronquio, de vasos y del parénquima pulmonar. Por su parte, en la aplasia pulmonar existen arterias y bronquios rudimentarios, pero ausencia de parénquima

(fondo ciego). En los casos de agenesia completa, los pacientes presentan taquipnea, estridor o dificultades para la alimentación en el periodo neonatal. La ausencia más común del desarrollo pulmonar es izquierda, cabe aclarar que la agenesia bilateral es incompatible la vida. En los casos de agenesias lobares, el lóbulo superior derecho es el más afectado^(1,3).

La hipoplasia es un descenso en el número y tamaño de las vías aéreas, de vasos y de alveolos. Su causa puede ser primaria o secundaria. Se desconoce la etiología de las primarias, pero los trastornos intra o extratorácicos pueden explicar las causas secundarias principalmente la hernia diafragmática congénita, que es más común en el lado izquierdo^(1,3,11). Los quistes o la hipoperfusión pulmonar focal son otras causas secundarias.

Los hallazgos en la radiografía de tórax son similares a los encontrados después de la neumectomía o lobectomía; con asimetría en la aireación pulmonar, hiperaireación y herniación del pulmón sano, aumento de la opacificación del hemitórax afectado, desplazamiento del mediastino, elevación del hemidiafragma y, disminución de los espacios intercostales en el mismo lado. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se hace con la TC contrastada de tórax. Es importante buscar alteraciones asociadas, ya sean esqueléticas (alteraciones en las piernas, las costillas o en la segmentación vertebral), cardiovasculares (foramen oval permeable o ductus arterioso persistente), gastrointestinales (ano imperforado o fístula traqueoesofágica) o genitourinarias^(1,11).

Interrupción proximal de la arteria pulmonar

Es una anomalía congénita rara debida a la ausencia de la arteria pulmonar proximal. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y, el diagnóstico se hace en la adultez. Puede estar asociado a otras anomalías cardiovasculares como la tetralogía de Fallot.

Los hallazgos radiográficos incluyen hemitórax pequeño con pérdida de volumen pulmonar, disminución del tamaño o ausencia del hilio pulmonar, elevación del hemidiafragma, desplazamiento mediastinal hacia el lado afectado

y, disminución de los espacios intercostales en el mismo lado. El hemitórax contralateral suele tener hiperinsuflación compensatoria con herniación pulmonar que cruza la línea media, dando la apariencia de pulmón hiperlúcido.

El diagnóstico definitivo se hace con angiotomografía, la cual demuestra ausencia de la arteria principal y, vasos colaterales periféricos que se suplen de la circulación sistémica en el lado enfermo⁽¹⁾.

Síndrome de Cimitarra

Es una conexión venosa pulmonar anómala parcial que compromete todo el pulmón o parte de él, afectando casi siempre el lado derecho. Se puede asociar a cortocircuito de izquierda a derecha o cardiopatías congénitas.

La vena pulmonar anómala drena a la vena cava inferior usualmente, pero puede drenar también a la vena cava suprahepática, las venas hepáticas, la vena porta, la vena ácigos, al seno coronario o a la aurícula derecha. El pulmón ipsilateral es hipoplásico y el contralateral es hiperlúcido por la hiperinsuflación.

Los niños con esta enfermedad son asintomáticos, a menos que las enfermedades asociadas le produzcan falla cardíaca y los síntomas subsecuentes. Posteriormente, pueden tener fatiga, disnea o infecciones pulmonares frecuentes⁽¹⁾.

En la radiografía, la vena anómala tiene la apariencia de una cimitarra y, se ve como una opacidad curvilínea a lo largo del borde derecho del corazón, desplazando la silueta cardiomediastínica hacia el lado enfermo. En ocasiones se encuentra el hilio pulmonar más pequeño, por hipoplasia o aplasia de la arteria pulmonar o del bronquio principal. En la TC contrastada además de identificar el drenaje anómalo, pueden haber arterias que provienen de la circulación sistémica y nutren el parénquima⁽³⁾. Se deben descartar trastornos esqueléticos, genitourinarios o del hemidiafragma derecho⁽¹⁾.

Otras condiciones vasculares

- La atresia venosa pulmonar produce aumento en la opacidad del pulmón afectado por congestión venosa

y disminución de su tamaño, dando la apariencia de hiperlúcido al pulmón sano⁽³⁾.

- La linfangiectasia pulmonar consiste en la dilatación de los vasos linfáticos del tórax. Puede ser congénita (fatal a temprana edad) o secundaria (causada por: infección, cirugía, tumor, enfermedad cardíaca o pulmonar). El pulmón enfermo es más radioopaco que el sano y puede tener derrame pleural asociado⁽³⁾.
- La oclusión de la arteria pulmonar principal genera oligoemia del pulmón enfermo, aumentando su lucidez como consecuencia y, esto se puede detectar en más de la mitad de los pacientes⁽¹²⁾.

Espacio pleural

Neumotórax

Es una patología común en los neonatos, secundaria a la diferencia de presión transtorácica a la que se someten durante su primera respiración, permitiendo que el aire se localice en el espacio pleural anterior. El diagnóstico puede ser clínico, aunque en algunos casos requiere de la radiografía para su confirmación^(1,3).

La radiografía de tórax con el paciente en posición supina puede mostrar el signo del gran tórax hiperlúcido cuando el neumotórax es anterior o la banda medial, cuando es medial. Sin embargo, la clave diagnóstica es detectar la línea pleural, sin parénquima pulmonar más allá de ella (**ver figura 9**). En los casos dudosos se puede confirmar el diagnóstico con la radiografía lateral de tórax o en decúbito lateral apoyado sobre el lado sano⁽³⁾.

Figura 9. En la radiografía se observa la línea pleural bien definida (flechas delgadas). También se muestra el signo del *ala del ángel* formado por aire, disecando el timo por neumomediastino (flecha gruesa).

Figura 9. Paciente con neumotórax derecho



Figura 10. Paciente con derrame pleural izquierdo



Fuente: imágenes tomadas de el banco de imágenes del departamento de radiología de la Universidad de Antioquia.

Derrame pleural contralateral

Es una complicación frecuente, originada por diversas causas, principalmente por neumonías. El pulmón afectado aumenta su opacidad, desplaza el mediastino hacia el lado opuesto y, da la impresión de hiperlucidez en el pulmón sano.

Los diagnósticos diferenciales son: las hernias diafragmáticas, las malformaciones congénitas de la vía aérea, los secuestros pulmonares y, el enfisema lobar lleno de líquido⁽³⁾ (ver figura 10).

El método de elección para confirmar la presencia de líquido pleural es la ecografía, que además puede definir si está complicado. Sin embargo, en ausencia de esta, la radiografía con el paciente en decúbito lateral hacia el lado enfermo puede confirmar el diagnóstico⁽³⁾.

Figura 10. Radiografía muestra aumento de la opacidad del hemitórax izquierdo dando la impresión de hiperlucidez del lado contralateral.

Hernia diafragmática

Las hernias congénitas diafragmáticas son causadas por la falta de fusión de los canales pleuroperitoneales en la semana ocho de la embriogénesis, permitiendo así que las vísceras abdominales asciendan hacia el tórax.

Comúnmente son izquierdas (85%) y, de estas, la más frecuente es la hernia de Bochdalek en la región posterior, con protrusión del tejido graso y, menos comunes: las del colon, el intestino delgado, el hígado, el bazo y los riñones. La hernia de Morgagni es la más común en el lado derecho (90%), siendo más pequeña que la de Bochdalek, puede cursar con protrusión del colon a través del ángulo cardio frénico, el hígado, el intestino delgado o el estómago⁽¹³⁾.

Si la hernia contiene vísceras huecas como el estómago o lo intestinos, el hemitórax se verá hiperlúcido, pero si contiene órganos sólidos como el hígado o el bazo, puede simular una hipoplasia pulmonar⁽¹⁴⁾.

Pared torácica

Síndrome de Poland

Defecto congénito unilateral con ausencia completa o parcial del músculo pectoral mayor o menor, del latísimo del dorso, del serrato anterior e intercostales. No tiene etiología clara, pero se propone el hipoflujo por la arteria subclavia poco desarrollada como la causa. Está asociado a la hipoplasia o la aplasia de las costillas y del tejido mamario, la escoliosis y la sindactilia en extremidades superiores^(1,3).

En la radiografía de tórax, el lado afectado se ve hiperlúcido y con los trastornos esqueléticos asociados, simula la mastectomía radical en los adultos. La TC y la resonancia magnética definen mejor la ausencia de los músculos y la aplasia o hipoplasia del tejido mamario^(3,15).

Escoliosis

La escoliosis torácica genera rotación axial de la columna que lleva a absorción asimétrica de los rayos X entre

los hemitórax. Es una causa rara de hemitórax hiperlúcido unilateral^(2,3).

Conclusión

Las causas de tórax hiperlúcido son múltiples, tanto congénitas como adquiridas y, requiere de la correlación clínica para poder dar un adecuado enfoque diagnóstico. Para un adecuado abordaje diagnóstico, se debe definir la causa de la hiperlucidez; descartando los factores técnicos y, en caso de etiología por causa secundaria definir cuál es el pulmón enfermo.

Es importante tener en cuenta los diferentes métodos imagenológicos para aclarar el diagnóstico en los casos que sean necesarios y, así poder dar un adecuado tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Wasilewska E, Lee EY, Eisenberg RL. Unilateral hyperlucent lung in children. Am J Roentgenol. 2012;198(5):400-14. DOI: 10.2214/AJR.11.7028.
2. Saxena AK, Mittal V, Sodhi KS. Differential diagnosis of unilateral hyperlucent lung in children. Am J Roentgenol. 2013;200(1):2013. DOI: 10.2214/AJR.12.9352.
3. Dillman JR, Sanchez R, Ladino-Torres MF, Strouse PF, Lucaya J. Expanding upon the unilateral hyperlucent hemithorax in children. Radiographics. 2011;31(3):723-741. DOI: 10.1148/rg.313105132.
4. Buckle CE, Udawatta V, Straus CM. Now you see it, now you don't: visual illusions in radiology. Radiographics. 2013;33(7):2087-102. DOI: 10.1148/rg.337125204.
5. Noh H-J, Oh Y-W, Choi E-J, Seo BK, Cho KR, Kang EY, Kim JH. Unilateral hyperlucency of the lung: a systematic approach to accurate radiographic interpretation. J Korean Radiol Soc. 2002;47(5):615-623.
6. Alford BA, McIlhenny J, Jones JE, Sutton CL, Silen M, Rodgers BM, McKinney CD. Asymmetric radiographic findings in the pediatric chest: Approach to early diagnosis. Radiographics. 1993;13(1):77-93.

7. Tahir N, Ramsden WH, Stringer MD. Tracheobronchial anatomy and the distribution of inhaled foreign bodies in children. *Eur J Pediatr*. 2009;168(3):289-95. DOI: 10.1007/s00431-008-0751-9.
8. Aslan AT, Yalcin E, Ozcelik U, Ciftci AO, Kiper N. Foreign-body aspiration mimicking congenital lobar emphysema in a forty-eight-day-old girl. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(2):189-91. DOI: 10.1002/ppul.20128.
9. Dirweesh A, Alvarez C, Khan M, Shah N. A unilateral hyperlucent lung-Swyer-James syndrome: a case report and literature review. *Respir Med Case Reports*. 2017;20:104-6. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.01.004.
10. Dronen S, Chawick O, Nowak R. Endotracheal tip position in the arrested patient. *Ann Emerg Med*. 1982;11(2):116-7.
11. Biyyam DR, Chapman T, Ferguson MR, Deutsch G, Dighe M. Congenital lung abnormalities: embryologic features, pre-natal diagnosis, and postnatal. *Radiographics*. 2010;30(6):1721-39. DOI: 10.1148/rg.306105508/-/DC1.
12. Hekali P, Halttunen P, Korhola O, Korppi-Tommola T. Chronic unilateral hyperlucent lung. A consecutive series of 40 patients. *Rofo*. 1982;136(01):41-48. DOI: 10.1055/s-2008-1055993.
13. Sandstrom CK, Stern EJ. Diaphragmatic Hernias: A Spectrum of Radiographic Appearances. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2011;40(3):95-115. doi:10.1067/j.cpradiol.2009.11.001.
14. Wijnen R, Tibboel D. Congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg*. 2012;22(5):343. DOI: 10.1055/s-0032-1329608.
15. Jeung M-Y, Gangi A, Gasser B, Vasilescu C, Massard G, Wihim JM, Roy C. Imaging of chest wall disorders. *Radiographics*. 1999;19(3):617-37. DOI: 10.1148/radiographics.19.3.g99ma02617.

Manejo del derrame pleural paraneumónico en el paciente Pediátrico

Walter Romero Espitia

Cirujano general y pediátrico

Hospital Infantil San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia

Introducción

El derrame pleural se define como la acumulación anormal de líquido en la cavidad pleural debido a una producción excesiva de este o a la incapacidad para su depuración. El derrame pleural paraneumónico (DPP) y el empiema son complicaciones de la neumonía infantil⁽¹⁾, aunque las tasas de mortalidad en el empiema pediátrico son muy bajas, genera una morbilidad significativa que incluye costos sustanciales de servicios de salud y, aumento de la carga de la atención médica. Según estudios recientes, el número de niños con neumonía complicada viene en aumento. En los menores de dos años, las hospitalizaciones por neumonía complicada por empiema se duplicaron, pasando de 3,5 casos por cada 100.000 entre 1996 y 1998 a 7,0 casos por cada 100.000 entre 2005 y 2007⁽²⁾. Se calcula que en la actualidad el empiema afecta entre el 0,6 y el 2% de los niños con neumonía y, entre el 28 y el 53% de los niños hospitalizados por esta causa⁽³⁾. Por otra parte, se ha observado un cambio en los gérmenes aislados y, en el número de microorganismos resistentes; hallazgos que se han asociado a la vacunación y al uso indiscriminado de antibióticos, respectivamente⁽⁴⁾.

Muchas opciones de tratamiento están disponibles, sin embargo, debido a la falta de investigación de calidad, existe evidencia limitada para definir los mejores estándares de atención. En un intento por resolver esto, la *British Thoracic Society* publicó las pautas en el 2005⁽⁶⁾ y, en

Colombia se publicaron en el 2010 las últimas guías dirigidas a niños⁽⁷⁾.

A pesar del aumento en la incidencia del empiema, aún existen controversias acerca del manejo inicial de esta complicación, razón por la cual, en la literatura médica se describen diferentes estrategias de tratamiento como: la terapia antibiótica, el drenaje con sonda a tórax, la fibrinólisis, la toracotomía y, la toracosopia video-asistida (TVA). Existen diversos estudios que comparan el manejo médico con el manejo quirúrgico del empiema, los cuales presentan resultados controversiales, por lo que aún no se ha logrado un consenso que permita reducir la variabilidad en el manejo inicial del empiema en niños^(8,10).

El objetivo de esta revisión es lograr un enfoque práctico de diagnóstico y manejo, dirigido al personal de salud que atiende pacientes pediátricos.

Fisiopatología

En el DPP existen tres mecanismos diferentes que incluyen: aumento de la permeabilidad capilar, aumento de la presión hidrostática y disminución de la presión oncótica. Este a su vez, puede ser parte del continuo de tres fases que representa el proceso de formación del empiema: exudativa (estadio I), fibrinopurulenta (estadio II) y organizativa (estadio III).

Hospitalización

Manejo del derrame pleural paraneumónico en el paciente Pediátrico

La fase exudativa se caracteriza por inflamación de la pleura, lo que facilita el paso de proteínas, líquido y leucocitos hacia el espacio pleural, formando de esta manera, un derrame paraneumónico considerado estéril y que, se estima puede tener una duración de 24 a 72 horas⁽⁸⁾. A medida que avanza el proceso inflamatorio, se favorece la invasión bacteriana, formándose un líquido francamente purulento, que se define como empiema. Tras el depósito de fibrina en las superficies pleurales y la disminución de la fibrinólisis endocavitaria, se genera la formación de loculaciones, que constituye la fase fibrinopurulenta, la cual puede durar entre 7 y 10 días⁽²⁾. Si estas condiciones persisten, entre la segunda y la cuarta semana posterior al desarrollo inicial del empiema, comienza la fase organizativa, en la que se presenta engrosamiento fibroso de la pleura visceral, limitando la expansión pulmonar y comprometiendo la función respiratoria⁽¹¹⁾.

En los niños, los derrames pleurales complicados o no, raramente no están relacionados a gérmenes y, el *Streptococcus pneumoniae* permanece en el mundo como la primera causa de DPP¹². El aislamiento de gérmenes puede variar entre el 8 y el 76%⁽⁶⁾.

Cuadro clínico

Los pacientes presentan síntomas generales como: astenia, adinamia, hiporexia, fiebre y tos, dificultad respiratoria, dolor abdominal y dolor pleurítico⁽¹³⁾. Al examen físico; a la auscultación se encuentra disminución o ausencia del murmullo vesicular, a la percusión se escucha matidez y, según el compromiso pulmonar algunos otros hallazgos específicos⁽¹³⁾. La sensibilidad y especificidad de las alteraciones al examen clínico pueden ser variables (**ver tabla 1**).

Tabla 1. Precisión de los Hallazgos clínicos para el diagnóstico de derrame pleural

Hallazgo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Roce pleural	5,3	99
Asimetría en expansión torácica	74	91
Disminución de la resonancia vocal	76	88
Percusión matidez o submatidez	30 a 90	81 a 88
Disminución de los ruidos respiratorios	42 a 88	83 a 90
Estertores	56	62

Fuente: adaptado de Saguil A, Wyrick K, Hallgren J. Diagnostico approach to Pleural Efusion. Am Fam Physician. 2014. Jul 15;90(2):99-104.

Diagnóstico

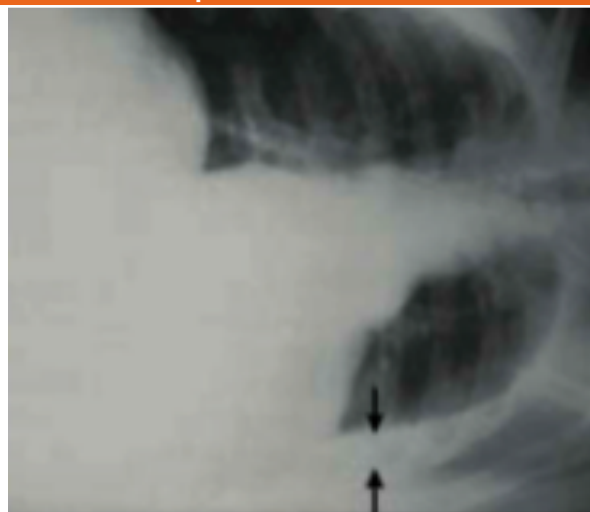
El diagnóstico de DPP generalmente se basa en los hallazgos clínicos y las imágenes desarrolladas de manera secuencial; inicialmente con una radiografía de tórax y de

manera selectiva, continuar con una ecografía o tomografía computarizada del tórax⁽⁹⁾. La radiografía sigue siendo el pilar del diagnóstico inicial, mostrando obliteración de los ángulos costofrenicos, signo del menisco (**ver figura1**). Con el uso de la ecografía se tiene la ventaja de estimar la

profundidad y la ubicación del DPP, además de identificar loculaciones y componentes sólidos de procesos inflamatorios que pueden ayudar a definir el manejo. Esto influirá en la decisión de tratamiento intervencionista

adicional y en la selección de los antibióticos. Hay un uso cada vez mayor de la ecografía plural en entornos clínicos para este propósito, así como para guiar con precisión la toracentesis(11,12).

Figura 1. Hallazgos radiológicos del derrame pleural



Fuente: adaptado de Morales J, Narváz O, Salazar M. Diagnóstico y Tratamiento del Derrame Pleural. México: Secretaría de Salud. 2016. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

A la izquierda, radiografía de tórax en proyección posterior y signo de menisco. A la derecha, radiografía en decúbito lateral izquierdo y medición del derrame pleural.

La tomografía computarizada no está indicada inicialmente para el diagnóstico y el manejo, solo en casos donde se sospeche complicaciones a nivel del parénquima como: necrosis, o absceso pulmonar o malformaciones pulmonares asociadas. Sin embargo, como desventajas se encuentran la exposición a la radiación, la imposibilidad para visualizar los septos pleurales finos y, muchas veces la necesidad de sedación.

Manejo

Clásicamente se ha definido el manejo del derrame pleural según su grado de complejidad, después del análisis

de parámetros bioquímicos del líquido pleural que se obtiene por toracentesis y, de los criterios de Light, clasificándolo en trasudado o exudados. El trasudado generalmente se refiere a un proceso no inflamatorio (alteración de la presión osmótica hidrostática o coloidal), derivado del proceso de ultrafiltración a través de una membrana y, generalmente es bajo en proteínas. Por otra parte, los exudados representan procesos inflamatorios, en los que se infiere aumento de la permeabilidad capilar(2). Una relación de proteínas de líquido pleural: suero $>0,5$, una actividad de lactato deshidrogenasa (LDH) de líquido pleural >200 U/L, o una actividad pleural representada por una relación fluido: suero de LDH $>0,6$ suelen hacer un diagnóstico de derrame exudativo. Sin embargo, los parámetros bioquímicos no parecen tener una adecuada correlación con el estado del empiema y no cambian el manejo del DPP. Las sociedades como la BTS (British thoracic surgery), AATS (American Association for Tho-

Hospitalización

Manejo del derrame pleural paraneumónico en el paciente Pediátrico

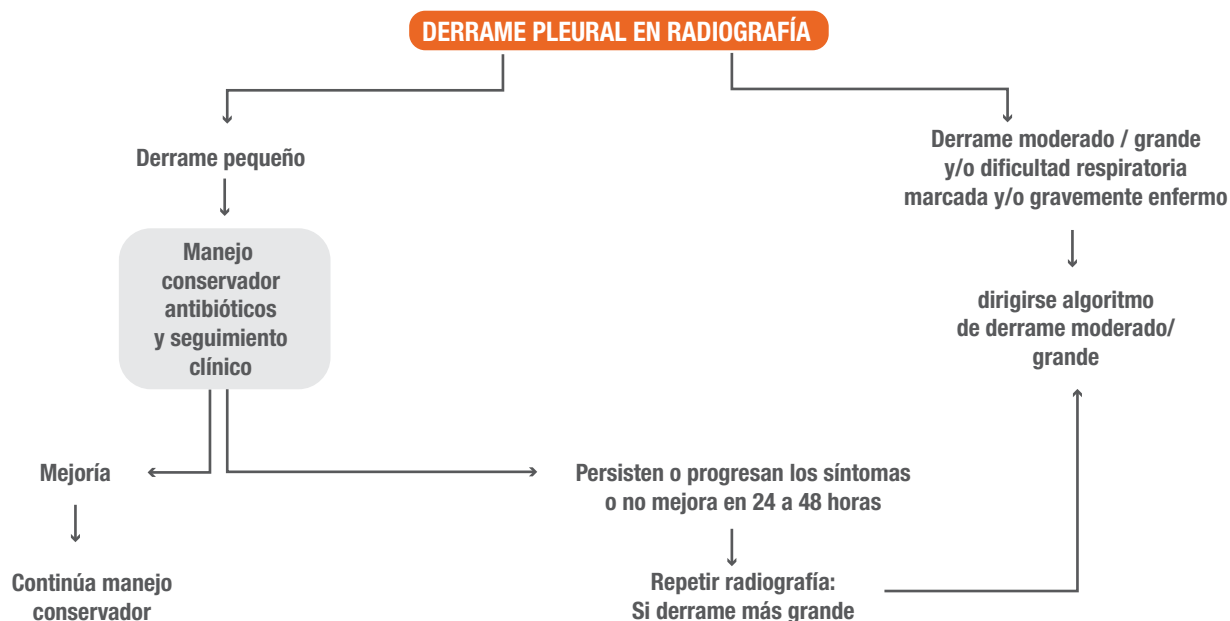
racic Surgery), APSA (American Pediatric Surgical Association), IDSA (Infectious Diseases Society of America) (6,14,15,16), consideran el tamaño como el parámetro más importante para definir el drenaje:

- **Pequeño:** <10 mm en una placa lateral o <1/4 del tórax en placa de pie (25%). Los cuales tienen bajo riesgo de pobre desenlace, no requieren muestra de líquido pleural de rutina ni drenaje.
- **Moderado:** entre los 10 mm y los 20 mm en una placa lateral o <1/2 del tórax en placa de pie (50%). Tiene un riesgo moderado de pobre desenlace. Requiere intervención.
- **Grande:** >20 mm en una placa lateral o >1/2 del tórax en placa de pie. Siempre requiere intervención.

Opciones de intervención

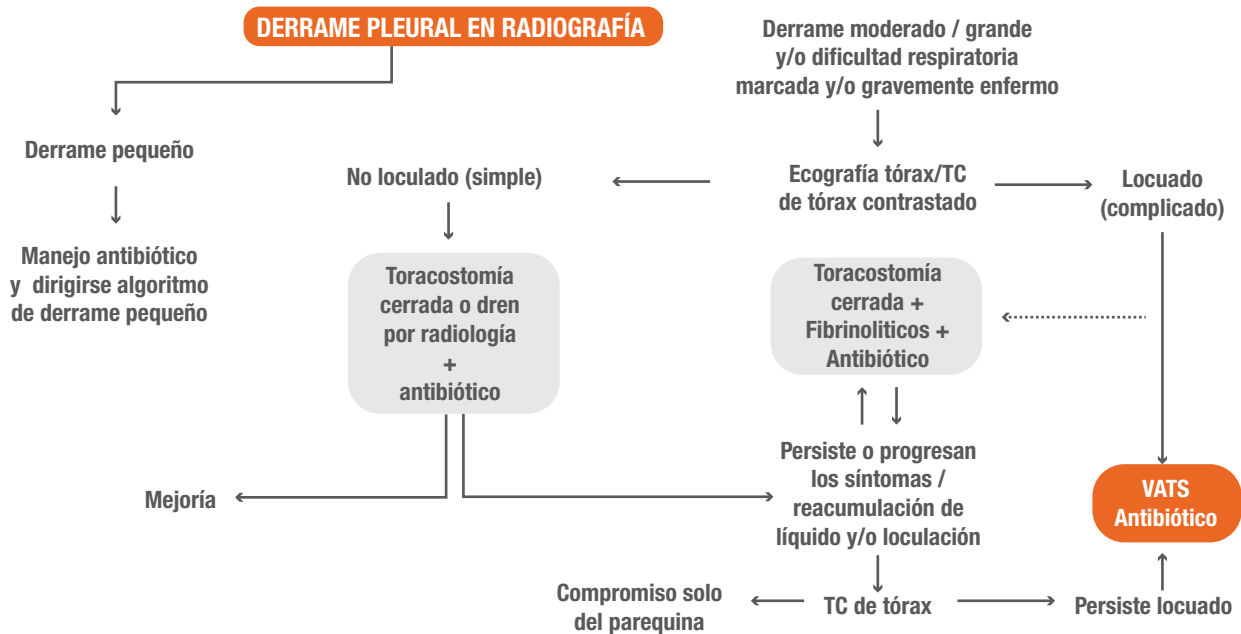
El manejo de los pacientes pediátricos con empiema sigue siendo controvertido. Algunos abogan por un enfoque conservador con la colocación prolongada del tubo torácico y, el tratamiento con antibióticos. Otros recomiendan una intervención quirúrgica más agresiva y, otros un enfoque intermedio con la instilación de agentes fibrinolíticos a través de tubos torácicos. Las opciones aceptadas disponibles para el drenaje definitivo son: inserción del drenaje torácico solo o con instilación de fibrinolíticos, cirugía toracoscópica asistida por video (VATS) y toracotomía abierta (ver figura 2 y 3).

Figura 2. Algoritmo de manejo del derrame pleural pequeño



Fuente: adaptado de Bradley JS, Byington CL, Shah S. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2017.

Figura 3. Algoritmo de manejo derrame pleural moderado y grande



Fuente: adaptado de Bradley JS, Byington CL, Shah S. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2017.

Toracostomía y drenajes

Los tubos pequeños (8 a 12 french) han demostrado ser tan buenos como los tubos más grandes. Sin embargo, las indicaciones para el drenaje con tubo torácico según las recomendaciones por la Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) y la IDSA son las siguientes⁽¹⁶⁾:

- No hay indicación de inserción del tubo torácico en el derrame pleural <10 mm en una radiografía en decúbito lateral o si la opacificación constituye <1/4 parte del hemitórax.
- Un tubo torácico está indicado en opacidades >1/2 del hemitórax o en caso de una cantidad de líquido

>10 mm consistente con empiema en niños con dificultad respiratoria.

- No se deben drenar más de 10 mL/kg de líquido dentro de un período de 60 minutos⁽⁶⁾.

Videotoracoscoopia y toracotomía abierta

La cirugía torácica video-asistida (VATS) se ha convertido en el estándar de oro del manejo quirúrgico del DP complicado, en fase II o III⁽¹⁵⁾. La toracotomía abierta no se recomienda como tratamiento del empiema infantil, ya que ha sido superada en gran medida por el uso de VATS, que ha aumentado

su uso en los últimos años como tratamiento primario para el empiema. Las ventajas sobre la cirugía abierta son su carácter mínimamente invasivo y, las pequeñas cicatrices que limitan el daño al tejido. Además, ofrece la ventaja de una mejor visualización de las estructuras internas en comparación con la cirugía abierta. Los resultados clínicos son mejores con el VATS en comparación con los niños tratados con drenaje torácico solo⁽¹⁷⁾. Sin embargo, las desventajas son el costo del equipo y, que requiere de experiencia quirúrgica que podría no estar disponible en todos los centros, particularmente en hospitales que no son de tercer nivel^(15,17).

Fibrinolíticos

La instilación de fibrinolíticos intrapleurales como la uroquinasa o el activador del plasminógeno tisular (alteplasa) a través de drenajes torácicos, acorta la estancia hospitalaria en comparación con el uso de drenaje torácico solo. Se cree que los fibrinolíticos actúan al descomponer

los septos de fibrina que causan la loculación del empiema, mejorando así, el drenaje del material infectado por el tubo torácico y despejando los poros del drenaje pleural, restableciendo la circulación pleural^(15,17). En un estudio controlado aleatorizado de referencia, *Thomson et al* compararon seis dosis de uroquinasa con solución salina normal en 60 niños en el Reino Unido⁽¹⁸⁾. Los resultados sugirieron que la uroquinasa intrapleural reducía significativamente la estancia hospitalaria en dos días, aunque cinco pacientes (dos en el brazo de tratamiento) fracasaron en el tratamiento y, requirieron decorticación quirúrgica. En un análisis adicional, para un subgrupo de niños con drenes pequeños (pigtail), la hospitalización se redujo aún más. Se han publicado siete series de casos con 136 pacientes pediátricos tratados con fibrinolíticos, que han demostrado un resultado exitoso sin la necesidad de una intervención quirúrgica adicional en 111 de 123 casos (90%)⁽¹⁵⁾. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos se revisan en la **tabla 2**.

Tabla 2. Dosis de fibrinolíticos para el derrame pleural paraneumónico

Fibrinolítico	Dosis	Medio de instilación	Duración
Estreptoquinasa	250.000 UI En niños: 10.000 a 20.000 UI/kg	50 a 100 mL de solución salina	Cada 24 horas por 3 dosis, gasto de sonda <100 mL/24 horas en adultos y <2 mL/kg/24 horas en niños
Alteplasa (tPA)	10 a 40 mg En niños: 4 mg	20 a 200 mL de solución salina	Cada 24 horas de 3 a 6 dosis, gasto de sonda <100 mL/24 horas o 2 mL/kg/24 horas.
Uroquinasa	100.000 a 125.000 UI En niños: <10 kg: 10.000 UI >10 kg: 40.000 UI	20 a 100 mL de solución salina	C/12 o 24 horas de 3 a 6 dosis, gasto de sonda <100 mL/24 horas en adultos y <2 mL/kg/24 horas en niños.

Una vez introducido el fibrinolítico lentamente por el tubo de drenaje, se pinza entre 2 y 4 horas. Posteriormente, se deja drenar libremente o con aspiración.

Fuente: adaptado de Strachan RE, Gulliver A, Martin A, McDonald T, Nixon G, Roseby R, et al. Paediatric Empyema Thoracis: Recommendations for Management. Med J Aust. 2011;195(2):95.

Conclusiones

Esta revisión resume el estado actual del conocimiento sobre el manejo del derrame y del empiema paraneumónicos. La ecografía debe ser la modalidad de imagen inicial, dejando la TC reservada para casos más complicados, en los que se requiere definir la enfermedad del parénquima

o el absceso pulmonar. Deben considerarse para drenaje, los derrames pleurales moderados a grandes y, los asociados a loculaciones. Se recomienda usar un tubo torácico de calibre pequeño (12F) porque causa menos dolor y, logra el mismo efecto de drenaje que los tubos de mayor calibre. Existe una equivalencia entre desbridamiento químico y mecánico.

Referencias bibliográficas

1. Strachan RE, Jaffe A. Assessment of the burden of paediatric empyema in Australia. *J Paediatr Child Health*. 2009;45(7-8):431-6.
2. Hendaus MA, Janahi IA. Parapneumonic effusion in children: an up-to-date review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(1):10-8.
3. Loochkartt A, Romero W, Ramírez J, Vélez E. Toracoscopia en el manejo del empiema en niños. *Pediatr*. 2017;50(3):68-72.
4. Marhuenda C, Barceló C, Fuentes I, Guillén G, Cano I, López M, et al. Urokinase versus VATS for treatment of empyema: a randomized multicenter clinical trial. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1301-7.
5. Li ST, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010;125(1):26-33.
6. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax*. 2005;60(1):1-21.
7. Posada Díaz A, Parra Cardeño W, editores. Guía de práctica clínica en el tratamiento del niño con neumonía adquirida en la comunidad. Bogotá: Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica; 2010.
8. Di Napoli G, Ronzini M, Paradies G. VATS: first step in the parapneumonic empyema. *G Chir*. 2014;35(5-6):146-8.
9. Proesmans M, Gijssens B, Van de Wijdeven P, De Caluwe H, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Clinical outcome of parapneumonic empyema in children treated according to a standardized medical treatment. *Eur J Pediatr*. 2014;173(10):1339-45.
10. Marhuenda C, Barceló C, Molino JA, Guillén G, Moreno A, Martínez X. Treatment of loculated parapneumonic empyema. Video assisted thoracoscopy or fibrinolytics?. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(5):307-13.
11. Velaiutham S, Pathmanathan S, Whitehead B, Kumar R. Videoassisted thoracoscopic surgery of childhood empyema: early referral improves outcome. *Pediatr Surg Int*. 2010;26(10):1031-5.

12. Fletcher MA, Schmitt HJ, Syrochkina M, Sylvester G. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6):879-910.
13. Paraskakis E, Vergadi E, Chatzimichael A, Bouros D. Paediatric parapneumonic effusions. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(7):1179-92.
14. Shen KR, Bribresco A, Crabtree T, Denlinger C, Eby J, Eiken P, et al. AATS Consensus Guidelines for Management of Empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):e129-146.
15. Islam S, Calkins CM, Goldin AB, Chen C, Downard CD, Huang EY, et al. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA outcomes and clinical trials committee. *J Pediatr Surg*. 2012;47(11):2101-10.
16. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25-76.
17. Cohen GM, Hjortdal VM, Ricci MM, Jaffe A, Wallis C, Dinwiddie R. Primary thoracoscopic treatment of empyema in children. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(1):79-84.
18. Thomson AH, Hull J, Kumar MR, Wallis C, Balfour-Lynn IM. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax* 2002;57(4):343-7.

Infección urinaria en niños

Johanna Andrea Jaramillo Zapata

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesora:

Sandra Milena Brand Salazar

Nefróloga pediatra, Hospital Universitario San Vicente Fundación

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) es la segunda causa de infección bacteriana en niños. El epitelio del tracto genitourinario (TGU) no dispone de barreras físicas, por lo que necesita del sistema inmune para controlar la infección, corriendo el riesgo de desarrollar cicatrices, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica a largo plazo, si esto no ocurre. Puede ser el primer síntoma de una anomalía congénita de los riñones y el tracto urinario, siendo el reflujo vesicoureteral (RVU) el más prevalente^(1,2).

Definición

La ITU se define como el crecimiento bacteriano dentro del tracto urinario, con reacción inflamatoria de la orina y síntomas asociados⁽¹⁾.

- La colonización del tracto urinario por un organismo patológico se clasifica según la gravedad, el sitio y la recurrencia. Una de las clasificaciones basada en la gravedad es la guía del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE, por siglas en inglés), según la cual, la ITU complicada o atípica se presenta en pacientes que: lucen muy enfermos, con flujo pobre de orina, masa abdominal o vesical, creatinina elevada, septicemia, falta de respuesta al tratamiento con antibióticos

adecuados en las primeras 48 horas o infección con organismos no E. Coli. Otras características que la catalogan como complicada son la edad menor de dos años, principalmente recién nacidos y, la alteración mecánica o funcional del riñón⁽¹⁾.

- Según el sitio; se clasifica en alta, cuando hay compromiso del uréter y del parénquima renal, y baja, cuando el compromiso se limita a la vejiga y la uretra⁽¹⁾.
- Y según la recurrencia; en primera infección o infección recurrente, esta última, la Academia Americana de Pediatría (AAP) la define como dos episodios de ITU en seis meses o, tres o más episodios en un año. Según las guías NICE, la ITU recurrente se define como dos o más episodios de ITU con pielonefritis aguda, o un episodio de ITU con pielonefritis aguda sumado a uno o más episodios de ITU con cistitis, o en el caso de tres o más episodios de ITU con cistitis. La bacteriuria asintomática corresponde a la presencia de bacteriuria significativa en muestras de orina repetidas durante períodos prolongados en niños asintomáticos⁽¹⁾.

Epidemiología

La ITU afecta al 8% de las niñas y hasta al 2% de los niños en los primeros siete años de vida. De los pacientes que

desarrollan una ITU en la infancia, hasta el 30% desarrollará otro episodio. La ITU se acompaña de malformaciones del TGU entre el 10 y el 15% de los hombres y, en el 2% de las mujeres. La asociación con RVU es del 30 al 40%(2).

Etiología

Más del 90% de las ITU son por bacterias Gram negativas y, de estas, el 80% es por *E. coli*. Otros de los microorganismos implicados son: *Pseudomona aeruginosa* (del 2 al 6%), se presenta con mayor frecuencia en pacientes usuarios de dispositivos en la vía urinaria, *Proteus mirabilis* (del 5 al 12%), *Klebsiella spp* (del 6 al 7%), *Enterococo spp* (del 3 al 9%), *Morganella morganii*, *Citrobacter spp*, *Serratia spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus del grupo B y del grupo D*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* y, en menor frecuencia *Candida spp*, *Chlamydia trachomatis* y *Adenovirus*(1,2,3).

Los factores de riesgo más importantes para la adquisición son: ausencia de circuncisión, colonización rectal y perineal, anomalías anatómicas y funcionales, fimosis, necesidad de cateterismos vesicales, mayor humectación de la zona vaginal, uretra más corta en mujeres, episodios previos de cistitis, fiebre de origen desconocido, presencia de masas abdominales, higiene inadecuada, oxiuriasis, constipación, incontinencia fecal y, antecedente de lesión medular. En recién nacidos o lactantes, la infección urinaria representa un marcador de mayor riesgo de malformación de la vía urinaria asociada(3,4).

Patogénesis

Las vías de infección son cuatro, de mayor a menor frecuencia de presentación: la ascendente (vía fecal, perineal o uretral), la nosocomial (instrumentación), la hematógena (infección sistémica) y la de extensión por contigüidad (fístulas)(3).

Clínica

Las manifestaciones dependen de la edad de presentación; en menores de tres meses los hallazgos son inespecíficos. Puede encontrarse hipo o hipertermia, diarrea, irritabilidad o letargia, fiebre sin foco aparente, ictericia, oliguria o poliuria, mala alimentación, falla de medro, dolor abdominal, hematuria u orina fétida(1,3).

En lactantes de 3 meses a 2 años es frecuente el hallazgo de fiebre sin causa aparente. Otras manifestaciones son: vómito, anorexia, falla de medro, diarrea, dolor abdominal, hiporexia, irritabilidad y hematuria(3).

En niños de 2 a 5 años los síntomas son más específicos; encontrándose dolor abdominal, vómito, fiebre, disuria, orina fétida, urgencia e/o incontinencia. Mientras que, en los mayores de cinco años, se pueden encontrar sumado a los anteriores, la polaquiuria y el dolor en el ángulo costovertebral(1,3).

A demás de esto se ha visto que pueden coexistir síntomas respiratorios o gastrointestinales aún cursando con infección urinaria, por lo cual ante un paciente con sospecha de esta patología que presente otros síntomas deberá realizarse el ejercicio diagnóstico y descartar o confirmar infección urinaria(3).

Es importante la distinción entre cistitis y pielonefritis, ya que esta última, conlleva a mayor riesgo de desarrollar cicatrices renales. La pielonefritis se caracteriza por el compromiso sistémico, manifestándose como dolor abdominal y en flancos, fiebre mayor de 38°C, malestar, náuseas, vómito, diarrea, ictericia, falla de medro e inapetencia(1,2).

La cistitis a su vez se presenta con síntomas más locales, incluyendo disuria, urgencia miccional, polaquiuria, incontinencia urinaria, orina fétida y hematuria (causados por *E. Coli* y *Adenovirus* en la mayoría de los casos) y, rara vez fiebre(3).

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se realiza con un urocultivo positivo. La AAP recomienda la cateterización vesical y la punción suprapúbica para niños menores que aún no controlan es-

fínteres y, la recolección por micción espontánea cuando hay control de estos. Las guías NICE recomiendan una forma no invasiva de recolección y, solo si esta no puede realizarse, utilizar la cateterización o punción suprapúbica, previa ecografía (**ver tabla 1**)^(3,4).

Tabla 1. Interpretación del urocultivo

Forma de infección	Conteo de colonias	Probabilidad de infección
Punción suprapúbica	Gram (+): cualquiera	99%
	Gram (-): algunos miles	95%
Cateterismo vesical	>100.000	Probable
	10.000 a 100.000	Sospechoso/repetir
	1.000 a 10.000	Poco probable
Recolección limpia	Hombres: >10.000	Probable
	Mujeres: >100.000	80%
	50.000/100.000	Si síntomas: repetir
	10.000 a 50.000	Poco probable

Fuente: tomado de 13. Brand S. Infección urinaria. En: Correa J, Muñoz J, Noreña J, Velásquez O, editores. Manual de urgencias en pediatría. Medellín: Health Book's; 2018. p. 392-95.

La utilidad de la recolección por micción espontánea radica en la facilidad para la toma, el alto valor predictivo negativo y la posibilidad de seguimiento, por lo que es el método de elección en preescolares y escolares, requiere de lavado exhaustivo^(1,2).

La presencia de bacterias sin reacción inflamatoria o síntomas asociados indica bacteriuria asintomática que, no requiere tratamiento ni se asocia con daño renal. Solo debe tratarse en pacientes embarazadas, cuando se va a instrumentar la vía urinaria y, en pacientes inmunosuprimidos⁽¹⁾.

Un resultado de Gram de orina positivo se correlaciona con conteos desde 30.000 bacterias/mL, pero por su baja sensibilidad, la ausencia de bacterias en el conteo no descarta el diagnóstico⁽¹⁾.

En el citoquímico de orina, sugieren ITU: la presencia de nitritos, de estereosas leucocitarias, sangre y proteínas. Los nitritos pueden ser falsamente negativos si la infección es por bacterias Gram positivas y, si el paciente elimina frecuentemente (**ver tabla 2**). Las estereosas pueden elevarse por patologías inflamatorias abdominales en ausencia de ITU⁽³⁾.

Tabla 2. Cintilla para evaluar la presencia de nitritos y estereasa leucocitaria

Nitritos (+) Estereasa (+)	Sospechar una ITU, urocultivar e iniciar antibiótico.
Nitritos (+) Estereasa (-)	Iniciar antibiótico si fue bien tomada la muestra. Cultivar, manejo según resultado de urocultivo.
Nitritos (-) Estereasa (+)	Se debe realizar citoquímico de orina y urocultivo, no se debe iniciar antibiótico ya que puede ser por una infección fuera del TGU, excepto si los síntomas son obvios.
Ambas (-)	No realizar otros estudios.

Fuente: tomado de NICE Clinical Guideline. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management [internet]. 2018 [citado 2018 nov. 25]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk>

Otros exámenes de laboratorio que deben solicitarse según el caso son: hemograma, proteína C reactiva (PCR), VSG, hemocultivos, BUN y creatinina⁽³⁾. Se deben tener en cuenta los diagnósticos diferenciales de esta entidad, que pueden corresponder a cualquier patología que inflame los órganos intraabdominales o las enfermedades de transmisión sexual⁽³⁾.

Imagenología

Ecografía renal: evalúa la anatomía (tamaño, forma, malformaciones), pero es poco útil para detectar el RVU, las cicatrices renales o los cambios inflamatorios. Tiene poco valor si se realizó una ecografía prenatal y fue normal^(3,6).

Las indicaciones de ecografía urinaria según la AAP son: pacientes menores de cinco años con ITU febril, el primer episodio de ITU en hombre de cualquier edad, la presencia de ITU recurrente y si tras 48 horas de manejo adecuado no hay respuesta a la antibioticoterapia. Según las guías NICE, las indicaciones son: transcurridas seis semanas desde la primoinfección en el menor de seis meses y, la presencia de ITU atípica o recurrente en pacientes de 6 meses a 3 años^(4,5).

Cistouretrografía miccional (CUM): evalúa la anatomía del tracto urinario inferior y permite clasificar el RVU. Las indicaciones para realizarla según la AAP, es encontrar hallazgos patológicos en la ecografía. Según las guías NICE esta recomendado en ITU atípica o recurrente y debe realizarse una vez el urocultivo sea negativo^(2,4,6).

Gammagrafía con DMSA: es el método más sensible para el diagnóstico de cicatrices y de cambios inflamatorios tanto agudos como crónicos. La AAP y las guías NICE recomiendan realizarla entre los 4 y los 6 meses de aparición de la infección, para detectar defectos del parénquima, o antes, si hay una ITU intercurrente. Además, la recomiendan en todo paciente con ITU recurrente y atípica^(2,4,6).

Urodinamia: se recomienda en pacientes con ITU recurrentes que tienen todos los demás estudios negativos y, en mayores de seis años con ITU y sospecha de trastorno miccional, dada la alta comorbilidad con vejiga neurogénica y disfunción vesical⁽⁸⁾.

Según nuestra experiencia, todo paciente con su primera ITU y menor de cinco años, requiere ecografía renal y, según los hallazgos, podría enviarse CUM (previo urocultivo negativo) y gammagrafía DMSA a los 4 o 6 meses. Los hermanos

menores de cinco años de los pacientes con RVU deben estudiarse, por el riesgo de malformaciones del tracto urinario asociadas(3,8).

Tratamiento

Generalidades: administrar abundantes líquidos, promover el vaciamiento vesical frecuente durante el día (cada tres horas), indicar el cateterismo limpio intermitente en niños con vejiga neurogénica, educar sobre una higiene adecuada, favorecer el control de los factores de riesgo y corregir el estreñimiento(5).

La terapia empírica se inicia con base en el estado clínico del paciente, los patógenos según el grupo etario, la sensibilidad antibiótica del medio, las facilidades para el seguimiento, los aislamientos previos en el paciente y, la adherencia. El tratamiento temprano y la búsqueda de RVU en estos pacientes, previene el daño renal(3,4).

Ambulatorio: indicado en pacientes con ITU no complicada, cuando hay posibilidad de seguimiento al paciente y, buen soporte familiar. La duración debe ser de siete días en mayores de dos años y, de 7 a 10 días en menores de esta edad. Los antibióticos de primera línea recomendados son: la amoxicilina, las cefalosporinas (la más usada es cefalexina), el trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX), la nitrofurantoína, el ácido nalidíxico y las quinolonas(3). En Colombia se ha demostrado una baja sensibilidad (menor del 60%) a la amoxicilina, por lo cual, no se recomienda como de primera línea.

Hospitalario: está indicado si hay fracaso del manejo ambulatorio, imposibilidad para el seguimiento, si el paciente está gravemente enfermo, es inmunosuprimido, es menor de tres meses o tiene intolerancia a la vía oral(1). Las op-

ciones antibióticas usadas en nuestro medio son amikacina y aztreonam, este último, si el paciente tiene alteración renal o malformación de la vía urinaria. Debe ser aplicado intravenoso (IV) hasta llevar mínimo 48 a 72 horas afebril y, luego puede hacerse el cambio a antibióticos equivalentes por vía oral, ajustado según los resultados del urocultivo y del antibiograma, de 7 a 14 días en total y, en piodonefritis de 14 a 21 días(3,10).

Profilaxis antibiótica: ha sido muy controvertido su uso, pero es importante ya que el daño renal y las cicatrices solo ocurren si hay infección. Las indicaciones son: alto riesgo de ITU recurrente, reflujo vesicoureteral grado IV y V, infección complicada en menores de dos años, ectasias pielocaliciales graves sin ITU o de cualquier gravedad con ITU (hasta aclarar el diagnóstico con imágenes), infecciones recurrentes (dos o más en seis meses) a pesar de haberse descartado uropatía y, litiasis asociada a obstrucción o infecciones frecuentes(6).

En menores de tres meses, la opción sería cefalexina (12,5 mg/kg/día) en una dosis diaria. Desde los tres meses, se recomienda la nitrofurantoína (2 mg/kg/día) en una dosis diaria, de preferencia por la noche, si la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por sus siglas en inglés) es ≥ 45 mL/min. También puede usarse TMP-SMX a 2 mg/kg/día en una dosis diaria(1).

Cabe mencionar que los tratamientos antibióticos que se utilizarán deben ser ajustados a los perfiles de resistencia de cada institución o del medio donde se encuentre.

Complicaciones

Absceso renal, piodonefritis, nefrolitiasis, pielonefritis xantolomatosa(3).

Referencias bibliográficas

1. NICE Clinical Guideline. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management [internet]. 2018 [citado 2018 nov. 25]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk>.

2. Millner R, Becknell B. Urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am*. 2019;66(1):1-13.
3. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):273-9.
4. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med* 2011;365(3):239-50.
5. Mak RH, Kuo HJ. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):148-52.
6. Bonny AE, Brouhard BH. Urinary tract infections among adolescents. *Adolesc Med Clin*. 2005;16(1):149-61.
7. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2006; 53(3):379-400.
8. Bauer R, Kogan BA. New developments in the diagnosis and management of pediatric UTIs. *Urol Clin North Am*. 2008;35(1):47-58.
9. Heffner VA, Gorelick MH. Pediatric urinary tract infection. *Clin Pediatric Emerg Med*. 2008;9(4):233-237.
10. De Castaño I, González C, Buitrago Y, de Rovetto C. Etiología y sensibilidad bacteriana en infección urinaria en niños. Hospital Club Noel y Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. *Colombia Médica*. 2007;38(2):100-6.
11. Molina JC, Ochoa C. Criterios de ingreso hospitalario en infecciones urinarias. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(5):469-77.
12. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128:595-610.
13. Brand S. Infección urinaria. En: Correa J, Muñoz J, Noreña J, Velásquez O, editores. *Manual de urgencias en pediatría*. Medellín: Health Book's; 2018. p. 392-95.

Síndrome nefrótico y nefrítico: dilemas diagnósticos y terapéuticos

José Andrés Tascón Arcila

Residente de pediatría, Universidad de Antioquia

Asesor:

Richard Baquero Rodríguez

Nefrólogo pediatra, Hospital Infantil San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia

Introducción

El síndrome nefrótico y el síndrome nefrítico son dos patologías de gran importancia clínica en la pediatría. A pesar de tener reportadas bajas incidencias, la presentación en el ámbito clínico es frecuente y, representa un reto diagnóstico para el médico. Con regularidad nos enfrentamos a estas dos patologías con signos y síntomas clásicos, sin embargo, no es infrecuente encontrar hallazgos tanto clínicos como de laboratorio sobrepuestos que generan dilemas en el enfoque diagnóstico.

En la actualidad, se define al síndrome nefrótico como una glomerulopatía caracterizada por aumento de la permeabilidad glomerular que conlleva a proteinuria masiva, hipoalbuminemia, desarrollo de edemas y de hipercolesterolemia. Las causas pueden ser divididas en causas idiopáticas o primarias que hace referencia a un trastorno renal, o en causas secundarias que hacen referencia a trastornos sistémicos con afectación renal(1). Dentro las causas más frecuentes del síndrome nefrótico en su presentación clásica descrita en la literatura esta la lesión de cambios mínimos hasta en un 90% en menores de 10 años y, entre el 50 a 70% en niños mayores de 10 años (ver tabla 1).

Tabla 1. Causas de Síndrome nefrótico

Primario o idiopático*

Lesión de cambios mínimos (80 a 90% en niños entre los 2 y los 8 años)
Proliferación mesangial
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Glomerulonefritis membrano-proliferativa
Nefropatía membranosa

Secundario**

Inmunológicas: LES, vasculitis, mesangiopatía por IgA, Goodpasture
Infecciosas: Hepatitis A, B, C, VIH, EBV, CMV, PVB19, Mycoplasma, Treponema, Toxoplasma, Malaria, parásitos

Hospitalización

Síndrome nefrótico y nefrítico: dilemas diagnósticos y terapéuticos

Secundario**

Medicamentosas: AINEs, penicilamina, sales de oro, interferón, Everolimus, antirretrovirales y quimioterapia
Alérgicas: Alimentos, picaduras de insectos
Neoplásicas/tumorales: Linfomas, leucemias
Hiperfiltración glomerular: Obesidad mórbida, drepanocitosis
Diabetes

Genéticas

Síndrome nefrótico congénito, tipo finlandés
Síndrome nefrótico infantil
Síndrome Denys-Drash

* 95% en niños de 0 a 12 años,

** 5% en niños de 0 a 12 años.

Fuente: adaptado de Wang CS. Greenbaum LA. Nephrotic syndrome. *Pediatr Clin N Am.* 2019;66(1):73-85.

La glomerulonefritis postinfecciosa es la causa más común de síndrome nefrítico en pediatría, hay una amplia lista de infecciones que pueden desencadenarla desde bacterias, virus, parásitos e incluso hongos(7). La presentación de esta enfermedad está relacionada con el área geográfica, siendo más frecuente en países en vía de desarrollo. La infección por *Streptococo* betahemolítico del grupo A (SGA) es la principal causa de GNA postinfecciosa en niños luego de infecciones faríngeas o cutáneas (ejemplo, impétigo)(7,15). Los aislamientos en los cultivos de SGA serotipo-M se conocen como sepas nefritogénicas, las cuales varían según el sitio de infección primaria, aislándose M-12 en faringe y M-49 en piel. Menos frecuente son los reportes con SGA tipo C y G. Una de las características de la glomerulonefritis postinfecciosa es la hipocomplementemia con bajos niveles de C3 en el 90% y, alteraciones de ambas fracciones C3 y C4 en un 10%; siendo transitoria y con normalización de sus niveles entre las 6 a 8 semanas(15).

Epidemiología

Para el síndrome nefrótico se tiene una incidencia de 2 a 4 casos por 100.000 niños menores de 18 años, siendo la edad de inicio más frecuente entre el primer y los 9 años(1). Con una prevalencia en series europeas de 16 casos por

100.000 niños(8,13) y la relación hombre-mujer de 2:1 durante la infancia, la cual se iguala en la adolescencia y en la edad adulta(3,8).

Su aparición en niños menores de un año es rara y, se describe:

En menores de tres meses: predomina el síndrome nefrótico congénito (tipo finlandés) el cual es dado por una mutación en el gen de la nefrina, proteína de los podocitos (19q13.1)(1,8).

En niños entre los 3 y los 12 meses: síndrome nefrótico de presentación infantil con esclerosis mesangial difusa(1).

Para el síndrome nefrítico, teniendo como causa una glomerulonefritis aguda se reporta en series internacionales una incidencia de 11,1 casos por cada millón de niños. La glomerulonefritis postinfecciosa a pesar de ser la causa más común en niños, es poco reportada por pasar muchas veces de forma asintomática sin atención médica y, sin estudio con biopsia(5). Además, en la última década ha disminuido su incidencia en los países industrializados(7). Por frecuencia, los escolares son el grupo más afectado.

Fisiopatología

Cuando se refiere al síndrome nefrótico, la principal característica clínica es la proteinuria; que nos habla de la pérdida de proteínas plasmáticas a través de la membrana glomerular. La pared capilar glomerular está formada por tres estructuras que son: las células del endotelio, la membrana basal glomerular y las células epiteliales, denominadas podocitos. La integridad de estas tres estructuras no permite el paso de las proteínas al espacio de Bowman. Cuando se genera alteración de alguna de estas tres y, en especial, con mayor frecuencia daño de los podocitos, se desarrolla la proteinuria. Algunas de las etiologías planteadas de la alteración de los podocitos (podocitopatía) son las mutaciones en componentes estructurales como el ácido siálico, las actinas, las nefrinas, las podocinas y el colágeno IV; la presencia de factores plasmáticos que alteran la permeabilidad glomerular (factor de crecimiento vascular endotelial, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa y óxido nítrico producido por linfocitos T y B)(8) y; las alteraciones inmunológicas como activación de los linfocitos T (activación generalizada y desequilibrio de T regulares) y, la producción de citoquinas como la IL-13, la cual se asocia a sobreexpresión de CD80 en podocitos y proteinuria(1,8). Si bien el desarrollo de la proteinuria es un hallazgo típico del síndrome nefrótico, puede estar presente en condiciones que se manifiesten como un síndrome nefrótico, por ejemplo, la GNA postinfecciosa, en donde podría tener proteinuria hasta en un 80%, estando la mayoría de las veces en rangos no nefróticos(2,6). La afectación en casos de síndrome nefrótico por GNA postinfecciosa se describe por histología como un proceso inflamatorio agudo endocapilar con depósito granulares inmunes a nivel mesangial y capilar(7).

La aparición de edema como signo clínico característico del síndrome nefrótico tiene origen en dos hipótesis: el edema con espacio intravascular reducido o el edema con espacio intravascular aumentado. El edema con depleción intravascular se explica por la disminución de la presión oncótica intravascular que, permite mayor paso de líquidos hacia el espacio intersticial con una respuesta a la pérdida de volu-

men que aumenta la renina y la aldosterona con posterior incremento de la reabsorción de sodio y la retención de líquidos. Por otro lado, el edema con espacio intravascular aumentado habla de una disfunción en la excreción de sodio con aumento de su reabsorción e inadecuada función de la renina compensadora, lo que conlleva a la retención de líquidos(8,12). Los signos clínicos ayudan a diferenciar un estado del otro: la presión arterial (elevada o disminuida), la frecuencia cardíaca (taquicardia en casos de hipovolemia), la ingurgitación yugular (presente o no), la silueta cardíaca, los campos pulmonares, el llenado capilar, el gradiente térmico y, la calidad de los pulsos(1,13). En el mismo sentido que la proteinuria, la presencia de edema se describe hasta en un 90% de los pacientes con síndrome nefrótico, principalmente de origen postinfeccioso(2).

El desarrollo de hiperlipidemia se caracteriza por el aumento de colesterol y de triglicéridos, es una respuesta compensadora del cuerpo hacia la hipoalbuminemia y la proteinuria, la cual es sinónimo de pérdida de proteínas plasmáticas, que genera la disminución de la presión oncótica. Hay aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas, de la actividad del 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductasa y del acyl-coenzyme A-colesterol acyltransferasa, disminución de la actividad del colesterol 7 hydroxylasa y la lipoproteína lipasa(1). Este hallazgo a diferencia de los anteriores, es decir, de la proteinuria y de los edemas, es casi exclusivo del síndrome nefrótico, no encontrando reportes en casos de síndrome nefrótico originados por GNA postinfecciosa; sin embargo, es de aclarar que se describe hiperlipidemia en otras glomerulopatías complejas como las secundarias a lupus o nefropatía por IgA.

La evolución de la enfermedad para el síndrome nefrótico sin tratamiento conlleva a una alta mortalidad, sobre todo por el desarrollo de infecciones por disfunción inmune de células T y B, pérdida urinaria de inmunoglobulinas y de complemento (peritonitis primaria, celulitis, neumonía, meningitis y sepsis)(8). A diferencia del síndrome nefrótico por GNA postinfecciosa en donde la literatura describe recuperación espontánea en pocas semanas de evolución(7).

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de ambos síndromes y la historia clínica son de vital importancia para la aproximación diagnóstica. El síndrome nefrótico cursa con un inicio espontáneo en niños previamente sanos, a diferencia del síndrome nefrítico secundario a GNA post infecciosa en el que existe el antecedente de infecciones como la amigdalitis en los últimos 7 a 15 días o impétigo entre las 4 a 6 semanas previas(7).

En el síndrome nefrótico el 100% de los pacientes tienen proteinuria. La proteinuria encontrada en esta patología, se denomina proteinuria en rango nefrótico, la cual se define como ≥ 40 mg/m²/hora o ≥ 50 mg/kg/día en orina de 24 horas, lo que correspondería a una relación proteína/creatinina > 2 (mg/mg) (> 2000 mg/g [> 200 mg/mmol]) en una muestra de orina espontánea (1,6,7,13,14). Como se mencionó anteriormente, se puede encontrar proteinuria hasta en el 80% del síndrome nefrítico, pero solo el 4% será proteinuria en rango nefrótico(2).

En el 97% de los pacientes se encuentra hipoalbuminemia asociada, la cual se define como albúmina plasmática $< 2,5$ g/dL (< 25 g/L), con desarrollo de edema, oliguria e hipercolesterolemia (colesterol total > 200 mg/dL) en el 100%, 54% y 94% de los pacientes, respectivamente(1,13). Con respecto al edema, aparece en el área facial en especial peri orbitaria (más notorio en las mañanas) y partes blandas como el tronco, las extremidades y los genitales(12), en casos más severos se evidencia el desarrollo de ascitis, derrame pleural y anasarca. Además de la hipercolesterolemia mencionada, se encuentra también, aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), de muy baja densidad (VLDL) y con menos frecuencia hipertrigliceridemia y, disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)(6), se describe en algunos pacientes con hiperlipidemia de larga evolución el desarrollo de xantomas en la piel(12). Se ha definido, además el desarrollo de hipocalcemia relacionada a la hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico(1) e hiponatremia asociada a la hiperlipidemia y, a la retención de agua causada por la hipovolemia, además de aumento en la secreción de la hormona antidiurética(3,14); hallazgos no asociados en el síndrome nefrítico.

En una serie colombiana se reportó la presencia de hipertensión arterial inicial transitoria en el 29% y, hematuria microscópica en el 38% de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático(4), a diferencia significativa con el síndrome nefrítico que reportó; hipertensión arterial entre el 60 y el 80% y, hematuria hasta en el 100%, con evidencia de eritrocitos dismórficos y cilindros en el uroanálisis(2,15).

La función renal inicialmente es normal en la mayoría de los pacientes con síndrome nefrótico, con desarrollo de lesión renal aguda en el 3% y, elevaciones de la creatinina deben hacer pensar en causas secundarias del mismo(8,14), lo que difiere en los pacientes con síndrome nefrítico por GNA primarias que pueden cursar con afectación renal desde el inicio. Otra diferencia encontrada entre estas dos patologías es el consumo de complemento, presente hasta en el 89% en el síndrome nefrítico por las llamadas glomerulopatías hipocomplementémicas (GNA post infecciosa, lupus, nefropatía por C3, glomerulonefritis membrano-proliferativa y, asociada a crioglobulinas), con menor porcentaje en el síndrome nefrítico, pero cuando se presenta, se debe pensar en causas secundarias como lupus, infecciones asociadas (VIH o Hepatitis) u otras causas primarias diferentes a los cambios mínimos(2,14).

Laboratorios recomendados iniciales en el diagnóstico

Síndrome nefrótico: hemograma, plaquetas, creatinina, nitrógeno ureico (BUN), electrolitos séricos, proteínas totales, albúmina, proteinuria en 24 horas o índice proteína/creatinina en muestra de micción aislada (según el paciente tenga o no control de esfínteres), uroanálisis, perfil lipídico y complemento sérico.

Síndrome nefrítico: hemograma, plaquetas, creatinina, BUN, electrolitos séricos, uroanálisis, complemento sérico.

En ambos casos se solicitarán estudios de imágenes como radiografía de tórax o ecografía renal o abdominal en caso de hallazgos pulmonares, dolor abdominal persistente o la presencia de masas u otros hallazgos al examen físico que así lo sugiera(8).

Puntos de encuentro entre el síndrome nefrótico y nefrítico

A continuación, se describen algunas etiologías que, dentro de su fisiopatología y presentación clínica, confluyen en ambos síndromes.

Un punto de encuentro de estos dos síndromes es la enfermedad renal primaria de causas glomerulares, siendo un claro ejemplo la glomerulonefritis membrano-proliferativa (GNMP). En general se describe como una enfermedad de poca prevalencia; en la población pediátrica se tiene reportada incidencia de 1 a 2 casos por cada millón de pacientes por año. En la literatura también se denomina glomerulonefritis mesangiocapilar y, en general, independiente de la forma de denominación, hace referencia a un patrón de lesión glomerular causado por diversas enfermedades que generan engrosamiento de las paredes capilares sumado a la proliferación celular. Previamente se describían tres tipos de GNMP los cuales se diferenciaban según el compromiso histológico y los niveles de complemento; tipo I (depósitos subendoteliales), tipo II (depósitos intramembranosos) y tipo III (depósitos subendoteliales, subepiteliales, intramembranosos)(1,10). Con el entendimiento de la GNMP como una alteración mediada por complejos inmunes (aumento de los niveles circulantes) o por el complemento (disregulación de la vía alterna), la clasificación se describe ahora en: GNMP mediada por complejos inmunes y glomerulopatía C3, incluye enfermedad por depósitos densos (EDD) y glomerulonefritis C3. En el caso de la GNMP mediada por complejos inmunes se deben sospechar y buscar causas infecciosas (GNA post infecciosa, hepatitis C, hepatitis B, endocarditis, abscesos viscerales y malaria, entre otros), autoinmunitarias (lupus, síndrome de Sjögren, enfermedad celíaca y artritis reumatoide, entre otros) y causas malignas como gammapatía monoclonal(9,10).

La presentación clínica tanto de la GNMP como de otras glomerulonefritis primarias se da en niños y adultos jóvenes principalmente. Se presenta hematuria asintomática y proteinuria (combina al síndrome nefrótico y nefrítico), puede tener proteinuria aislada, hematuria macroscópica o establecer como tal un síndrome nefrótico o un síndrome nefrítico (hematuria, edemas,

hipertensión arterial) e incluso desarrollar glomerulonefritis crónica, además se describe elevación del BUN y la creatinina, los cuales pueden tener elevaciones transitorias (LRA) o establecer una enfermedad renal crónica(10). El desarrollo de la clínica aguda se da en el 50% de las GNMP mediadas por complejos inmunes. Entre el 10 y el 20% no tienen hipocomplementemia, por lo demás, estará siempre presente (niveles bajos de C3/C4 en GNMP y niveles bajos de C3 con C4 normal en EDD) y, a diferencia de las GNA postinfecciosas, los niveles no se normalizan con el tiempo. Otras causas de GNA primarias son: la nefropatía por IgA en adolescentes y adultos y, la glomerulonefritis mesangial proliferativa (curso con complemento normal)(11).

Por otro lado, las GNA pueden ser consecuencia de enfermedades sistémicas asociadas; la nefritis por bacteriemia crónica, el lupus eritematoso sistémico y la crioglobulinemia son algunos ejemplos. La nefritis que resulta de las bacteriemias (endocarditis o abscesos) se genera por la activación de la vía alternativa del complemento lo que disminuye el C3, pero con C4 normal (vía clásica no modificada). La afectación glomerular en el lupus se genera por la formación de complejos inmunes tanto sistémicos como renales y, generan activación de la vía clásica del complemento lo que disminuye tanto C3 como C4. La crioglobulinemia es muy rara en niños, al igual que la hepatitis C asociada a esta enfermedad.

Otras enfermedades sistémicas asociadas con el desarrollo de GNA son las enfermedades vasculíticas como la púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), la poliarteritis nodosa, la poliangeitis microscópica, la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Behcet y el síndrome de Churg-Strauss. Exceptuando la PHS, las demás condiciones son muy raras en la población pediátrica y, cursan con niveles normales de complemento.

Aproximaciones del manejo específico

La base del tratamiento farmacológico son los corticosteroides en el síndrome nefrótico (prednisona o prednisolona), los medicamentos considerados como segunda línea en caso de resistencia, dependencia o efectos adversos son:

ciclofosfamida, anticalcineurínicos como la ciclosporina, el tacrolimus y el micofenolato mofetilo(7).

El manejo con esteroides se inicia con 60 mg/m²/día (2 mg/kg/día) durante seis semanas, seguido de 40 mg/m²/días alternos (1,5 mg/kg) durante otras seis semanas(1,3,13) y, continúa de 2 a 5 meses en desmonte de la dosis(7). Se determina la respuesta al tratamiento según el estado de remisión, el cual se considera cuando hay desaparición de la proteinuria; se considera remisión completa cuando además de esto hay normalización de la albuminemia(8). Se recomienda el uso de albendazol e ivermectina (dosis habituales) para desparasitación concomitante al inicio de los esteroides. El manejo de la dislipidemia se optimiza con limitar consumo de grasas, el uso de estatinas se indica en corticorresistentes o dependientes y, LDL >160 mg/dL o >130 mg/dL en ERC, HTA, obesidad o el uso de anticalcineurínico(8).

En el síndrome nefrítico originado por GNA postinfecciosa, se recomienda en la literatura el uso de terapia antibiótica en casos de infección activa, se indica como primera línea el uso de penicilina o macrólidos (eritromicina) en caso de alergia(7). Además, el manejo inicial incluye control adecuado del volumen y de las cifras de tensión arterial(6). Los esteroides no hacen parte de los pilares de manejo en el síndrome nefrítico, sin embargo, se describe el uso de pulsos de metilprednisolona intravenosos (IV) en algunos casos de pacientes con glomerulonefritis de rápida progresión, pero con poca evidencia en los ensayos clínicos(7). Otros puntos de encuentro en el manejo de estas dos enfermedades se mencionan a continuación, así mismo las diferencias.

Puntos de encuentro en el manejo

Nutrición:

- Restricción de sodio de 1 a 2 g/día y, control en la ingesta de potasio hasta resolver la oliguria o la anuria. Dieta normoproteica de 1 a 2 g/kg/día(8). No hay recomendaciones acerca de dietas bajas en grasa en ninguno de los síndromes(13).

Restricción hídrica:

- Se indica restricción a aquellos pacientes con signos de hipervolemia, se hará según pérdidas insensibles, la diuresis, el peso diario y, el estado clínico de hidratación.
- No se recomienda la administración de líquidos venosos innecesaria.
- Mantener balances negativos hasta la remisión de los edemas(8).

Puntos de discordancia en el manejo

- **Actividad física:** en el síndrome nefrítico se debe evitar el reposo en cama, ya que esto aumenta el riesgo de trombosis(8). Para el síndrome nefrítico algunas recomendaciones indican mayor reposo, dada por la hipertensión arterial asociada.
- **Albúmina (uso en síndrome nefrítico):**
 - Solo en casos de síndrome nefrítico congénito, hipovolemia clínica con taquicardia e hipotensión arterial, edemas incapacitantes o refractarios e infecciones graves(8,13).
 - **Dosis:** seroalbúmina al 20% de 0,5 a 1 g/kg IV en infusión de 2 a 4 horas. Administrar furosemida de 0,5 a 1 mg/kg/dosis IV al final de la infusión.
- **Suplementos de calcio (500 a 1200 mg/día) y vitamina D3 (400 a 800 UI/día)** solo en síndrome nefrítico como prevención de enfermedad ósea por corticoesteroides(8). Revisiones recientes proponen solo suplementación si se documenta deficiencia(13). No indicaciones en síndrome nefrítico.
- **Hipertensión arterial:**
 - **Síndrome nefrítico**
 - Se indica el uso de diuréticos de asa (furosemida) de 1 a 6 mg/kg/día, con disminución de la dosis según

respuesta clínica.

- Si PA es $>p.95 + 12$ mmHg: calcioantagonistas (Nifedipino a 0,25 mg/kg/dosis, Amlodipino de 0,3 a 0,5 mg/kg/día en mayores de cinco años).
- Sí **emergencia hipertensiva**: labetalol en infusión de 0,4 a 1 mg/kg/hora o nitroprusiato de sodio en infusión de 0,3 a 0,5 µg/kg/minuto.
- Uso conjunto con diuréticos.
- Evitar el uso de inhibidores de la ECA y ARAII (posible desarrollo de hipercalemia en paciente con alteración de la función renal).
- **Síndrome nefrótico:**
 - No indicado el uso de diuréticos; solo en caso de edema incapacitante o el uso de albúmina en caso de hipovolemia u otras indicaciones(8).
 - Uso de inhibidores de la ECA o ARA II como primera opción en caso de hipertensión arterial asociada o como coadyuvante en el manejo de la proteinuria en caso de resistencia a esteroides.
- **Profilaxis anticoagulante/protrombótica:**
 - Indicada en el síndrome nefrótico en aquellos en alto riesgo trombótico: anasarca, tromboembolismo previo, corticorresistencia, GN membranosa, hipoproteinemia <2 g/dL, fibrinógeno >6 g/L, antitrombina III $<70\%$, Dímero D >1.000 ng/mL.
 - Primera línea de profilaxis: enoxaparina de 0,5 a 1 mg/kg/12 horas (50 UI/kg/12 horas), seguimiento con AntiXa: meta profiláctica de 0,3 a 0,5 UI/mL(13).
 - No indicaciones para síndrome nefrótico.
- **Antibióticos:**
 - **Síndrome nefrítico:** indicados en caso de infección activa y, en algunas situaciones preventivas como en el caso de situación epidémica o para miembros del hogar en casos índice.
 - **Síndrome nefrótico:** no indicados antibióticos profilácticos. Se sugiere inicio temprano en casos de infecciones establecidas(8,13).
- **Vacunación:**
 - En el síndrome nefrótico, las vacunas vivas están contraindicadas en niños bajo inmunosupresión o que estén con uso de agentes citotóxicos y, se deben diferir hasta estar en dosis de prednisolona por debajo de 1 mg/kg/día o por debajo de 2 mg/kg/día en esquema día de por medio; luego de tres meses de haber suspendido el agente citotóxico (ciclosporina) o luego de un mes o más de haber suspendido los agentes inmunosupresores(7). Medir los niveles de anticuerpos para varicela, en caso de no ser protectores aplicar la dosis de refuerzo(8).
 - KDIGO recomienda la aplicación de la vacuna contra el neumococo y, la vacunación anual contra influenza(7).
 - Para el síndrome nefrítico no hay contraindicaciones encontradas en la literatura para la vacunación.

Ambas entidades clínicas como se pudo evidenciar a lo largo del capítulo tienen similitudes y diferencias, que representan un reto clínico a la hora de abordar a los pacientes. Hay entidades etiológicas de alta frecuencia para cada uno de estos síndromes, sin embargo, se vio como hay etiologías en común que pueden llevar a manifestaciones sobrepuestas. Teniendo siempre como apoyo la historia clínica, la cual es la piedra angular a la hora del reto diagnóstico y, apoyos de laboratorio que nos permiten tener una aproximación diagnóstica (**ver tabla 3**). El manejo de cada uno sigue recomendaciones, y será cada paciente y su contexto lo que determine el tratamiento adecuado.

Tabla 3. Síndrome nefrótico y nefrítico, similitudes y diferencias

	Nefrótico	Nefrítico
Epidemiología		
Grupo etario		
- Neonato	++	+
- Lactante	++	+
- Preescolar/Escolar	++++	++
- Adolescente	++	++++
Relación H:M		
- Hombres <12 años	++	++
- Mujeres <12 años	+	+
- Hombres adolescentes	++	++
- Mujeres adolescentes	++	++
Historia de infección faríngea o cutánea previa.	-	++++
Historia familiar	++	-
Clínica		
Edemas	++++	+++
Hipertensión arterial	+	++++
Oliguria	+++	+++
LRA*	+	+++
Hallazgos de laboratorio		
Proteinuria	++++	+++
Proteinuria en rangos nefrótico	++++	+
Hipercolesterolemia	+++	-
Hipertrigliceridemia	+++	-
Hipoalbuminemia	++++	-
Hipocomplementemia		
- C3	+	++++
- C3/C4	+	++
Hematuria	+	++++
Hipocalcemia	++	-
Hiponatremia	++	-

* LRA: lesión renal aguda.

Fuente: elaboración propia.

Referencias bibliográficas

1. Castaño I, Pedraza García N. Síndrome nefrótico idiopático. En: Torres Serna C, editor. Enfoques en nefrología pediátrica. 1a. ed. Cali, Colombia: Aconepe; 2010. p. 141-150.
2. Durán CP, Julio B. Síndrome nefrótico agudo: manejo e indicaciones de remisión a nefrología pediátrica. En: Torres Serna C, editor. Enfoques en nefrología pediátrica. 1a. ed. Cali, Colombia: Aconepe; 2010. p. 137-140.
3. Howard Slomko DO, Kaskel FJ. Steroid-sensitive nephrotic syndrome. En: Silverstein D, Symons JM, Alon US, editores. Pediatric nephrology. A handbook for training health care providers. 1a. ed. Estados Unidos: World Scientific; 2012. p. 235-247.
4. Bolaños L, Castaño I. Características clínicas e histológicas del síndrome nefrótico primario. Colombia Médica. 2005;36(1):29-33.
5. Wenderfer SE, Samuel J, Braun M. Acute glomerulonephritis. En: Silverstein D, Symons JM, Alon US, editores. Pediatric nephrology. A handbook for training health care providers. 1a. ed. Estados Unidos: World Scientific; 2012. p. 249-276.
6. Anaya Fernández S, Vozmediano Poyatos C, Rivera Hernández F. Síndromes clínicos en nefrología. Nefrología al Día. 2012;7(1):3-22.
7. Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group 2012. KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis. Kidney Inter (Suppl 2).
8. Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2014;1:283-301.
9. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis, a new look at an old entity. N Engl J Med. 2012;366(12):1119-31.
10. Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. Nat Rev Nephrol. 2012;(8):634-42. Appel GB, Cook T, Hagemen G, Jannette JC, Kashgarian M. Membranoproliferative Glomerulonephritis Type II (Dense Deposit Disease): An Update. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 1392-1404.
11. Appel GB, Cook T, Hagemen G, Jannette JC, Kashgarian M. Membranoproliferative Glomerulonephritis Type II (Dense Deposit Disease): An Update. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 1392-1404.
12. McCloskey O, Maxwell AP. Diagnosis and management of nephrotic syndrome. Practitioner. 2017;261(1801):11-5.
13. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I – Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. Ital J Pediatr. 2017;43:41.
14. Wang CS, Greenbaum LA. Nephrotic syndrome. Pediatr Clin N Am. 2019;66(1):73-85.
15. Somer H. Infection-related glomerulonephritis. Pediatr Clin N Am. 2019;66(1):59-72.

Diagnóstico temprano de cáncer infantil

Alejandra María Mideros Mina

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesora:

María Adelaida Aristizábal

Pediatra, Universidad de Antioquia

Introducción

El cáncer es una enfermedad poco frecuente en la población pediátrica, con una incidencia anual de 187 casos por cada millón de niños y adolescentes entre los 0 y 19 años⁽¹⁾. A pesar de su baja incidencia, en muchos países el cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de un año, superada solo por las muertes accidentales⁽²⁾. El diagnóstico temprano del cáncer infantil mejora el pronóstico, pero puede ser desafiante debido a la poca frecuencia de enfermedades neoplásicas pediátricas en comparación con otras enfermedades infantiles⁽¹⁾.

En los últimos años, se han registrado avances importantes en el tratamiento del cáncer infantil, con tasas de supervivencia global a cinco años en torno al 75%, lo que implica que la mayoría de los pacientes podrían curarse definitivamente. Estos avances han llevado a la creación de protocolos clínicos controlados que han permitido seleccionar, a la luz de la evidencia, las pautas de tratamiento más adecuadas para cada tipo de neoplasia y según la situación específica de cada paciente. Dada la complejidad de los actuales procedimientos terapéuticos, los niños con cáncer deben ser referidos rápidamente a centros que dispongan de los recursos humanos y técnicos especializados en oncología pediátrica⁽²⁾.

El objetivo principal de este capítulo es proporcionar conceptos que faciliten la identificación y, la atención inicial de pacientes pediátricos con sospecha de cáncer, para lograr una remisión oportuna y como lo establece el manual de la Organización Panamericana de la Salud (OPS); *darles a los niños con cáncer la oportunidad de curarse*.

Particularidades del cáncer pediátrico

Existen diferencias fundamentales en la etiología, epidemiología, clínica, evolución, tratamiento y pronóstico del cáncer infantil, comparado con la enfermedad en adultos. La diferencia más notable tiene que ver con el tejido o tipo de célula involucrado, que a su vez estará en relación con los factores de riesgo asociados. La mayoría de los cánceres en adultos son consecuencia de la exposición prolongada al medio ambiente o a estilos de vida inadecuados, que terminan por afectar las células y tejidos epiteliales. En contraste, la mayoría de los cánceres pediátricos se pueden considerar el resultado de alteraciones del desarrollo, que ocurren durante ventanas muy restringidas de la morfogénesis tisular del embrión o el feto, cuando está ocurriendo la proliferación de células progenitoras⁽³⁾. En la **tabla 1**, se resumen otras diferencias importantes entre el comportamiento del cáncer pediátrico y el cáncer en adultos.

Tabla 1. Diferencias entre el comportamiento del cáncer pediátrico y el adulto

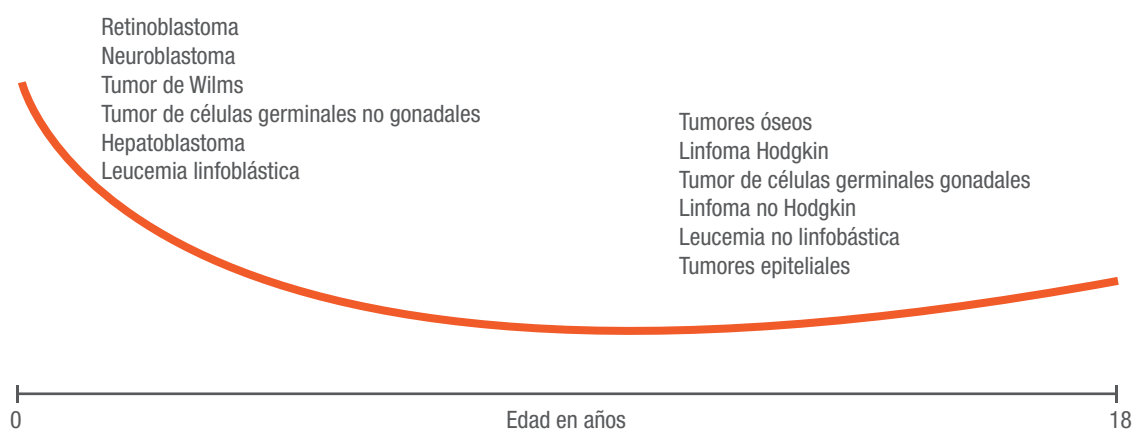
Característica	Niños	Adultos
Sitio	Tejidos	Órganos
Estado al diagnóstico	80% diseminado	Local o regional
Detección temprana	Generalmente accidental	Mejora con educación y tamizaje
Tamizaje	Difícil	Adecuado
Respuesta	La mayoría responde a quimioterapia	Menor respuesta a quimioterapia
Prevención	Improbable	80% prevenible

Fuente: modificado de Vilarroel M. Diagnóstico precoz del cáncer infantil. Rev Med Clin Condes. 2006;17(2):60-5.

En pediatría, la leucemia aguda es el tipo de cáncer más frecuente, representando el 26% de todos los diagnósticos de cáncer en esta población. Los tumores cerebrales y linfomas son los siguientes grupos de neoplasias más frecuentes. Todos los anteriores, junto con los tumores embrionarios localizados fuera del sistema nervioso central (SNC) (neuroblastoma, tumores renales, tumores óseos y sarco-

mas) representan el 80% de los tumores malignos infantiles⁽⁴⁾. La incidencia de cada grupo varía significativamente con la edad (**ver figura 1**), siendo más frecuentes entre los 0 y los 14 años; la leucemia, los tumores del SNC y el linfoma; mientras que entre los 15 y los 19 años son más frecuentes: los tumores óseos, los linfomas y los tumores del SNC, respectivamente.

Figura 1. Edad típica de inicio de los diferentes cánceres infantiles



Fuente: modificado de Harif M, Stefan DC. Early warning signs and diagnostic approach in childhood cancer. En: Pediatric cancer in Africa [internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cited 2018 nov. 26]. p. 15-25. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-17936-0_2

Pacientes de riesgo

Existen determinadas alteraciones genéticas, que predisponen al individuo que las porta a un aumento del riesgo de desarrollar cáncer, constituyendo un grupo de síndromes de predisposición a cáncer. Es de gran importancia la

identificación y, el seguimiento de estos pacientes porque pueden beneficiarse de medidas de prevención, diagnóstico precoz y consejería genética. Algunos de los síndromes con mayor riesgo de desarrollo de cáncer se resumen en la **tabla 2** y, se incluyen los tipos de neoplasias más frecuentemente asociados.

Tabla 2. Síndromes de predisposición a cáncer y tumores asociados

Síndrome	Tumor	Síndrome	Tumor
Síndrome de Down	LMA, LLA	Neurofibromatosis tipo 2	Tumor de SNC, neurofibroma, schwannoma vestibular
Síndrome de Turner	Tumor de células germinales, leucemia	Poliposis adenomatosa familiar	Meduloblastoma, carcinoma de colón
Anemia de Fanconi	LMA, tumores de SNC	Síndrome de Denys-Drash	Tumor de Wilms
Esclerosis tuberosa	Tumores renales, de SNC, angiofibroma facial, adenoma tiroides	Ataxia-telangiectasia	Tumores de SNC, adenocarcinoma ovario y mama, linfoma, LLC, LLA
Neurofibromatosis tipo 1	Tumores de SNC, glioma óptico, neurofibroma medular.		

Fuente: modificado de Frias VL, Herrera M y cols. Diagnóstico precoz de cáncer infantil. *Pediatría integral*. 2016 jul 20(6): 367-79.

¿Cómo realizar un diagnóstico temprano de cáncer infantil?

El proceso diagnóstico del cáncer infantil constituye una compleja secuencia de eventos, determinada por múltiples factores tanto clínicos como no clínicos. Factores relacionados con el paciente, la familia (escolaridad, cultura, información médica, creencias, etc.) y, la enfermedad

(tipo de cáncer y velocidad de proliferación, localización de tumores sólidos, compromiso de estructuras vitales) pueden llevar a un retraso en el diagnóstico. Barreras socioeconómicas y geográficas para el oportuno acceso a los servicios de salud también influyen negativamente en el proceso diagnóstico, pero es responsabilidad de todos y compromiso con los niños no generar demoras adicionales en los servicios de salud y acortar el lapso entre la apari-

ción de los primeros signos o síntomas y, la remisión a un centro oncológico especializado⁽²⁾. Para cumplir con este objetivo se requieren tres puntos claves:

Elevado índice de sospecha: las neoplasias infantiles, como se mencionó anteriormente son raras, pero precisamente por ello, no pueden diagnosticarse si no se piensa en ellas dentro del diagnóstico diferencial de enfermedades comunes hematológicas, linfáticas, neurológicas, gastrointestinales, cutáneas, de tejidos blandos o del aparato locomotor, entre otras⁽⁶⁾. Habitualmente ni el médico general ni el pediatra incluyen la posibilidad de cáncer dentro de los diagnósticos diferenciales iniciales, sino que se plantea esta opción únicamente después de haber descartado muchas otras posibilidades, lo cual dará como resultado el retraso diagnóstico y, la pérdida de tiempo valioso para el pronóstico vital y funcional.

Diferentes estudios han logrado demostrar que los síntomas iniciales relacionados con cáncer no generan de forma temprana sospecha del posible diagnóstico de neoplasia infantil y, este bajo índice de sospecha, es uno de los factores que prolonga el tiempo de diagnóstico. En una población de 1.278 niños con diagnóstico de cáncer, hasta el 81,8% había recibido atención médica en los tres meses previos al diagnóstico y, el 50% de estos pacientes tenían hasta dos consultas en los 45 días previos al diagnóstico final⁽⁷⁾. Así mismo se reportó un mayor número de consultas de hasta tres veces más en los casos versus los controles sin cáncer ($p < 0,0001$) durante los tres meses previos al diagnóstico, observando que solo en ese momento ya había posiblemente una sospecha de enfermedad grave, como lo demostró la tendencia a realizar más pruebas de ayuda diagnóstica. Estos datos enfatizan la necesidad de obtener una historia médica detallada en niños con síntomas vagos o persistentes y sin explicación clara, con el fin de asegurar un diagnóstico oportuno de esta condición poco frecuente en la población pediátrica⁽⁷⁾.

Reconocimiento de grupos de alto riesgo: como se mencionó previamente, existen determinados grupos de pacientes que requieren medidas de vigilancia estrecha por su mayor predisposición al desarrollo de tumores: los

síndromes neurocutáneos, las malformaciones congénitas (aniridia, hemi-hipertrofia), las cromosomopatías, diferentes tipos de inmunodeficiencias o historia familiar de cáncer son algunos de estos grupos⁽⁶⁾.

Reconocimiento de las banderas rojas: como se describirá en la sección siguiente, existen determinados síntomas y signos guías sugerentes de cáncer infantil, que se estima aparecen hasta en el 85% de los niños que desarrollan una neoplasia⁽⁶⁾.

Un punto adicional importante a tener en cuenta para evitar el error y disminuir el tiempo de diagnóstico, es la importancia de tomar en cuenta las observaciones referidas por la madre, padre o cuidador más cercano, en relación a la salud del paciente. No son pocas las ocasiones en las que resulta siendo la madre, por ejemplo, quien nota la presencia de masas abdominales o testiculares, situación especialmente cierta en lactantes y niños más pequeños.

Signos y síntomas de alarma

En sus etapas iniciales, el cáncer infantil puede presentarse con síntomas aparentemente benignos similares a enfermedades frecuentes, con curso atípico o tórpido. Para lograr la identificación correcta de estos síntomas como manifestación de una enfermedad grave, es importante escuchar a los padres y realizar una anamnesis completa, con una adecuada y exhaustiva revisión por sistemas, además de llevar a cabo un minucioso examen físico.

Los signos y síntomas pueden ser divididos en cuatro grupos principales: relacionados con la masa tumoral/ invasión o compresión, los síntomas generales o constitucionales, los síntomas secundarios a metástasis y, los síndromes paraneoplásicos⁽⁵⁾.

El cáncer infantil se caracteriza por ser de rápido crecimiento y una masa visible o palpable puede ser encontrada tempranamente. Dependiendo de la localización, la masa será más o menos notable. Las complicaciones, síntomas y signos debidos a compresión u obstrucción suelen ser

frecuentes en tumores del tracto digestivo, tórax y órbita, pero aparecen de forma tardía en el caso de tumores abdominales. Los signos ocasionados por metástasis, por lo general, se encuentran tardíamente durante el abordaje diagnóstico o realización de estudios de extensión y, los síndromes paraneoplásicos son poco comunes en pediatría⁽⁵⁾, pero cuando aparecen, se asocian al neuroblastoma que produce síntomas relacionados con el aumento de la producción de catecolaminas (hipertensión, hiperhidrosis), la diarrea secretora crónica, por hipersecreción del péptido intestinal vasoactivo y, el síndrome opsoclonus-mioclonus. Por otra parte, el tumor de Wilms puede producir: hipercalcemia, hipertensión, eritrocitosis, síndrome de Cushing y enfermedad de Von Willebrand adquirida⁽⁶⁾.

Síntomas generales: la presencia de fiebre sin causa clara identificada es un síntoma común de cáncer en niños y, se asocia principalmente con leucemia y linfoma. Otros síntomas como palidez, fatiga, malestar, disminución de la actividad sin un proceso infeccioso asociado también son banderas rojas para malignidad. La anorexia es un síntoma común en muchas enfermedades infantiles, puede indicar una enfermedad grave si es persistente, no puede ser explicada, lleva a falla en el crecimiento, pérdida de peso (definida como pérdida de 10% del peso en un periodo de seis meses) o se asocia con otros síntomas sospechosos. Los síntomas B son la combinación de sudor nocturno, fiebre y pérdida significativa de peso que asociados a linfadenitis son característicos del linfoma Hodgkin. La aparición de signos de sangrado mucocutáneo (petequias, equimosis, epistaxis recurrente y sangrado gingival) requieren evaluación exhaustiva ya que puede indicar infiltración de médula ósea por células malignas. El diagnóstico diferencial incluye: trombocitopenia inmune primaria (PTI), deficiencias de factores de coagulación, disfunción plaquetaria y aplasia medular, si con la trombocitopenia hay alteración de otras líneas celulares⁽⁸⁾.

Entonces, la presencia de fiebre persistente o inexplicable, asociada a palidez, malestar general, manifestaciones hemorrágicas, hepatoesplenomegalia o linfadenopatías requiere evaluación inicial con hemograma completo y extendido de sangre periférica⁽⁸⁾.

Linfadenopatías: son un motivo frecuente de consulta. Algunas de las características que deben hacer sospechar que una linfadenopatía tiene un origen neoplásico son: 1) adenopatías persistentes durante más de 4 a 6 semanas o rápidamente progresivas, en las que no hay una causa infecciosa; 2) cualquier adenopatía mayor de 2,5 cm, en ausencia de signos de infección y, sin respuesta a tratamiento antibiótico recibido; 3) localización supraclavicular, en el triángulo posterior del cuello o epitrocleares; 4) acompañadas de algunos de los síntomas generales ya mencionados u otras masas. Las adenopatías secundarias a malignidad se describen como fijas, de consistencia dura o gomosa, formando conglomerados, sin dolor ni signos inflamatorios. Los aspectos importantes por evaluar durante la anamnesis incluyen: el tiempo de evolución detallado, la distribución (regionales vs generalizadas), los síntomas asociados, el contacto con animales, los viajes a zonas rurales y las características evolutivas en el tiempo. Una vez realizado el estudio de procesos infecciosos, las indicaciones de biopsia son: la presencia de alteraciones radiológicas en el tórax, el síndrome constitucional, la hepatoesplenomegalia, la localización atípica o la progresión rápida sin causa infecciosa o inflamatoria evidente⁽⁶⁾.

Síntomas gastrointestinales: el estreñimiento de aparición reciente, que persiste sin respuesta adecuada al tratamiento habitual, requiere una evaluación detallada de la posible presencia de masas abdominales que puedan causar obstrucción intestinal o lesión de la médula espinal que afecte los esfínteres. En niños que presenten intususcepción intestinal en edades atípicas, debe descartarse linfoma abdominal. La diarrea secretora crónica puede estar asociada a neuroblastoma, como se mencionó previamente⁽⁸⁾.

Síntomas musculoesqueléticos: el dolor musculoesquelético es un motivo de consulta frecuente en pediatría y, puede ser la primera manifestación de un proceso neoplásico. Las siguientes características son las banderas rojas que alertan sobre la posibilidad de dolor musculoesquelético como manifestación de enfermedad grave: 1) localización difusa o multifocal; 2) aparición intermitente

en su inicio, pero con curso progresivo y persistente; 3) dolor que ocurre en la noche e interrumpe el sueño; 4) intensidad desproporcionada en relación con los hallazgos físicos o sin signos inflamatorios asociados; 5) compromiso articular o todo dolor óseo con limitación funcional; 6) acompañado de manifestaciones sistémicas; 7) asociado a masa o deformidad; 8) aparición del dolor sin antecedente de trauma previo⁽⁶⁾. Antes de atribuir el dolor musculoesquelético a causas benignas (ej. los dolores de crecimiento) se debe evaluar de forma detallada la presencia de cualquiera de los signos de alarma mencionados y, de acuerdo con los hallazgos de la anamnesis y del examen físico, realizar radiografía al menos en dos proyecciones, proteína C reactiva, hemograma completo y extendido de sangre periférica.

Otros hallazgos menos frecuentes relacionados con cáncer pediátrico, pero altamente sugestivos que ameritan evaluación completa son: la aparición de cifoscoliosis, de tortícolis y la rectificación de la lordosis lumbar⁽⁸⁾.

Otros síntomas: algunos síntomas genitourinarios como hematuria, puede ser causado frecuentemente por infección urinaria, trauma o litiasis, pero su presencia obliga siempre a considerar y, descartar la posibilidad de un tumor renal. Episodios de retención urinaria pueden ser manifestación de tumores espinales o pélvicos, como los rhabdomiomas de vejiga y de próstata. Cabe anotar que toda masa escrotal requiere estudios.

Síntomas cardiovasculares como hipertensión, puede ser ocasionados por el tumor de Wilms, el neuroblastoma o el feocromocitoma. La otorrea crónica puede ser causada por histiocitosis, rhabdomioma o carcinoma nasofaríngeo; este último, puede ocasionar a su vez obstrucción nasal, epistaxis y disfagia.

Lesiones descamativas, seborreicas o eccematosas que no responden a tratamientos habituales con corticosteroides tópicos y que afectan el cuero cabelludo, el conducto auditivo, la piel del cuello y la cara pueden ser signo de histiocitosis.

Varios síntomas oculares requieren atención inmediata antes de considerar otras causas benignas: estrabismo de novo y diplopía son banderas rojas para tumores oculares o masas cerebrales. La leucocoria es un signo de alerta para retinoblastoma, la proptosis es una señal de alarma para lesiones ocupantes del espacio orbitario como el rhabdiosarcoma, glioma óptico o histiocitosis. El neuroblastoma puede manifestarse con equimosis periorbital (ojos de mapache) y rara vez, con el síndrome de opsoclon-mioclono, el síndrome de Horner o la heterocromía adquirida del iris. La aniridia puede estar asociada con el tumor de Wilms⁸.

Síntomas y signos asociados a tumores cerebrales

Los tumores que comprometen el SNC representan casi la cuarta parte de los tumores infantiles y, son la causa más común de muerte por cáncer infantil. De los niños que sobreviven a un tumor cerebral, el 60% quedará con discapacidad con impacto importante y, limitaciones significativas en su vida diaria y familiar. Por la relevancia en el pronóstico, el reconocimiento de los síntomas que permiten realizar un diagnóstico oportuno y evitar retrasos en el inicio del tratamiento, se expondrán en esta sección.

En un país desarrollado como el Reino Unido, se estableció que el diagnóstico de tumores infantiles del SNC, a mediados de la primera década del siglo XXI, demoraba entre 10 a 14 semanas. Estas cifras motivaron la creación y difusión de la campaña *HeadSmart*: esté alerta a un tumor cerebral, con el fin de aumentar la conciencia sobre los síntomas de los tumores cerebrales en los niños, entre los profesionales de la salud y el público en general. Evaluaciones posteriores al lanzamiento, mostraron en 2013, una reducción de 14,4 semanas a 6,7 semanas para el diagnóstico⁹. Esta campaña hace especial énfasis en las áreas claves en las que puede producirse retraso o error diagnóstico y, se enumeran a continuación:

- No se realiza reevaluación de pacientes con historia de migraña o cefalea tensional en el momento en que las características de la cefalea cambian.

- El vómito y las náuseas son comúnmente relacionados con causas infecciosas, aún en ausencia de síntomas adicionales como fiebre, diarrea, etc.
- Con frecuencia en los niños no se realiza un examen visual completo o el niño no coopera para su ejecución.
- Alteraciones del equilibrio o la marcha se pueden diagnosticar erróneamente como secundarias a otitis media o laberintitis.
- Falla para el crecimiento y vómito se diagnostican frecuente y erróneamente como alteraciones gastrointestinales.
- No se reconoce la diabetes insípida como causa de polidipsia y poliuria, que a su vez puede ser causada por un tumor cerebral.

Se considera que la cefalea es el síntoma de presentación más común de los tumores cerebrales en niños mayores, de forma característica suele presentarse durante la noche y temprano en la mañana, pero su ocurrencia en cualquier momento o su continuidad a lo largo del día no descarta la posibilidad de un tumor del SNC. Además de la cefalea, la mayoría de los niños presentarán otros síntomas asociados como vómito. Signos y síntomas graves y tardíos de la enfermedad son los relacionados con el aumento de la presión intracraneal tales como: dificultad para la alimentación, fontanela anterior tensa o abombada, llanto agudo, irritabilidad o letargo, convulsiones y, alteración del nivel de conciencia y de la reactividad pupilar; también la aparición de la triada de Cushing (respiración irregular, bradicardia e hipertensión) y de signos de focalización, así como parálisis del sexto par craneal⁽¹⁰⁾. En la página web <https://www.headsmart.org.uk> se pueden encontrar tarjetas didácticas que agrupan por grupos etarios los síntomas más frecuentes asociados a tumores cerebrales infantiles (identificados después de una extensa revisión de la literatura), con descripciones breves que ayudan a evitar el error diagnóstico y, facilitan el diagnóstico temprano. También ofrece recursos bibliográficos (Guía NICE para evaluación y diagnóstico de tumores cerebrales).

Cualquier sospecha de un tumor cerebral requiere hacer una neuroimagen de forma urgente, idealmente una resonancia magnética cerebral, que será la mejor opción diagnóstica siempre y cuando su disponibilidad sea rápida y, se trate de un paciente clínicamente estable sin signos graves de hipertensión intracraneana que amenacen la vida.

Al final del capítulo, se anexa una tabla a modo de resumen de las enfermedades malignas más comunes en la niñez y, las señales de alerta clínica asociadas.

Conclusiones

Debido a la baja frecuencia del cáncer en la población pediátrica, el diagnóstico es frecuentemente tardío. Es muy importante que el médico de atención primaria tenga un alto índice de sospecha en pacientes que se presenten con síntomas poco comunes o síntomas frecuentes, pero persistentes a pesar de intervenciones apropiadas⁽¹¹⁾. Ante la sospecha de cáncer en un niño, se deben llevar a cabo una anamnesis y un examen físico completos, buscando identificar banderas rojas que apoyen la posibilidad del diagnóstico. No se debe demorar la remisión realizando exámenes complejos, por lo general, son suficientes algunas pruebas básicas como: hemograma completo, extendido de sangre periférica y radiografías, para realizar la remisión a un centro especializado. Antes de la remisión el paciente debe ser estabilizado según los requerimientos cardiorrespiratorios y transfusionales que tenga⁽²⁾. Una vez se realiza el diagnóstico de cáncer, según el tipo que se sospeche, hay que considerar la posibilidad de que el paciente presente una emergencia asociada como: compresión de la médula espinal, hiperleucocitosis (recuento de glóbulos blancos >100.000 células/mL), síndrome de lisis tumoral, síndrome de vena cava superior, hidrocefalia, inestabilidad neurológica (ej. convulsiones, estado mental alterado), taponamiento cardíaco o masa mediastínica con compromiso respiratorio. Estas formas de presentación de cáncer son potencialmente mortales y deben estabilizarse de manera urgente⁽¹¹⁾.

Referencias bibliográficas

1. Carberry AR, Hanson K, Flannery A, Fischer M, Gehlbach J, Diamond C, et al. Diagnostic error in pediatric cancer. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(1):11-8.
2. Vilarroel M. Diagnóstico precoz del cáncer infantil. *Rev Med Clin Condes*. 2006;17(2):60-5.
3. Greaves M. Chapter 39. Origins and Evolution of Pediatric Cancers. En: Orkin S, Nathan D, Ginsburg D, Look A, Fisher D, Lux S, editores. *Hematology and oncology of infancy and childhood*. Filadelfia, PA: Elsevier; 2015. p. 1229-38.
4. Nazemi KJ, Malempati S. Emergency department presentation of childhood cancer. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27(3):477-95.
5. Harif M, Stefan DC. Early warning signs and diagnostic approach in childhood cancer. En: *Pediatric cancer in Africa* [internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cited 2018 nov. 26]. p. 15-25. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-17936-0_2.
6. Aragonés JH. Oncología para el pediatra de Atención Primaria (I): signos y síntomas sugerentes de patología neoplásica. 2014;12.
7. Ahrensberg JM, Fenger-Grøn M, Vedsted P. Use of primary care during the year before childhood cancer diagnosis: a nationwide population-based matched comparative study. *Miller TW*, editor. *PLoS One*. 2013;8(3):e59098.
8. Fragkandrea I, Hospital RM. Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. *Child Cancer*. 2013;88(3):8.
9. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child*. 2010;95(7):534-9.
10. Paul SP, Perrow R, Webster MA. Brain tumours in children: reducing time to diagnosis: Siba Prosad Paul and colleagues discuss the role of emergency nurses in the acute management of brain tumours in children and young people. *Emerg Nurse*. 2014;22(1):32-6.
11. Radhi M, Fulbright JM, Ginn KF, Guest EM. Childhood cancer for the primary care physician. *Prim Care Clin Off Pract*. 2015;42(1):43-55.

Hospitalización

Diagnóstico temprano de cáncer infantil

ANEXO: Enfermedades malignas comunes en la niñez y señales de alerta clínicas asociadas

Neoplasia	Historia/Síntomas	Signos	Diagnósticos diferenciales	Abordaje inicial
Leucemia aguda (LLA – LMA)	Fiebre Dolor óseo o en extremidades Infecciones (de localización, gravedad o por gérmenes inusuales) Anorexia, pérdida de peso Fatiga Petequias, equimosis, sangrado por mucosas Disnea, Ortopnea Cefalea, diplopía	Fiebre Anemia Palidez Alteraciones en recuento de leucocitos (leucocitosis, blastos en sangre periférica, leucopenia, neutropenia) CID Linfadenopatías generalizadas Hepatoesplenomegalia Trombocitopenia Hipertrofia gingival Derrame pleural Parálisis de par craneal	En ausencia de blastos en sangre periférica los diagnósticos diferenciales incluyen: causas infecciosas, enfermedad autoinmune y otras malignidades	Hemograma completo Extendido de sangre periférica Ácido úrico, fósforo sérico, LDH, TP – TPT, Fibrinógeno Rx tórax
Linfoma (LNH –LH)	Linfadenopatías Fiebre Pérdida de peso Sudores nocturnos Prurito Equimosis Petequias Tos, disnea, ortopnea	Linfadenopatía Fiebre Citopenias (si hay compromiso de la médula ósea) Hepatoesplenomegalia Masa mediastinal Masa abdominal Intususcepción	Linfadenopatías en escolares con comúnmente secundarias a infecciones virales: virus Epstein Barr o infecciones bacterianas, fúngicas o micobacterias. Enfermedades inmunológicas, vasculitis, leucemia y tumores sólidos con metástasis son otras causas	Hemograma completo Extendido de sangre periférica Ácido úrico, fósforo sérico, LDH Títulos de anticuerpos según causa infecciosa sospechada. Ej: Ac. Virus Epstein Barr Rx de tórax Biopsia de adenopatías
Tumores de SNC	Aumento anormal de la circunferencia abdominal Anorexia Pérdida de peso Equimosis, petequias Dolor óseo Fiebre Irritabilidad Diarrea o estreñimiento Dolor de espalda	Masa abdominal Masa en mediastino posterior Citopenias Equimosis periorbitaria Proptosis Síndrome de ataxia Opsoclonus mioclonus Síndrome de Horner Hipertensión Debilidad muscular o parálisis	Algunas condiciones no neoplásicas que pueden ser diagnóstico diferencial son: osteomielitis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide. Enfermedades de depósito deben ser consideradas en pacientes con hepatomegalia	En un niño con sospecha de neuroblastoma se debe realizar un adecuado examen abdominal y evaluación de adenopatías en varias regiones. Buscar proptosis y síndrome de Horner y examen neurológico completo. Si el tumor se confirma evaluar aumento de catecolaminas urinarias

Neoplasia	Historia/Síntomas	Signos	Diagnósticos diferenciales	Abordaje inicial
Tumor de Wilms	Aumento de la circunferencia abdominal Hematuria Estreñimiento Dolor abdominal	Masa abdominal Hematuria macro o microscópica Hipertensión	Debe ser diferenciado de otras causas benignas de masa renal: enfermedad quística renal, hidronefrosis o absceso renal frío	Hemograma completo, pruebas de función renal y hepática, citoquímico de orina. Para disminuir el riesgo de ruptura el examen abdominal del paciente debe ser cuidadoso y evitar múltiples palpaciones de la masa abdominal, más allá de las necesarias. TAC toracoabdominal es la técnica de imagen más adecuada.
Sarcoma	Dolor óseo Deformidad Edema Anorexia, pérdida de peso Síntomas causados por la masa (Ej. Estreñimiento por tumor pélvico)	Masa palpable Deformidad Edema, inflamación Fractura patológica Nódulos pulmonares	Trauma, sobreuso mecánico, osteocondrosis sinovitis, bursitis	Hemograma completo, extendido de sangre periférica, LDH, fosfatasa alcalina. Si masa palpable, Rx extremidad, al menos 2 proyecciones. Ecografía para masas escrotales.

Fuente: adaptado de Radhi M, Fulbright JM, Ginn KF, et al. Childhood Cancer for the Primary Care Physician. Prim Care Clin Office Pract 42 (2015) 43–55.

Enfoque general del niño con hemofilia

Ana María Medina Correa

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesor:

Andrés Felipe Escobar González

Pediatra hematólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe

Introducción

La hemofilia es un trastorno de la hemostasia secundaria, de herencia recesiva ligada al cromosoma X, por el defecto de los factores de la coagulación VIII o IX y, se manifiesta por hemorragia, principalmente articular, posterior al trauma y durante procedimientos quirúrgicos, de intensidad variable, que puede comprometer la vida y ocasionar secuelas a largo plazo. Se considera como una enfermedad huérfana que genera gran impacto en el sistema de salud, por lo cual, es menester conocer su enfoque diagnóstico y terapéutico, para intervenir tempranamente, previniendo así futuras complicaciones y discapacidad⁽¹⁾.

Definición

La hemofilia es un trastorno hemorrágico infrecuente, congénito, de herencia ligada al cromosoma X, subdividido en Hemofilia A y B, vinculadas con la deficiencia de los factores de la coagulación VIII (FVIII) y IX (FIX), respectivamente, se caracterizada clínicamente por hemorragias articulares y en tejidos blandos⁽²⁾.

Historia

Comúnmente, la hemofilia se ha conocido como la “enfermedad de la realeza”, dada su asociación con la reina Victoria, portadora de una mutación genética relacionada con la Hemofilia B, quien heredó el trastorno a su descendencia, dentro de la cual se destacan Leopoldo, duque de Albany y Alekséi Nikoláyevich Románov, zarévich de Rusia⁽³⁾.

La hemofilia se conoce desde la antigüedad. Existen datos históricos que se remontan al año 1700. En ese entonces, los rabinos se percataron de casos de varones de ciertas familias que sangraban excesivamente con la circuncisión, por lo cual prohibieron el procedimiento ante sucesos similares en el mismo grupo familiar. Más adelante, el médico árabe Albucasín denominó hemofilia a esta entidad. Posteriormente, en 1803, John Conrad Otto describió el patrón de herencia característico⁽³⁾.

A partir del año 1900 se produjeron los mayores avances científicos en el campo de la hemofilia. Poco antes de la segunda guerra mundial se detectó el FVIII. En 1950 se identificaron los otros factores de la coagulación y, en 1952

lograron distinguir la Hemofilia A y B. En 1959, Judith Graham Pool descubrió el crioprecipitado rico en los factores VIII, IX, Von Willebrand, fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas. En la década de 1970, se adquirieron los primeros concentrados de los factores en cuestión, suceso que cambió drásticamente el pronóstico de los pacientes afectados(3).

Epidemiología

Se estima que en el mundo viven aproximadamente 400.000 personas con hemofilia, siendo más común la tipo A, la cual representa del 80 al 85% de los casos. En Estados Unidos se reporta una incidencia de hemofilia A de 1:5.000 nacidos vivos y, de hemofilia B de 1:30.000 nacidos vivos. Predomina en el sexo masculino, debido a su patrón de herencia. No se ha identificado predilección racial ni étnica(4).

En Colombia existen escasos estudios epidemiológicos. El Informe del 2015 del Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, indicó que la prevalencia de hemofilia fue de 3,8 por cada 100.000 habitantes; al discriminar entre tipo A y B, la prevalencia fue de 3,16 y 0,64, respectivamente. Además, señaló que fue más frecuente en Bogotá, San Andrés, Antioquia, Santander, Valle, Huila y Tolima(5).

Etiología

Los genes que codifican para los factores VIII y IX se localizan en la porción distal del brazo largo del cromosoma X, en las posiciones Xq28 y Xq27, respectivamente. El factor VIII es una glicoproteína de 2.351 aminoácidos, que consta de una cadena pesada (dominios A1-a1-A2-a2-B) y tiene una vida media de 12 horas. El factor IX, por otro lado, es una proteína sintetizada en el hígado, de 415 aminoácidos, dependiente de la vitamina K para su carboxilación, cuya vida media es de 24 horas; su concentración plasmática es 50 veces mayor que la del factor VIII, lo cual podría explicar un fenotipo más leve(1).

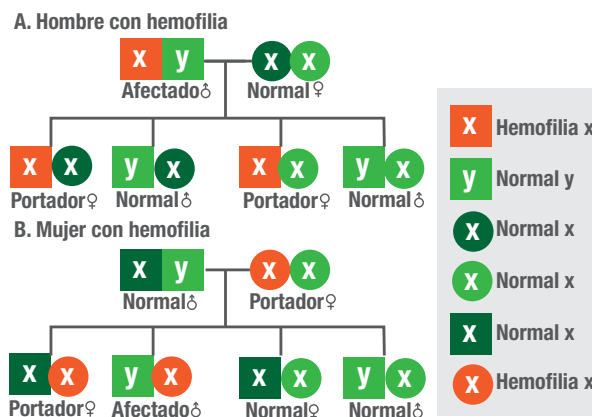
Se han identificado más de 4.000 mutaciones genéticas, dentro de las cuales las puntuales son las más frecuen-

tes. Pueden ocurrir deleciones, inserciones o inversiones. La variante patogénica más usual en la forma severa de hemofilia A es la inversión, mientras que en la hemofilia B es la sustitución de un nucleótido por otro. La inversión subyace al 50% de los casos de hemofilia A severa (separación de los exones 1-22 de los exones 23-26); las deleciones, inserciones y mutaciones puntuales (85% missense y 15% no sense) explican el resto de los casos(1).

Las mutaciones generan disminución en la expresión del factor (defecto cuantitativo), menor funcionalidad de la proteína (defecto cualitativo) o ambos. Se calcula que aproximadamente entre el 5 y el 10% de los pacientes con hemofilia A y, del 40 al 50% de los pacientes con hemofilia B pueden tener una proteína disfuncional(6).

La hemofilia posee un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X (ver figura 1). Los hijos de madres con la mutación tienen el 50% de probabilidad de padecer la enfermedad, mientras que, las hijas tienen un riesgo del 50% de ser portadoras. Por otro lado, todas las hijas de un padre afectado serán portadoras y, ninguno de sus hijos heredará el defecto. Se debe destacar que un tercio de los casos de hemofilia surgen a partir de mutaciones espontáneas(6).

Figura 1. Patrón de herencia de la hemofilia



Fuente: tomada de Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. *Pediatr Rev* [internet]. 2013 [citado 2018 dic. 17];34(7):289-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818083>

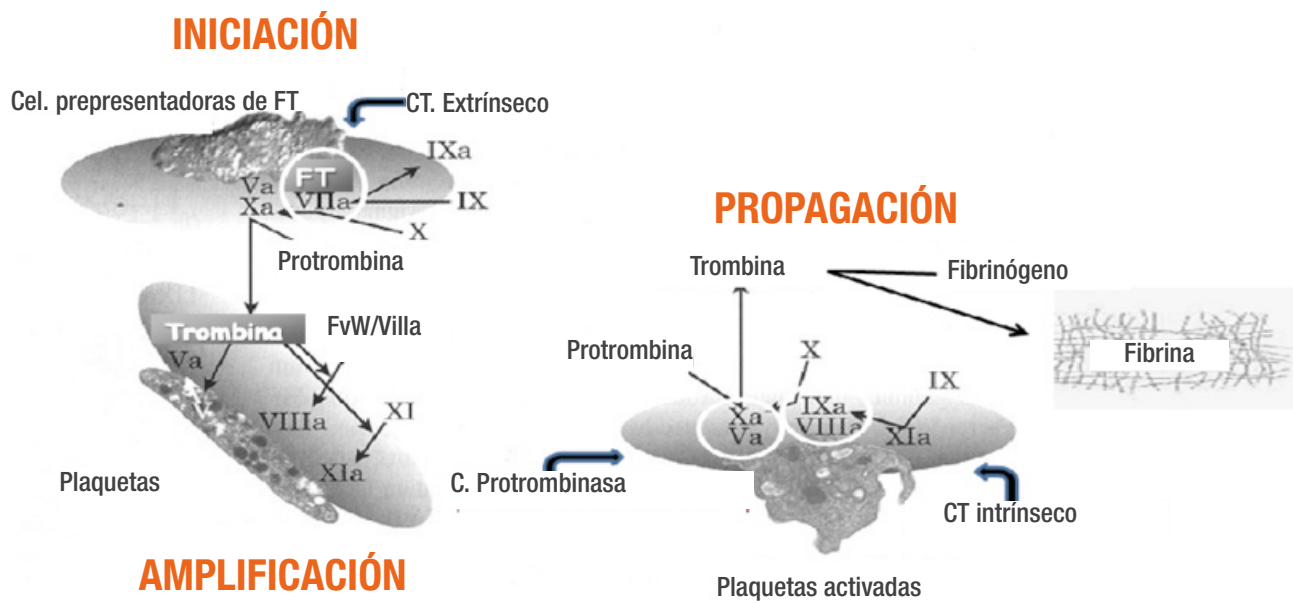
Bases de la coagulación

La principal función del sistema de coagulación es prevenir la pérdida de sangre después de un daño vascular. La hemostasia se divide en primaria y secundaria para su estudio. La hemostasia primaria incluye la vasoconstricción y la formación del tapón plaquetario por medio de la activación, adhesión, secreción y agregación plaquetaria. La hemostasia secundaria comprende la activación del sistema de coagulación que deriva en la formación de una red de fibrina para la estabilización del coagulo. La fibrinólisis es el proceso mediante el cual se remueve el coagulo luego de la reparación tisular(7).

Clásicamente se empleaba la cascada de la coagulación para comprender la formación del coagulo. Según la misma, este proceso ocurría por medio de una secuencia de etapas que culminaban en la generación de trombina y fibrina, a través de dos vías de activación: intrínseca (componentes en la sangre) y extrínseca (factor externo)(7).

En la actualidad, se utiliza el modelo celular de la coagulación, construido en 1960 por dos grupos independientes. Según este modelo, la coagulación se desarrolla en una superficie celular, principalmente plaquetaria, en tres fases simultáneas: iniciación, amplificación y propagación (ver figura 2).

Figura 2. Modelo celular de la coagulación por fases



Fuente: tomada de https://www.researchgate.net/figure/Modelo-Celular-de-la-coagulacion-consiste-de-3-Fases-o-etapas-Iniciacion-La-exposicion_fig2_298822440

Iniciación: se unen el factor tisular y el factor VII, formando un complejo que activa los factores IX y X; el factor Xa unido al Va conforman el complejo protrombinasa que convierte pequeñas cantidades de protrombina en trombina⁽⁸⁾.

Amplificación: la trombina activa a las plaquetas adheridas, a los factores V, VIII (con separación previa del factor de Von Willebrand) y XI, lo cual conlleva, a la amplificación de la actividad protrombinasa⁽⁸⁾.

Propagación: el factor XIa activa el factor IX, este se une a su vez al FVIII, al calcio y a los fosfolípidos, conformando el complejo tenasa que cataliza la activación del factor X. Este último unido al calcio, a los fosfolípidos y al factor V (cofactor) constituyen el complejo protrombinasa, que convierte la protrombina en trombina suficiente (50.000 veces más) para la formación de fibrina y, la activación del factor XIII (estabilizador)^(7,8).

Fisiopatología

La reducción de la concentración o de la actividad de los factores VIII o IX afecta la fase de propagación de la coagulación, evitando así la generación trombina suficiente en la superficie de las plaquetas. Defecto que culmina en la formación de coágulos de fibrina friables, incapaces de realizar una hemostasia adecuada. El fenotipo de la Hemofilia A y B es similar. Se considera que la hemofilia B tiene un curso clínico más leve, pero esto es controversial⁽⁶⁾.

Presentación clínica

La hemofilia se caracteriza por la predisposición al sangrado excesivo después de un trauma o cirugía, y a la presencia de hematomas y sangrados espontáneos, principalmente en articulaciones, músculos y tejidos blandos. Las manifestaciones clínicas varían según la edad y la actividad residual del factor (ver tabla 1). El síntoma central es la hemartrosis⁽⁴⁾.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la hemofilia

Severidad	Actividad del factor (%)	Causa de hemorragia
Leve	5 a 40 UI/dL o entre 5 a 40% del valor normal.	Hemorragia grave por trauma o cirugía mayor.
Moderada	1 a 5 UI/dL o entre 1 a 5% del valor normal.	Hemorragia prolongada por trauma o cirugía menor. Hemorragias espontáneas ocasionales.
Severa	Concentración menor de 1 UI/dL o actividad menor a 1% del valor normal.	Hemorragia espontánea en articulaciones o músculos. Sangrado después de trauma o cirugía.

Fuente: tomada de Federación Mundial de Hemofilia. Guías para el tratamiento de la hemofilia. 2012; 2. Disponible en: <http://www.wfh.org>

Los casos más severos de hemofilia se manifiestan tempranamente, en comparación con los leves y moderados. Es inusual que la hemofilia se exprese de forma intrauterina debido a que los factores de la coagulación no atraviesan la placenta, pero podría suceder⁽⁴⁾.

Durante el trabajo de parto se podría producir hemorragia intracraneal principalmente en la región subdural (68%), intracerebral (13,6%) y cerebelar (9%). Existe controversia entre la vía para el parto ideal. Sin embargo, no se han documentado diferencias significativas entre el parto vaginal y la cesárea. Pero se ha encontrado un mayor riesgo de sangrado en caso de instrumentación durante el parto (uso de fórceps, espátulas o de ventosas)⁽¹⁾.

En el periodo neonatal, el 50% de los niños con hemofilia severa presentan hemorragia excesiva después de la circuncisión. Otro procedimiento que puede ocasionar sangrado excesivo es la flebotomía. Además, pueden documentarse casos de hemorragia intracraneana⁽⁴⁾.

Aproximadamente el 90% de los casos se manifiestan en el primer año de vida, mientras los niños logran aprender a caminar; a medida que crecen, es más común la hemorragia articular y en tejidos blandos⁽⁴⁾.

La hemartrosis se presenta en la mayoría de los pacientes. En orden de frecuencia, las articulaciones más comprometidas son las de bisagra: rodillas, codos y tobillos; seguidas por los hombros, las muñecas y las caderas. En lactantes, la hemartrosis se da comúnmente en los tobillos. En niños más grandes se evidencian más en rodillas, caderas y codos. Se caracteriza por dolor, edema, calor y arcos limitados de movimiento, síntomas que pueden estar precedidos por una sensación urente y parestesias locales. Generalmente, persiste en la adolescencia y la adultez⁽⁴⁾.

Los hematomas musculares se presentan entre el 10 y el 25% de los casos, posteriores a traumas o inyecciones locales. Los músculos más afectados son: iliopsoas, gastrocnemio, cuádriceps y glúteos. Los síntomas son inespecíficos e incluyen dolor, edema local y cierta limitación funcional. Si no se tratan adecuadamente, pueden culminar en pérdi-

da de volumen, en síndrome compartimental, contracturas, compromiso nervioso y en la formación de pseudotumor⁽¹⁾.

La hemorragia en mucosas, tracto gastrointestinal y hematuria ocurren en niños mayores y adolescentes. La epistaxis, gingivorragia, rectorragia y sangrado de la pared abdominal se presentan entre el 5 y el 10% de los casos⁽²⁾.

Diagnóstico

Ante un niño con trastorno hemorrágico debe realizarse una anamnesis exhaustiva, indagando principalmente por los antecedentes familiares, la historia de sangrado previo, traumas e intervenciones quirúrgicas realizadas, incluyendo los procedimientos odontológicos. Posteriormente, debe efectuarse un examen físico exhaustivo, enfatizando en signos de hemorragia, principalmente hematomas, hemartrosis y sangrado en mucosas⁽⁹⁾.

Los exámenes iniciales comprenden el hemograma con recuento de plaquetas, extendido de sangre periférica, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTP). Se considera que el TTP está prolongado si está de 4 a 6 segundos por encima del control. En la hemofilia severa el TTP suele estar prolongado 2 a 3 veces el valor del control. El TP, el hemograma y las plaquetas usualmente están en rangos normales⁽⁴⁾.

Para la interpretación de los tiempos de coagulación es prudente considerar algunos aspectos técnicos de las pruebas. Idealmente sangrar en ayunas (lipemia prolonga TP y TTP) y procesar la muestra de manera oportuna (TP estable por 24 horas, TTP por 4 horas). Por otra parte, tener presente que el citrato (quelante del calcio) puede prolongar los tiempos. Si existen dudas, deben repetirse las pruebas⁽¹⁰⁾.

Si el TTP está prolongado en un paciente con historia de sangrados, se realiza la prueba de mezcla con plasma normal, en una relación 1:1 durante 60 minutos. En el caso de deficiencia de FVIII o IX debe normalizarse. Si no corrige, se sospecha la presencia de inhibidores, para lo cual es necesario el ensayo de Bethesda⁽⁴⁾.

Para el diagnóstico definitivo, se requiere la medición del factor mediante ensayos funcionales. Por convención, el porcentaje de actividad de cada uno de los factores se basa en un estándar de la OMS, según el cual, 1 mL de plasma tiene 1 U/dL de cada factor. El plasma normal tiene entre el 50 y el 100% de actividad de un factor. Se considera deficiencia si el resultado es menor del 40%. Puede realizarse también un inmunoensayo para identificar proteínas disfuncionales(4).

Deberían efectuarse estudios genéticos para identificar la mutación subyacente. Durante el período prenatal, mediante amniocentesis y biopsia de vellosidad coriónica. Si se identifica la mutación, se recomienda tamizaje a los familiares para detectar portadores y otros casos de la enfermedad(11).

Los diagnósticos diferenciales que es preciso considerar son: la deficiencia de otros factores de la coagulación (V, VII, X, XI, XIII, fibrinógeno), enfermedad de Von Willebrand, deficiencia de vitamina K, coagulación intravascular diseminada, enfermedad hepática, defectos plaquetarios primarios o secundarios y el uso de fármacos (ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos). El principal diagnóstico diferencial es la enfermedad de Von Willebrand que se asocia generalmente a hemorragia en mucosas (excepto la tipo 3 y 2N), TP en rango normal, TTP en rango normal o prolongado y, recuento de plaquetas en rango normal o bajo (tipo 2B)(9).

Tratamiento

Intervenciones farmacológicas

El tratamiento se orienta al manejo oportuno de las hemorragias y el uso de la terapia profiláctica en pacientes con hemofilia severa, con el fin de prevenir la hemorragia, retrasar la progresión de la enfermedad articular y, reducir secuelas a largo plazo para mejorar la calidad de vida. El objetivo es obtener un nivel del factor de coagulación VIII o IX mayor a 1 U/dL, relacionado con un menor riesgo de presentar hemorragias espontáneas(2). La terapia profiláctica disminuye el número de consultas al servicio de urgencias, hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, su elevado costo es una limitación; es seis veces mayor

que el tratamiento a demanda y 20 veces en presencia de inhibidores(4).

La profilaxis es un tratamiento continuo que se administra durante 52 semanas al año. Puede ser primaria, secundaria o terciaria. La profilaxis primaria es aquella que se aplica en ausencia de enfermedad articular documentada y, previo a que exista evidencia de una segunda hemorragia en alguna articulación grande. La profilaxis secundaria se aplica posterior a la segunda hemorragia en una articulación grande, antes del comienzo de la enfermedad articular. La profilaxis terciaria es aquella que se administra en presencia de enfermedad articular diagnosticada por examen físico y radiografías simples(2). En Colombia se recomienda la profilaxis en pacientes con enfermedad grave o moderada.

Existen dos protocolos tradicionales de tratamiento: Malmö y Utrecht. El primero consiste en la administración de dosis altas: 25 a 40 UI/kg por dosis, tres veces por semana, a los pacientes con hemofilia A, y dos veces por semana a los pacientes con hemofilia B, por catéter venoso central, con el objetivo de alcanzar niveles valle mayores al 1%. El segundo protocolo comprende la administración de dosis intermedias: 15 a 30 UI/kg por dosis, dos a tres veces por semana en pacientes con hemofilia A, y una a dos veces por semana en pacientes con hemofilia B. Este se ajusta según las manifestaciones clínicas del paciente, independientemente de los niveles valle alcanzados. Estos protocolos son efectivos, pero su implementación se ve limitada por su elevado costo y difícil implementación dada la frecuencia de administración y la necesidad de insertar catéteres venosos centrales en población pediátrica(2).

El modelo canadiense propone, por otra parte, dosis escaladas con el fin de evitar accesos venosos centrales y sobretratamiento. Consiste en suministrar una dosis de 50 UI/kg/dosis la primera semana, dos dosis de 30 UI/kg/dosis la segunda semana y tres dosis de 25 UI/kg/dosis la tercera semana; se escala si se presentan 3 a 5 hemartrosis en 3 meses, incrementando 5UI/kg/dosis. Este régimen no previene completamente la hemartrosis, pero reduce los costos, aumentando así su disponibilidad. Según estudio retrospectivo de Dodd y colaboradores, el modelo canadiense

tiene desenlaces equivalentes a los protocolos tradicionales. El estudio se realizó con base en la historia clínica de 58 niños, atendidos de 1999 a 2010 en centro para la atención integral de la Hemofilia de Universidad de Alabama. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al comparar el riesgo de falla terapéutica primaria, definida como la aparición de hemorragia en una articulación, en el sistema nervioso central y aquellas con requerimiento de hospitalización para su manejo(11).

Una alternativa terapéutica en el paciente con hemofilia A leve o moderada es la desmopresina, análogo sintético de la vasopresina. Su mecanismo de acción aún es desconocido, pero aumenta los niveles del FVIII de 3 a 6 veces. Puede generar taquifilaxia con dosis repetidas. Si se infunde rápidamente puede surgir taquicardia, enrojecimiento y dolor abdominal. Otros efectos adversos documentados son la retención hídrica y la hiponatremia(9).

Urgencias en hemofilia

Se deben considerar tres tipos de hemorragia que pueden comprometer la vida: la hemorragia intracraneal, en el músculo iliopsoas y en la región retrofaríngea(4). La hemorragia intracraneal es la principal causa de mortalidad en pacientes con hemofilia, representa aproximadamente el 20% de las muertes. Las personas afectadas por la enfermedad tienen de 20 a 50 veces más probabilidades de desarrollarla, en comparación con la población sana. Su prevalencia es de 2,7 a 12%. Los factores de riesgo más importantes son la severidad de la hemofilia, el trauma, el trabajo de parto instrumentado y la presencia de inhibidores. Ocurre generalmente tras un trauma leve y de forma espontánea. Genera discapacidad y secuelas neurológicas a largo plazo entre el 60 y el 75% de los casos(1).

La hemorragia en el músculo iliopsoas se manifiesta por dolor vago en la región abdominal inferior o en la ingle. Al

examen físico, puede identificarse flexión y rotación interna de la cadera, incapacidad para extender la cadera y shock hipovolémico, secundario al acumulo de grandes volúmenes de sangre en el retroperitoneo. El diagnóstico debe ser confirmado por ecografía o tomografía. La resonancia magnética es el método de elección. La hemorragia retrofaríngea puede expandirse y formar un hematoma que obstruya la vía aérea(4).

Ante la presencia de sangrado que pueda amenazar la vida en un paciente con hemofilia, es preciso efectuar medidas generales como permeabilizar la vía aérea y garantizar una adecuada perfusión y ventilación. La reposición del factor debe hacerse idealmente en las primeras dos horas(9).

En el caso del FVIII, la dosis del concentrado se calcula mediante la fórmula: peso (kg) x nivel del factor deseado x 0,5. Por otra parte, la dosis de factor IX se calcula así: peso (kg) x nivel del factor deseado; si es recombinante se multiplica por 0,7 en niños. Se administran por vía intravenosa en bolo o en infusión continua. Esto también aplica previo a los procedimientos quirúrgicos. Para el tratamiento de hemorragias graves puede suministrarse un bolo de 50 U/kg y continuar con infusión de 2 a 3 U/kg/hora de FVIII o de 4 a 8 U/kg/hora de FIX. Si se administra de forma periódica, las dosis de mantenimiento del factor VIII se dan cada 12 horas en la hemofilia A y, cada 24 horas en la hemofilia B. La duración del tratamiento es variable y debe individualizarse de acuerdo al paciente. Generalmente, se recomienda tratar durante 2 a 3 semanas en caso de hemorragia intracraneana(12).

A continuación, se presenta la **tabla 2**, en la cual se enumeran las principales urgencias, el nivel de actividad del factor esperado y las dosis necesarias para alcanzar este objetivo:

Tabla 2. Terapia de reposición de factor para la hemorragia aguda

Tipo de hemorragia	Nivel deseado del factor, %	Dosis del factor VIII, U/kg	Dosis del factor IX, U/Kg
Articular	40 a 60	20 a 30	40 a 60
Muscular			
Gastrointestinal	80 a 100 50	40 a 50 25	80 a 100 50
Inicial			
Mantenimiento	80 a 100 > 50	40 a 50 25	80 a 100 50
Oftálmica			
Inicial	80 a 100 > 50	40 a 50 25	80 a 100 50
Mantenimiento			
Iliopsoas	80 a 100 > 50	40 a 50 25	80 a 100 50
Inicial			
Mantenimiento	80 a 100 > 50	40 a 50 25	80 a 100 50
Cervical			
Inicial	80 a 100 > 50	40 a 50 25	80 a 100 50
Mantenimiento			
SNC	80 a 100 > 50	40 a 50 25	80 a 100 50
Inicial			
Mantenimiento	80 a 100 > 50	40 a 50 25	80 a 100 50
Cirugía mayor			
Inicial	80 a 100 > 50	40 a 50 25	80 a 100 50
Mantenimiento			

Fuente: tomada de Zimmerman B., et al. Hemophilia: In Review. Pediatrics in Review 2013;34;289.

En caso de hemorragias leves a moderadas, el nivel deseado del factor es del 35 al 50%. Es necesario evitar el uso de los antiinflamatorios no esteroideos y el ácido acetilsalicílico. La analgesia puede realizarse con acetaminofén, la codeína o los inhibidores de la COX-2(4).

En escenarios donde no hay disponibilidad del factor, puede emplearse el plasma fresco (dosis de 15 a 20 mL/kg) o crioprecipitado (bolsa de 200 a 250 mL). Esta recomendación solo aplica para la hemofilia A, porque estos hemode-

rivados no contienen FIX. Los efectos adversos que pueden surgir son: la infección viral y las reacciones alérgicas(2). El ácido tranexámico es fármaco antifibrinolítico, efectivo para el control del sangrado por mucosas, y piel o previo a una extracción dental. Está contraindicado en la hematuria, hemorragia cerebral, antecedente de convulsiones y coagulación intravascular diseminada. Se emplean dosis de 25 mg/kg cada 8 horas por vía oral y 15 mg/kg por vía intravenosa. En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis(9).

Intervenciones no farmacológicas

La educación al paciente y su familia es fundamental, al igual que indicar los signos de alarma para consultar y, mencionar las instituciones adonde pueda acudir. Se debe fomentar la práctica de actividad deportiva que no implique contacto, de forma estructurada y bajo la supervisión adecuada. Según la Federación Mundial de Hemofilia algunos deportes recomendados son: la caminata, la natación, el golf, el tenis de mesa, la navegación y el remo. En caso de artropatía crónica la terapia física y la rehabilitación son de utilidad⁽²⁾.

Complicaciones crónicas

Artropatía crónica

Es una complicación relacionada con la hemorragia articular recurrente. Las enzimas proteolíticas producidas por los granulocitos y los radicales libres liberados por los macrófagos subsinoviales cargados de hierro, derivados de la descomposición del grupo hemo, generan un proceso inflamatorio y de proliferación celular que resulta en el engrosamiento de la membrana sinovial inicial. Las capas friables de la membrana sinovial presentan hemorragias recurrentes con traumas mínimos, lo cual crea un círculo vicioso que eventualmente lleva a la erosión del cartílago articular y, al estrechamiento del espacio articular, expresado por dolor, crepitación, limitación funcional, debilidad muscular proximal y atrofia muscular⁽¹²⁾.

La profilaxis primaria evita el desarrollo de articulaciones diana. En caso de sinovitis, debe considerarse la profilaxis secundaria. Si esta terapia falla, la sinovectomía es una alternativa que reduce la recurrencia de sangrado y, previene la progresión de la enfermedad articular. La sinovectomía radioactiva es otro procedimiento recomendado previamente ante la existencia de inhibidores, intervención limitada por el reporte de la asociación con leucemia linfoblástica aguda⁽¹²⁾.

Inhibidores

El desarrollo de inhibidores es una de las complicaciones más serias y temidas de la hemofilia. Los inhibidores son anticuerpos específicos tipo IgG que se desarrollan contra los concentrados de factor VIII o IX. Su incidencia en la he-

mofilia A es del 30% y en la hemofilia B es del 5%. Existe un mayor riesgo durante las primeras 50 exposiciones o después de 1 a 2 años del tratamiento profiláctico. Pacientes con antecedentes familiares de inhibidores, con formas severas de la enfermedad, con grandes deleciones y la exposición temprana al factor, tienen mayor probabilidad de sufrir la alteración⁽⁴⁾.

Para el diagnóstico se requiere el ensayo de Bethesda, en el cual se hace una mezcla con plasma normal, se incuba por 120 minutos y se mide la actividad de los factores VIII y IX. Los inhibidores se deben medir cada cinco días los primeros 20 días de exposición, luego cada diez días hasta el día 50 de exposición y, posteriormente cada seis meses hasta completar 150 días de exposición. Pacientes con títulos altos de inhibidores (>5 U) deben ser tratados con la inducción de inmunotolerancia, que elimina exitosamente entre el 70 y el 80% de los inhibidores del FVIII, con un menor impacto en aquellos dirigidos contra el factor IX, debido al efecto neutralizante de los inhibidores, en algunos casos se requiere el uso de factor VII recombinante⁽⁶⁾.

Seguimiento

Los pacientes con hemofilia deben recibir una atención integral por un equipo multidisciplinario, conformado idealmente por especialistas y profesionales en hematología pediátrica, enfermería, el sistema músculo esquelético (fisioterapia, fisiatría, ortopedia, reumatología) y, en el área psicosocial (trabajo social o psicología). Las citas deben tener un intervalo máximo de seis meses con cada integrante del grupo de profesionales⁽²⁾.

Conclusiones

- La hemofilia es un trastorno de la hemostasia secundaria que compromete la fase de propagación de la coagulación.
- Es una enfermedad relativamente infrecuente, pero con gran impacto en la calidad de vida del paciente y en el

sistema de salud, por lo cual es necesario detectarla tempranamente, implementar medidas preventivas y un tratamiento oportuno.

- Siempre debe ser considerada ante la presencia de hemorragias articulares, en tejidos blandos o sangrado excesivo después de un trauma o cirugía. El fenotipo de la Hemofilia A y B es similar. El tipo B suele ser más leve.
- El tratamiento de la hemofilia puede ser por demanda o profiláctico. Este último, puede ser de 6 a 20 veces más costoso, pero reduce consultas a urgencias, hospitalizaciones y cirugías.
- En caso de sangrado que pueda amenazar la vida en un paciente con hemofilia, es importante reponer el factor en las primeras dos horas.
- La complicación más grave de la hemofilia es el desarrollo de inhibidores, pueden surgir en los primeros dos años, y son más frecuentes en la hemofilia A.
- La terapia génica y biológica son estrategias novedosas que actualmente se están investigando en el tratamiento de la hemofilia, con el fin de disminuir costos y facilitar el tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Kulkarni R, Soucie JM. Pediatric hemophilia: a review. *Semin Thromb Hemost* [internet]. 2011 [citado 2018 dic. 17];37(07):737-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187396>.
2. Makris M, Kasper C. The World Federation of Hemophilia guideline on management of haemophilia. *Haemophilia* [internet]. 2013 [citado 2018 dic. 17];19(1):1-1. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/hae.12074>.
3. Guía de Hemofilia, Enfermedad de Von Willebrand y Transtorno Plaquetarios. La historia de la hemofilia [internet]. s. f. [citado 2018 dic. 17]. Disponible en: <https://www.hog.org/handbook/esp/article/1/3/the-history-of-hemophilia>.
4. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. *Pediatr Rev* [internet]. 2013 [citado 2018 dic. 17];34(7):289-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818083>.
5. Situación de la hemofilia en Colombia. Inicio [internet]. Fondo Colombiano de Enfermedades de alto costo. 2017 [citado 2018 dic. 17]. p. 1–176. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/index.php>.
6. Croteau SE. Evolving complexity in hemophilia management. *Pediatr Clin North Am* [internet]. 2018 [citado 2018 dic. 17];65(3):407-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29803274>.
7. Flores OI, Ramírez K, Meza JM, Nava J. Fisiología de la coagulación [internet]. *Rev Mex Anest*. 2014 [citado 2018 dic. 17];37(S2):382-6. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=54265>
8. Espitia P. Actualidades en coagulación [internet]. 2015 [citado 2018 dic. 17];38(1):143-6. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/359158005/Actualidades-en-Coagulación>.

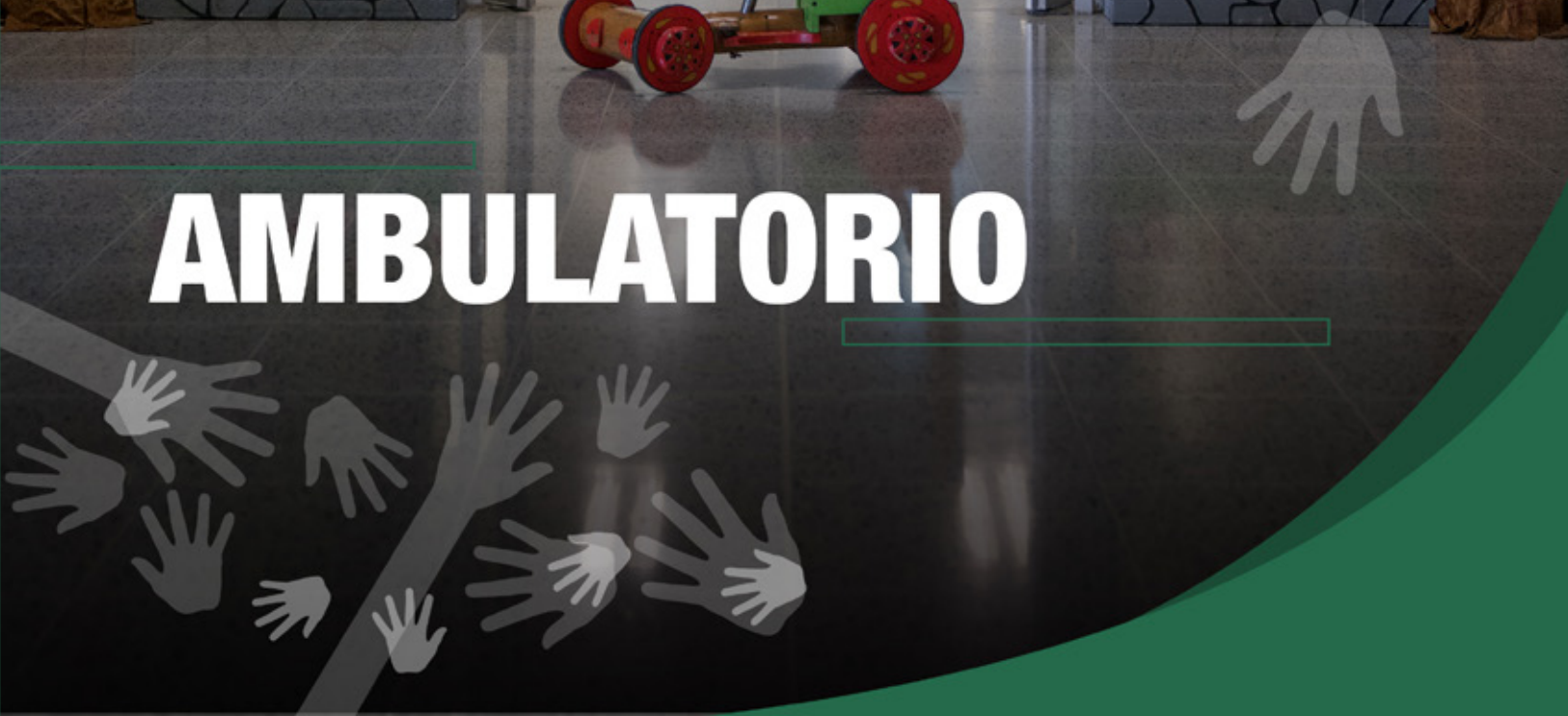
9. Niño LF. Hemofilia. En: Lecompte N, editor. *Pediatría al día* [internet]. 1a ed. Medellín: SCP; 2017 [citado 2018 dic. 17]. p. 181-90. Disponible en: <https://scp.com.co/notas-destacadas/pediatría-al-día-revisiones-temas-interes-academico-cientifico-la-especialidad/>.
10. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc* [internet]. 2007 [citado 2018 dic. 17];82(7):864-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17605969>.
11. Dodd C, Watts RG. A comparison of traditional vs. Canadian tailored prophylaxis dosing of prophylactic factor infusions in children with haemophilia A and B in a single hemophilia treatment center. *Haemophilia* [Internet]. 2012 [citado 2019 feb. 09];18(4):561–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221939>.
12. Orkin S, Nathan D, Ginsburg D, Look A, Fisher D, Lux S, editores. *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*. Filadelfia, PA: Elsevier; 2015.

**“ Siempre hay un momento en la infancia
cuando la puerta se abre y deja entrar al futuro ”**
Graham Greene.

Consulta Externa



AMBULATORIO



Perspectivas del uso de cannabis medicinal en pediatría

Laura Victoria Tabares Roa

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesora:

Lineth Alarcón Franco

Toxicóloga clínica, Universidad de Antioquia

Introducción

En los últimos años, el uso de la marihuana medicinal se ha convertido en un tema controversial, no solo para la comunidad médica sino también para los entes legislativos de diferentes países y estados. Recientemente, el uso de fármacos que contienen como principio activo el cannabidiol (CBD), cannabinoide que se encuentra en las plantas del género *cannabis spp*, en la población pediátrica, ha generado un debate adicional y, los proveedores de servicios pediátricos han comenzado a encontrar pacientes que usan estos productos regularmente lo que requiere una comprensión de la literatura médica disponible sobre el tema^(1,2).

La connotación negativa asociada con el término marihuana, debido a sus efectos psicoactivos clásicamente conocidos, debe diferenciarse del concepto de cannabis medicinal, por lo tanto, se hace necesario definir los términos.

Cannabis: es un término general que abarca a las tres variedades (aún se debate si se trata de diferentes especies: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*)⁽³⁾.

Marihuana: es un término que describe las hojas secas, tallos, flores y semillas de la planta que a menudo se usa

para uso recreativo y medicinal. Esta contiene diferentes componentes químicos llamados cannabinoideos que interactúan con receptores específicos llamados receptores de cannabinoideos (CB) en el cuerpo.

Hasta el momento se han identificado más de 60 tipos de cannabinoideos, los cuales difieren en el grado de psicoactividad; mientras que el delta-9- tetrahidrocannabinol (THC), es el más asociado con el uso recreativo por sus propiedades es psicotrópicas, mientras que el cannabidiol (CDB) no posee este efecto; el contenido bioquímico de una planta de cannabis será condicionado por su altura, su ramificación o morfología foliar, y el grado de cruzamiento o hibridación^(1,3).

Regulación

Desde el año 2000 a.C las plantas de cáñamo, se habían utilizado para diversos fines medicinales e industriales. En 1851 en Estados Unidos se clasificó la marihuana como un compuesto médico legítimo y, muchos médicos apoyaron su uso para enfermedades como la epilepsia, la migraña crónica y el dolor; los informes de neurólogos de la era victoriana que utilizaban el cáñamo indio para tratar la epilepsia eran también prometedores⁽¹⁾.

Ambulatorio

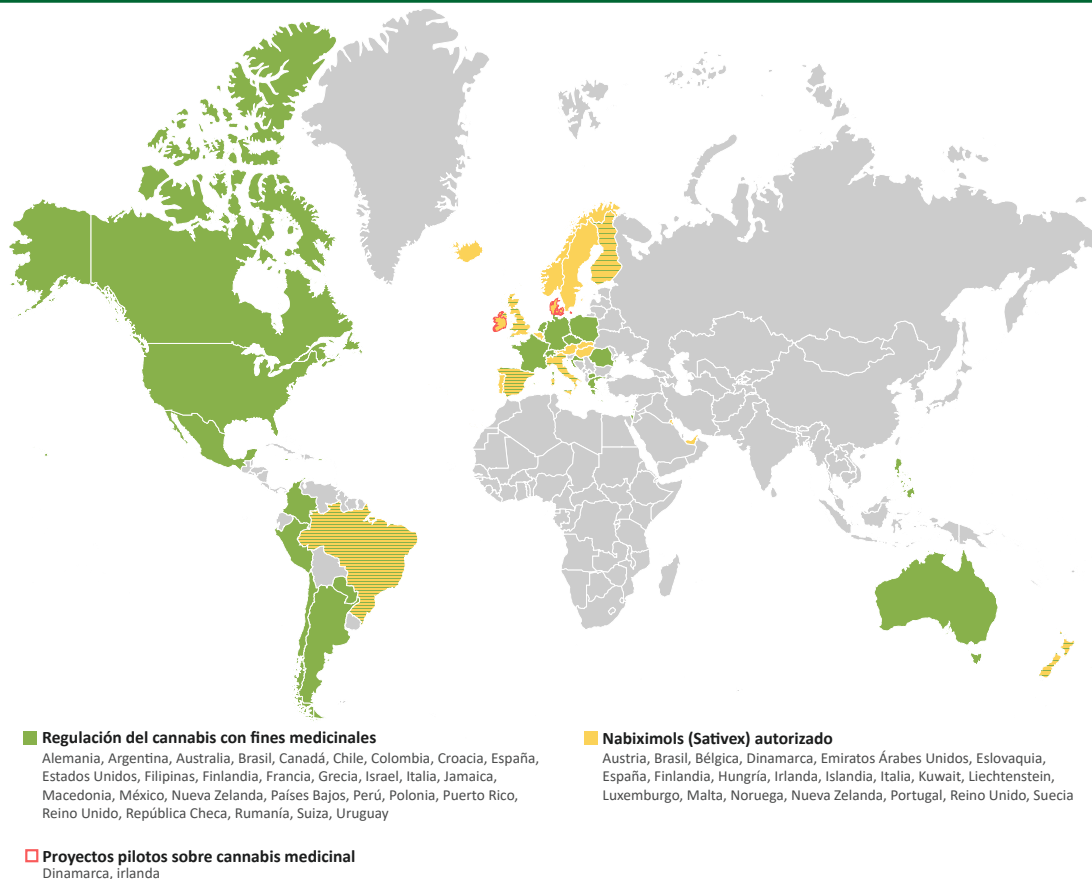
Perspectivas del uso de cannabis medicinal en pediatría

En el momento, la legalización del Cannabis no es exclusiva de Estados Unidos, hasta el año 2017, aproximadamente 21 países la habían legalizado total o parcialmente para uso médico o en adultos (**ver figura 1**). La Academia Médica Americana (AMA) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) ha reafirmado su oposición a la legalización del uso médico y recreativo de la marihuana fuera de cualquier proceso regulatorio de la FDA⁽¹⁾.

En Colombia por medio de la Ley 1787 de 2016 se reglamentó el marco regulatorio que permite el acceso seguro

e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional⁽³⁾. El 11 de agosto con la resolución 002892 de 2017, el Gobierno Nacional finalizó el proceso de reglamentación para la fabricación, uso de semillas y cultivo de *cannabis* para fines medicinales y científicos. El Ministerio de Salud y Protección Social tiene a su cargo la expedición de licencias de fabricación de derivados de *cannabis*. A continuación, encontrará la información necesaria para la solicitud <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/cannabis-uso-medicinal.aspx>.

Figura 1. Países en los que está disponible el cannabis medicinal



Fuente: : tomado de Aguilar S, Gutierrez V, Sánchez L, Nouier M. Medicinal cannabis policies and practices around the world. Briefing paper. International Drug Policy Consortium. Publishing; 2018 [cited 2019 jan.04]. p.2. Disponible en: http://fileserver.idpc.net/library/Medicinal%20cannabis%20briefing_SPA_FINAL.pdf

Farmacología

En 1990 se descubrieron dos receptores; el cannabinoide tipo 1 (CB1) y el cannabinoide tipo 2 (CB2) con localización presináptica que controlan la liberación de neurotransmisores en las sinapsis inhibitorias y excitatorias. El CB1 se expresa en su mayoría como presináptico periférico y particularmente en el hipocampo, en menor medida en microglía, astrocitos y oligodendrocitos, se sugiere que es el responsable de efectos como el placer, la memoria, el pensamiento, la concentración, la percepción sensorial temporal y, la coordinación del movimiento. Los receptores CB2 se concentran en tejidos periféricos y células inmunes, pueden jugar un papel como mediador de la excitabilidad neuronal, la inflamación de la microglía o de inmunosupresor. Además, regulan la liberación de algunas citocinas. La estimulación de estos receptores resulta en una respuesta autonómica (taquicardia, hipertensión y xerostomía) y psicotrópica (euforia, aumento en percepción e irritabilidad)(1,2).

Adicionalmente, los ligandos endógenos derivados del ácido araquidónico (sistema endocannabinoide); la anandamida y el 2-araquidonilglicerol tienen afinidad por los receptores

CB1 y CB2. Aunque no son claras sus acciones, se les confieren propiedades antieméticas, analgésicas, antiinflamatorias y, acción en la excitación de redes neuronales, teniendo efecto sobre las crisis epilépticas(1).

Los cannabinoides exógenos más estudiados son THC y CBD. El THC es un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, obtiene sus propiedades psicoactivas a través de la modulación de GABA y glutamina, se ha visto que posee actividad antiepiléptica, pero puede ser proconvulsivante en algunas especies. El CBD, por el contrario, no se une a estos receptores, pero posee propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias por diferentes mecanismos, teniendo efecto en el control de la epilepsia a través de la modulación del sistema endocannabinoide y, la regulación en los canales de calcio tipo T implicados en la actividad epiléptica(1).

Otras formas sintéticas de cannabinoides están disponibles en algunos países como el dronabinol, el nabilon y el nabiximol, usados para tratar las náuseas y el vómito asociado a la quimioterapia; la anorexia y la pérdida de peso en pacientes con VIH/SIDA y; al alivio de la espasticidad y del dolor neuropático asociado con la esclerosis múltiple (ver tabla 1)(1).

Tabla 1. Productos Cannabinoides sintéticos disponibles

Medicamento	Componentes	Estado de aprobación FDA	Indicación
Dronabinol	THC sintético.	Aprobado en 1985.	Náuseas y vómito asociado con la quimioterapia cuando hay falla a los antieméticos convencionales. Anorexia asociada con pérdida de peso en pacientes con SIDA.
Nabilona	Dimetilheptilo análogo sintético del THC.	Aprobado en 1985.	Náuseas y vómito asociado con la quimioterapia cuando hay falla a los antieméticos convencionales.
Nabiximols	Tetranabinex (THC derivado de plantas) y Nabidiolex (CBD derivado de plantas).	No aprobado Disponible en 16 países fuera de Estados Unidos.	Alivio sintomático de la espasticidad en adultos con esclerosis múltiple que no han respondido a la terapia convencional y, que tienen mejoría significativa durante el ensayo inicial de la terapia.

Medicamento	Componentes	Estado de aprobación FDA	Indicación
Nabiximols	Tetranabinex (THC derivado de plantas) y Nabidiolex (CBD derivado de plantas).	No aprobado Disponible en 16 países fuera de Estados Unidos.	Alivio sintomático del dolor neuropático en los pacientes con esclerosis múltiple. Dolor intratable debido a cáncer.
Epidiolex	CBD derivado de plantas.	Sometido a ensayos clínicos.	En ensayos clínicos sobre epilepsia.

Fuente: adaptado de Wong SS, Wilens TE. Medical cannabinoids in children and adolescents: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;140(5).

Los pacientes o consumidores recreativos, por lo general, inhalan o vaporizan la marihuana, produciendo un inicio rápido del efecto y concentraciones máximas más altas. Debido al metabolismo de primer paso, la vía enteral disminuye la biodisponibilidad del THC de 5 a 20% y, del CBD entre el 6 y el 19% y, aumenta el tiempo de inicio de su efecto. Las diferencias en absorción entre diferentes grupos de edad, poblaciones y, también a nivel individual hace que sea difícil recomendar una dosis fija para todos(1). El THC y CBD son altamente lipofílicos con vidas medias largas (de 30 vs un rango de 9 a 32 horas, respectivamente). El CBD es metabolizado por el sistema CYP450 causando interacciones farmacológicas potencialmente significativas. Los inductores de la CYP como la fenitoína y la carbamazepina pueden disminuir las concentraciones de CBD y, a su vez, el CBD puede aumentar las concentraciones de clobazam(1).

Uso en condiciones clínicas

El debate sobre el uso de productos de cannabinode en pediatría persiste a falta de ensayos clínicos publicados bien desarrollados; hay una amplia variedad de series de casos y, estudios en adultos para indicaciones como: dolor cróni-

co, esclerosis múltiple, cefalea y algunos desórdenes neuropsiquiátricos. La literatura en pediatría carece de la misma amplitud debido al estigma público y las restricciones de su uso en investigaciones. La mayoría de la información se ha obtenido de estudios retrospectivos reportado por los padres en epilepsia y trastornos del comportamiento. A continuación, se abordarán las condiciones clínicas en las que con mayor frecuencia se usan estos productos.

Epilepsia

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes. Las crisis pueden ser controladas farmacológicamente, pero existe un porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria que genera importante comorbilidad; incluyendo discapacidad intelectual, trastornos del aprendizaje o de la atención, lesiones físicas, muerte súbita o trastornos psiquiátricos con pobre calidad de vida.

Los extractos de cannabis se introdujeron en la medicina occidental en el siglo XIX por *William O'Shaughnessy*, quien describió el tratamiento exitoso de convulsiones infantiles con tintura de cannabis. La mayoría de las designaciones de medicamentos huérfanos para el CBD son para trastornos epilépticos pediátricos (ver tabla 2)(1).

Tabla 2. Designaciones de medicamentos huérfanos para el CBD en el tratamiento de condiciones pediátricas

Designación	Fecha de designación
Síndrome de Dravet	14 de noviembre de 2013
Síndrome de Lennox–Gastaut	24 de febrero de 2014
Esquizofrenia pediátrica (0 a 16 años)	17 de noviembre de 2014
Encefalopatía neonatal hipóxico–isquémica	22 de abril de 2015
Espasmos infantiles	23 de Julio de 2015
Síndrome de X frágil	23 de febrero de 2013
Esclerosis tuberosa	19 de abril de 2016

Ninguno de estos productos fue aprobado por la FDA para condiciones huérfanas o ninguna otra indicación.

Fuente: adaptado de Wong SS, Wilens TE. Medical cannabinoids in children and adolescents: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;140(5).

Reportes recientes de ensayos clínicos sobre efectos positivos del CBD en el tratamiento de epilepsias refractarias, han proporcionado la primera evidencia de su eficacia, especialmente en el síndrome de Dravet. Dos de los cuatro ensayos clínicos previos mostraron beneficios modestos en el control de las convulsiones, con buena tolerabilidad y efectos adversos leves o ningún efecto adverso; sin embargo, estos estudios tenían muestras pequeñas (de 9 a 15 pacientes) para evaluar la eficacia⁽⁴⁾.

En 2016 *Devinsky et al.* realizaron un ensayo clínico abierto en pacientes con epilepsia refractaria en su mayoría con síndrome de Dravet (20%) y Lennox-Gastaut (19%), se les administró CBD por vía oral a razón de 2 a 5 mg/kg/día con dosis máxima de 25 a 50 mg/kg/día y, encontraron que el CBD podría reducir la frecuencia de crisis en un 36,5%; disminuyendo la frecuencia media de estas de 30 (IQR 11,0-96,0) a 15,8 (IQR 5,6-57,6) al mes, después de 12 semanas de tratamiento. Además, encontraron un adecua-

do perfil de seguridad en niños y adultos jóvenes con epilepsia altamente resistente al tratamiento, donde los efectos adversos más comunes fueron: la somnolencia (25%), la disminución del apetito (19%) y, la diarrea (19%)⁽⁵⁾.

En un ensayo clínico aleatorio y doble ciego publicado en el 2017, se incluyeron 120 niños y adultos jóvenes con síndrome de Dravet y, crisis resistentes a fármacos a quienes se les administró CBD solución oral a 20 mg/kg/día o placebo a su terapia antiepiléptica estándar, de manera adicional, durante 14 semanas; encontrando una marcada disminución en la frecuencia de las crisis, pasando de 14,4 a 5,9 crisis al mes con la administración de CBD y un 5% de pacientes, logró estar libre de crisis con el uso de CBD a comparación de 0% con placebo, concluyendo que entre los pacientes con síndrome de Dravet; el CBD resultó en una reducción en la frecuencia de las crisis convulsivas, pero fue asociado con altas tasas de eventos adversos como: diarrea, vómito, fatiga y somnolencia. Resultados similares

se encontraron recientemente con el uso de CBD en pacientes con el síndrome de Lennox–Gastaut encontrando una reducción media mensual de las crisis en un 43,9% con efectos adversos leves en su mayoría(6,7).

Población oncológica

Los cannabinoides pueden tener efecto sobre las náuseas, la anorexia y el dolor neuropático. En el cuidado del cáncer pediátrico, el cannabinoide sintético dronabinol es rutinariamente prescrito en algunos lugares, para el manejo de las náuseas y la anorexia. También se han atribuido a los cannabinoides efectos antineoplásicos, aunque la evidencia es limitada(8).

La Academia Americana de Pediatría reconoce el cannabis medicinal como una medida potencial para el soporte de niños con enfermedades graves, sin embargo, su uso no ha sido adoptado en pediatría por sus efectos adversos a nivel psiquiátrico y cognitivo, al igual que el desconocimiento de la posología adecuada. Investigaciones previas han mostrado que aproximadamente la mitad de los oncólogos de adultos en EE. UU. prescriben cannabis medicinal en este contexto, pero, a pesar de esto y del interés creciente sobre el tema no hay estudios publicados a la fecha que exploren las perspectivas sobre el uso de cannabinoides en niños con cáncer(8). La mayoría de los datos que sugieren su utilidad provienen de estudios en adultos(9).

Profilaxis antiemética de quimioterapia

El efecto antiemético se ha estudiado usando el THC puro derivado del *cannabis* sin contenido de CBD; dos ensayos clínicos que incluyeron pacientes pediátricos oncológicos en Estados Unidos encontraron que el THC tiene efecto superior al placebo como antiemético. *Machado et al.*, encontraron que el dronabinol mostró actividad antiemética superior a los neurolepticos. Por otra parte, Lane et al. revelaron efecto sinérgico con el uso de dronabinol y proclorpromazina y, *Meiri et al.*, realizaron un ensayo clínico comparando los medicamentos a base de cannabinoides y los agonistas de 5-HT3 estableciendo que no había inferioridad para dronabinol, aunque no se logró el efecto sinérgico con ondansetrón. En 2015, *Joshua et al.*, encontraron en un estudio retrospectivo, que el 60% de los pacientes que recibieron dronabinol presentaron respuesta positiva como

profilaxis antiemética de la quimioterapia y, este año, se publicó un estudio retrospectivo multicéntrico sobre seguridad y eficacia de nabilona en la profilaxis de vómito inducido por quimioterapia en población pediátrica, encontrando un deficiente efecto antiemético con efectos adversos leves pero muy frecuentes(9). Estos estudios dan cierta credibilidad a su uso, pero no hay datos de seguimiento a largo plazo para evaluar efectos adversos en niños, es por esto, que si la marihuana medicinal puede considerarse para el manejo de las náuseas y la emesis refractaria en esta población, no hay evidencia suficiente para recomendar su uso como antiemético en niños sometidos a quimioterapia.

Manejo del dolor

El uso histórico de la marihuana para el control del dolor ha generado interés en explorar su acción como analgésico eficaz. Se cree que modula el procesamiento nociceptivo en el cerebro independientemente y, en sinergia con opioides exógenos. Estudios previos revelan que su uso por vía inhalada puede proporcionar analgesia efectiva en adultos con dolor neuropático crónico no asociado a cáncer, con efectos adversos tolerables. *Noyes et al.*, demostraron que dosis altas de THC fueron significativamente superiores al placebo en reducción de dolor y, comparable con la codeína, aunque se asoció a efectos de sedación considerable. *Portenpy et al.*, encontraron una mayor proporción de pacientes que informaron analgesia con nabiximols a dosis baja y media comparado con placebo, pero con baja tolerancia a altas dosis del fármaco. Los estudios han sido realizados en adultos, se desconoce el impacto en pacientes pediátricos(9,10).

Estímulo del apetito

El uso de marihuana medicinal o derivados sintéticos para el estímulo del apetito está respaldado por la literatura en adultos con VIH/SIDA. Los estudios en adultos con cáncer avanzado arrojan resultados más equívocos. *Jatoi et al.* en compararon el dronabinol con el megestrol encontrando que este último, es más efectivo, mientras que *Strasser et al.* en un ensayo aleatorizado y controlado de pacientes con cáncer avanzado no encontró diferencias estadísticamente significativas en la ganancia de apetito con el uso de THC solo o en combinación con CBD comparado con placebo. A la fecha no se encuentra evidencia para recomendar el

uso de la marihuana medicinal como estímulo del apetito en enfermedades específicas en población pediátrica(9,10).

Propiedades anticancerígenas

Se les han atribuido propiedades anticancerígenas a los cannabinoides; la capacidad de reducir el crecimiento tumoral fue reportada por primera vez por Munson et al. en 1975, quienes mostraron en experimentos in vitro e in vivo con fitocannabinoides, incluido el THC, que estos disminuían la proliferación del adenocarcinoma de pulmón de Lewis de manera dosis dependiente. En el año 2000, se demostraron efectos anticancerígenos de los cannabinoides en diferentes tipos de tumores en adultos incluyendo: gliomas, tumores de próstata, mama, páncreas, tiroides, melanoma, colorrectales, hepatocelular, leucemias y linfomas. Se encontraron niveles de expresión significativa de receptores CB1 y CB2 en dichos tumores en comparación con los tejidos sanos(11).

El mecanismo de acción específico no es claro, pero se ha asociado a diferentes efectos antitumorales como la inducción de apoptosis, inhibición de crecimiento celular, angiogénesis, invasión y metástasis. Los ensayos clínicos al respecto son limitados, solo existe uno que examina los efectos del THC sobre el cáncer, estudia la administración intracraqueal de THC a nueve pacientes con glioblastoma multiforme recurrente; disminuyendo el tamaño y la progresión tumoral, evaluado por resonancia magnética y, la expresión de biomarcadores en al menos 2 de los 9 pacientes. En la población pediátrica no hay estudios publicados, solo pocos reportes de caso que demuestran regresión de tumores durante el tratamiento con cannabinoides, indicado como cuidado paliativo en niños con enfermedad terminal(11).

Investigaciones recientes en animales con neuroblastoma han reportado in vitro que tanto el CBD y el THC reducen la viabilidad de las células tumorales de manera dosis dependiente; al comparar los dos, el CBD tuvo una respuesta significativamente mejor que el THC(1,11).

Síndrome de Tourette

El síndrome de Tourette es un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por tics motores y, al menos un tic vocal que

inicia en la infancia. Tiene alta comorbilidad con otros trastornos neuropsiquiátricos. Los agentes farmacológicos de primera línea son los antipsicóticos de alta potencia y, los agonistas del receptor alfa-2, los cuales tienen efectos adversos significativos. Otros tratamientos tienen evidencia limitada(12).

Los cannabinoides han sido explorados como tratamiento para este síndrome desde 1980, las primeras series de casos reportaron que el cannabis inhalado podría mejorar los tics y los síntomas comórbidos en tres pacientes con síndrome de Tourette. Posteriormente, una encuesta de pacientes con esta patología encontró que 17 de los 64 encuestados habían consumido cannabis y, la mayoría de ellos (82%) reportaron disminución de tics y comorbilidades. Los estudios no controlados con THC mostraron resultados similares(12).

Hasta el momento se han informado dos ensayos controlados, los cuales investigaron el efecto del THC oral en pacientes con síndrome de Tourette. En un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo con 12 pacientes adultos, se observó una mejoría global significativa de tics con la administración de THC oral en comparación con placebo. En otro estudio aleatorizado doble ciego controlado, se evaluaron 24 pacientes adultos durante seis semanas, encontrando una disminución significativa en la lista de síntomas del síndrome de Tourette (TSSL) en el grupo tratado con THC después de 10 días de su administración sin reporte de eventos adversos durante el estudio. En 2017 se realizó un estudio retrospectivo en el cual se evaluó la efectividad y tolerabilidad del tratamiento con cannabis en 19 pacientes adultos con síndrome de Tourette, reportando disminución en la escala de tics del 60% y, 18 de los 19 participantes reportaron una *marcada mejoría*, con buena tolerancia en general. La evidencia disponible hasta el momento es insuficiente para soportar o refutar la eficacia del TCH para la reducción de la severidad del síndrome y, no hay estudios publicados que incluyan población pediátrica(12).

Trastornos del espectro autista (TEA)

A pesar de que los trastornos del espectro autista son uno de los trastornos crónicos más graves de la infancia y con alta prevalencia relativa, morbilidad e impacto en la socie-

dad, no se dispone aún de un tratamiento efectivo para sus síntomas principales. La mayoría de las intervenciones actuales son educativas y de comportamiento. La farmacoterapia (antipsicóticos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y estimulantes) juega un papel menor en el tratamiento de la irritabilidad y la conducta agresiva(13).

Así mismo, entre el 10 y el 30% de las personas con autismo tienen epilepsia concomitante y, varias vías de plasticidad sináptica parecen estar involucradas en ambos procesos de la enfermedad, por lo que se ha sugerido que, así como el CBD ha sido útil en algunos tipos de epilepsia, podría tener alguna utilidad en los TEA. Además, se ha encontrado alteración en la activación del sistema endocannabinoides en varios modelos animales con epilepsia y TEA. En algunos casos, la activación este sistema o la administración del CBD mejoraron los déficits sociales. Un estudio reciente demostró reducción en la concentración de la endocanabinoide anandamida en niños con TEA(13).

La evidencia disponible hasta el momento se basa solo en reportes de caso y estudios retrospectivos. El más reciente estudio es retrospectivo y fue publicado en el 2018, evaluó la tolerabilidad y eficacia del cannabis rico en cannabidiol en 60 niños con TEA y problemas de conducta grave, la eficacia se evaluó usando la escala Caregiver Global Impression of Change. Los eventos adversos incluyeron trastornos del sueño (14%), irritabilidad (9%) y pérdida del apetito (9%), también se registró un evento psicótico grave en un paciente. Posterior al tratamiento con cannabis, el comportamiento mejoró en el 61% de los pacientes. Sin embargo, la evidencia sigue siendo insuficiente para recomendar su uso(13).

Efectos adversos

Aunque existe alguna evidencia a favor de los beneficios potenciales del uso del cannabis medicinal en poblaciones pediátricas como se expuso anteriormente, se deben tener en cuenta los riesgos asociados a su uso. Los efectos secundarios más reportados con el uso del CBD fueron: somnolencia, diarrea y disminución del apetito; los cuales se reportaron en un gran número de pacientes en los estudios citados ante-

riormente. También se pueden presentar de manera frecuente, espasmos musculares, dolor y boca seca(2).

Cabe destacar que la sobredosis accidental de cannabis se ha asociado a múltiples efectos adversos, incluyendo reportes de convulsiones entre niños pequeños las cuales pueden ser causadas por toxicidad debido a las altas dosis de THC(2).

La escasez de estudios y el tiempo de seguimiento en los que se han realizado, limita la comprensión sobre los efectos adversos a largo plazo asociados al uso de los cannabinoides. Ante la poca evidencia de los reportes disponibles y de calidad sobre el uso medicinal de los cannabinoides, se destacan los efectos causados por el uso recreativo, teniendo en cuenta las diferencias en la frecuencia, la dosis y la potencia frente al uso medicinal. Sin embargo, se debe informar a la familia y al paciente sobre los potenciales riesgos por el uso inadecuado de los mismos(2).

El cerebro, incluido el sistema endocanabinoide experimenta un desarrollo activo durante la adolescencia, lo que puede conferir mayor vulnerabilidad a resultados adversos en el largo plazo con el uso de cannabinoides en esta edad. Los receptores cannabinoides tipo 1, se concentran en regiones del cerebro críticas para el funcionamiento ejecutivo, el procesamiento de recompensa y la memoria. Los estudios de neuroimagen muestran que los individuos que consumen cannabis con regularidad en la adolescencia tienden a presentar diferencias en el volumen cortical y subcortical, la integridad de la sustancia blanca y la conectividad funcional, en comparación con los que no la usan. Estas diferencias parecen estar relacionadas a déficit cognitivo, de atención y alteración de la memoria verbal, al parecer con relación dosis dependiente. En estudios prospectivos longitudinales, el uso prolongado de cannabis en adolescentes fue asociado a coeficiente intelectual menor al esperado(2).

El uso recreativo a largo plazo se asocia con riesgo de tener control deficiente sobre el consumo y la dificultad para dejar de usarlo a pesar de sus daños con un riesgo máximo a los 17 años. Además, se ha reportado riesgo de desarrollar abuso a otras sustancias psicoactivas. *Hayatbakhsh et al.* en el 2007 reportaron que su uso antes de los 15 años se asoció

con aumento en el riesgo de depresión y, suicidio posteriormente. Los adolescentes que usan cannabis de manera regular reportan mayores síntomas psicóticos subclínicos como paranoia y alucinaciones, el efecto persiste a pesar de un año de abstinencia⁽²⁾.

La exposición gestacional a cannabinoides en ratas ha mostrado que interfiere con la conectividad neuronal y, puede causar alteraciones posteriores en la regulación de comportamientos y emociones. También se ha asociado con alteración en el neurodesarrollo, déficit en la atención y menor autorregulación en la infancia⁽¹⁴⁾.

Conclusiones

Desde hace mucho tiempo se han atribuido al *cannabis* propiedades medicinales, sin embargo, es en los últimos años donde se ha visto un interés creciente sobre el estudio de sus efectos específicos sobre ciertas entidades clínicas las cuales son refractarias a tratamientos convencionales. Hasta el momento se ha demostrado alguna efectividad en su uso sobre todo dirigido al manejo de encefalopatías epilépticas y epilepsia refractaria con evidencia más sólida. En el resto de las aplicaciones clínicas, las investigaciones son

de baja calidad, con un número limitado de pacientes, con heterogeneidad en las dosis y vía de administración, por lo que son insuficientes para recomendar su uso de rutina en el tratamiento de estas condiciones.

Hace muchos años se le atribuyeron propiedades medicinales al cannabis. Sin embargo, hace poco ha surgido un interés creciente por los efectos que puede producir en ciertas patologías que, son refractarias a tratamientos convencionales como son los casos de las encefalopatías epilépticas y la epilepsia refractaria. La evidencia para el uso en otras patologías es de baja calidad por las limitaciones con el número de pacientes y la heterogeneidad en las vías de administración y las dosis, por lo anterior, no se recomienda su uso en otras patologías.

Adicionalmente, en los estudios publicados se ha reportado una alta frecuencia de eventos adversos a corto plazo, aunque en su mayoría son leves. Sin embargo, no se cuenta con investigaciones que tengan seguimiento a largo plazo para medir la seguridad del cannabis, sus efectos sobre el neurodesarrollo y la función ejecutiva con dosis medicinales en niños y adolescentes. El potencial terapéutico es alto, pero se requieren estudios de fase 1 y 2 para tener evidencia más sólida sobre sus efectos terapéuticos.

Referencias bibliográficas

1. Campbell CT, Shaw M, Manasco M. Cannabinoids in pediatrics. J Pediatr Pharmacol Ther. 2017;22(3):176-185.
2. Wong SS, Wilens TE. Medical cannabinoids in children and adolescents: a systematic review. Pediatrics. 2017;140(5). pii: e20171818.
3. Decreto 613/2017 de 10 de abril (Diario Oficial 50.202, de 10-4-2017). Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/decreto-613-de-2017.pdf>.
4. Sobo EJ. Parent use of cannabis for intractable pediatric epilepsy: Everyday empiricism and the boundaries of scientific medicine. Soc Sci Med. 2017;190:190-8.
5. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Lancet Neurol. 2016;15(3):270-8.

6. Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017;377(7):699-700.
7. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1085-96.
8. Ananth P, Ma C, Al-Sayegh H, Kroon L, Klein V, Wharton C. Provider perspectives use of medical marijuana in children with cancer. *Pediatrics.* 2018;141(1):e17559.
9. Ananth P, Reed-Weston A, Wolfe J. Medical marijuana in pediatric oncology: A review of the evidence and implications for practice. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(2):1-9.
10. Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis use in palliative oncology: a review of the evidence for popular indications. *Isr Med Assoc.* 2017;19(2):85-8.
11. Golan H, Fisher T, Toren A. The role of cannabinoids in the treatment of children with cancer. *Isr Med Assoc.* 2017;19(2):89-94.
12. Abi-Jaoude E, Chen L, Cheung P, Bhikram T, Sandro P. Preliminary evidence on cannabis effectiveness and tolerability for adults with tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2017;29(4):391-400.
13. Poleg S, Golubchik P, Offen D, Weizman A. Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;89:90-6.
14. Eiden RD, Scheutze P, Shisler Sh, Huestis M. Prenatal exposure to tobacco and cannabis: effects on autonomic and emotion regulation. *Neurotoxicol Teratol.* 2018;68:47-56.

Seguimiento en niños de alto riesgo

Tito Andrés Ortega Toro

Pediatra, Universidad de Antioquia

Asesora:

Ana María Cadavid

Pediatra, Universidad de Antioquia

Resumen

La mayoría de recién nacidos tendrán un desarrollo normal a través de su infancia, sin embargo, hay un grupo de neonatos que por prematuridad o por otras condiciones que les confieren un riesgo mayor de alteraciones en su salud durante la infancia y la edad adulta, van a requerir de programas especializados para su evaluación y tratamiento.

La intervención temprana para prevenir resultados adversos y la integración efectiva de los servicios de salud una vez se han identificado problemas, puede reducir la prevalencia y la gravedad de ciertas alteraciones para contribuir a un uso eficiente y efectivo de los recursos de salud. La meta global es asegurar que los niños de alto riesgo maximicen su potencial para que se conviertan en miembros productivos y valiosos de la sociedad.

Introducción

Los recién nacidos prematuros, con bajo peso al nacer, entre otras condiciones patológicas, tienen un riesgo incrementado para desarrollar alteraciones neurológicas o en su salud general después del alta de la unidad de cuidados intensivos

neonatales⁽¹⁾. En el 2016 en Colombia nacieron 650.000 niños⁽²⁾, con una tasa de nacimientos prematuros del 9,47%, siendo la más alta registrada desde el 2007⁽³⁾. A medida que el cuidado neonatal ha mejorado, la tasa de supervivencia de los recién nacidos de alto riesgo se ha incrementado y, con ello, los programas de seguimiento de alto riesgo se han vuelto más relevantes, así como lo resalta la Academia Americana de Pediatría (AAP, por sus siglas en inglés), sugiriendo que esta población de niños debe ser seguida en programas especializados con personal entrenado para tal fin⁽⁴⁾.

Se llama seguimiento de alto riesgo, a un grupo de acciones desarrolladas por profesionales capacitados para vigilar el desarrollo normal en el aspecto físico, neurológico y social de los niños con factores individuales, familiares o de su entorno que, pueden impactar negativamente en este desarrollo. Además, el seguimiento busca brindar un tratamiento oportuno que corrija o limite al máximo las alteraciones detectadas⁽⁵⁾.

¿Quiénes lo necesitan?

Los niños pueden necesitar seguimiento especializado por razones inherentes a su estado de salud o por condiciones de su entorno familiar. Generalmente entre mayor número

de factores de riesgo presenten los pacientes, mayor será su riesgo para desarrollar alteraciones, particularmente del tipo neurológico⁽⁵⁾.

Factores de riesgo del niño

- Prematuros (edad gestacional <37 semanas). Mayor riesgo prematuros extremos (Edad gestacional <28 semanas).
- Bajo peso al nacer (<2.500 g). Mayor riesgo en muy bajo peso (<1.500 g) y máximo riesgo en peso extremadamente bajo (<1.000 g).
- Pequeño para la edad gestacional (EG) (<percentil 3 o <-2 DE para la EG y el sexo).
- Encefalopatía neonatal (incluyendo convulsiones) de cualquier etiología.
- Neonatos a término con requerimiento de ventilación con presión positiva más de 24 horas.
- Malformaciones congénitas cardíacas o cerebrales, síndromes genéticos o errores innatos del metabolismo que afecten el neurodesarrollo.
- Tamizaje neonatal auditivo alterado.
- Infecciones neonatales del sistema nervioso central (meningitis o encefalitis).
- Cirugía mayor (ej. cerebral, cardíaca, torácica, abdominal).
- Hiperbilirrubinemia (>23,4 mg/dL o evidencia clínica de encefalopatía por bilirrubina).
- Otras alteraciones neurológicas en el período neonatal.

Factores de riesgo familiares o ambientales

- Alto riesgo social (ej. violencia doméstica, abuso infantil previo).

- Abuso de sustancias por cualquiera de los padres.
- Historia de enfermedad psiquiátrica mayor en cualquiera de los padres.
- Alteración del desarrollo en alguno de los padres.

¿Por qué se necesita?

Este seguimiento busca asegurar la evaluación regular del niño a través de su desarrollo hacia la vida adulta, detectando oportunamente alteraciones en su condición de salud y, planteando estrategias que permitan solucionar o mitigar estas alteraciones. Además, busca brindar información necesaria y extensa a los padres respecto al pronóstico y cuidado de sus hijos, lo que permite reforzar su confianza y el desempeño de sus roles.

La información sobre las evaluaciones, resultados y tratamientos también es necesaria para otros profesionales de la salud y los actores del sistema educativo, para complementar el seguimiento y, optimizar los recursos al no repetir evaluaciones ya realizadas.

Adicionalmente, es necesario informar a otros profesionales de la salud y actores del sistema educativo, acerca de las evaluaciones, resultados y tratamientos realizados, con el fin de complementar el seguimiento y optimizar recursos al no repetir evaluaciones ya realizadas.

Desde el punto de vista ético, se debe realizar seguimiento a los neonatos de alto riesgo posterior a su egreso de la unidad neonatal, dado que esto permitirá identificar mejoras en la calidad del tratamiento y resultados del cuidado, así como diferenciar aquellos en mayor riesgo para realizar monitoreo e intervención temprana.

Para la generación de conocimiento es fundamental este seguimiento, ya que permite ampliar información, comprender los resultados a corto y largo plazo después del alta y, determinar las consecuencias de los tratamientos u otras

intervenciones o exposiciones por las que atraviesan estos recién nacidos. Además, con estos resultados se podría establecer un marco de referencia para el seguimiento clínico y paraclínico óptimo⁽⁵⁾.

¿Cómo debería ser el seguimiento?

Depende de los recursos disponibles y el objetivo final de la evaluación, sin embargo, en la literatura mundial se han realizado algunas recomendaciones generales. Respecto al niño, estas recomendaciones pueden ser agrupadas en tres grandes áreas: salud física, salud mental o aprendizaje (alteraciones neurológicas) y calidad de vida⁽⁶⁾. Se presenta a continuación los aspectos relevantes para cada área y las herramientas de evaluación.

Salud física

Aspectos relevantes del crecimiento:

- El seguimiento del crecimiento es relevante en todas las edades, pero particularmente en los lactantes y preescolares, cuando el ritmo de crecimiento es más alto y, hay mayor susceptibilidad para detectar y corregir las alteraciones.
- En particular, es más frecuente encontrar fallas del crecimiento a edades tempranas y sobrepeso u obesidad posteriormente.
- Luego del alta hospitalaria en los niños de alto riesgo, se requiere evaluar la talla, el peso y el perímetro cefálico, teniendo en cuenta la corrección de la edad gestacional en los prematuros hasta la edad de 24 meses⁽⁶⁾.
- Cuando hay ganancia de peso insuficiente en los primeros años de vida, los niños presentan un peor desarrollo cognitivo⁽⁷⁾, por el contrario, los que ganan peso excesivamente, tienen mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y diabetes en la edad adulta⁽⁸⁾.
- En los niños con alteraciones en el peso, la talla o el perímetro cefálico al nacer, el orden de recuperación de las

variables de crecimiento es: perímetro cefálico (PC), peso y talla. El tiempo de ventana para esta recuperación en promedio es de un año para el PC y hasta los tres años para la talla, aunque hay estudios que describen recuperaciones más tardías⁽⁹⁾.

- El peso considerado de forma individual es un mal indicador del estado nutricional, por lo cual, se debe tener en cuenta la velocidad de crecimiento, el peso, la longitud o talla, el PC y la relación peso para la talla⁽¹⁰⁾.

Cómo evaluar el crecimiento:

- Se deben realizar mediciones seriadas de las medidas antropométricas estandarizadas para la edad y el sexo, entre las que se encuentran, peso, altura (longitud en menor de dos años), perímetro cefálico, índice de masa corporal y extrapolarse a la clasificación presentada en la Resolución 2465 de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/resolucion_no._2465_del_14_de_junio_de_2016.pdf)
- Para otras situaciones especiales, se recomienda extrapolar las mediciones a las curvas de crecimiento específicas (ej. Síndrome de Down, de Turner, entre otros).
- Para los neonatos prematuros, se recomienda el uso de las curvas de Fenton (<http://ucalgary.ca/fenton/2013chart>).

Aspectos relevantes de los trastornos alimentarios:

- Se trata de un aspecto clave porque condiciona el crecimiento y sus posibles alteraciones y, puede incrementar el riesgo de alteraciones neurológicas o de presentar síndrome metabólico en la edad adulta⁽⁶⁾.
- De gran relevancia para los padres. En ocasiones puede generar ansiedad que lleva al establecimiento de pautas poco adecuadas.
- Podemos encontrar desde aversiones orales, hasta trastornos de la succión o la deglución que requieran de ali-

mentación por sonda, algunas veces siendo tan graves que terminan afectando el crecimiento.

- Se recomienda por parte de la OMS, practicar lactancia materna exclusiva hasta los seis meses para los niños prematuros⁽¹¹⁾.
- Existe cierto acuerdo general en que la alimentación complementaria no debe introducirse hasta que el niño esté próximo a los seis meses, con un peso de al menos 5 kg, sin el reflejo de extrusión, que tenga buen sostén cefálico y sedestación, que pueda comer con cuchara o comer trocitos con las manos y que tenga capacidad de aceptación o rechazo de los nuevos alimentos⁽⁶⁾.
- Para recomendaciones más específicas de alimentación en prematuros después del alta, se sugiere consultar las recomendaciones de la OMS y de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), respecto a este tema^(12,13).

Cómo evaluar la alimentación:

- Algunos problemas en la conducta alimentaria se pueden detectar con la aplicación de cuestionarios específicos a los padres⁽¹⁴⁾.
- La ingesta calórica debe ser monitoreada, asegurando un crecimiento adecuado, para lo cual se pueden usar

las curvas de crecimiento presentadas en la Resolución 2465 de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, de Fenton para prematuros o las específicas para cada situación.

- Se recomienda la disponibilidad de personal calificado que apoye a las madres en la lactancia y la alimentación en general.

Aspectos relevantes de las alteraciones visuales:

- Los prematuros y en especial los de más bajo peso y edad gestacional, tienen riesgo cercano al 30% de desarrollar retinopatía asociada a la prematuridad (ROP). Otras alteraciones descritas son estrabismo entre el 13 y el 22%, anisometropía en el 9%, miopía entre el 15 y el 22% e hipermetropía con más de tres dioptrías en el 18%⁽⁶⁾.
- La mayoría son diagnosticados antes del alta gracias a las indicaciones de tamizaje en grupos de alto riesgo como los prematuros.

Cómo evaluar las alteraciones visuales:

- A través del tamizaje de ROP realizado por retinología, al respecto se presenta en la **tabla 1**, las nuevas recomendaciones de la AAP del año 2018 en cuanto al tiempo de evaluación y seguimiento⁽¹⁵⁾.

Tabla 1. Esquema sugerido de Tamizaje sugerido para Retinopatía de la Prematuridad

Edad gestacional al nacer (semanas)	Edad de examen inicial (semanas)	Intervalo de seguimiento
Menores de 27	31 de edad corregida	Lo define el oftalmólogo, teniendo en cuenta los resultados de su evaluación y en acuerdo con la "Clasificación Internacional de la retinopatía del prematuro".
27 a 30	4 de edad cronológica	
31 o más, factores de alto riesgo	4 de edad cronológica	

Fuente: adaptado de Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics. 2018; 142(6): e20183061.

- Tamizaje de agudeza visual mediante el sistema de optotipos estandarizados (escala logMAR): símbolos Lea o HOTV. Cribado de estrabismo mediante Cover-test. Si el cribado se realiza antes de los tres años, se recomienda valorar por oftalmólogo(6).

Aspectos relevantes de las alteraciones auditivas:

- El recién nacido prematuro tiene un riesgo mayor de presentar alteraciones de la audición, en especial el de muy bajo peso, entre los cuales, el riesgo de déficit auditivo grave o profundo puede ser de hasta el 2% en revisiones recientes(6).

Cómo evaluar las alteraciones auditivas:

- La Guía de Práctica Clínica del recién nacido prematuro del Ministerio de Salud y Protección Social recomienda: realizar dos pruebas e interpretarlas en paralelo; las pruebas emisiones otoacústicas (EOA) y los Potenciales Evocados Auditivos Automatizados (PEAA).
- Con cualquier resultado anormal en las pruebas, el niño debe ser remitido para evaluación posterior.
- Se debe esperar a que el niño tenga al menos 34 semanas de edad postconcepcional e idealmente se realizarán a la semana 38 de edad gestacional.
- Si las pruebas no fueron realizadas en el periodo mencionado o si el paciente fue dado de alta sin tamización auditiva, las pruebas deben realizarse tan pronto como sea posible durante el seguimiento ambulatorio(16).

Otras alteraciones frecuentes en esta población de alto riesgo incluyen trastornos en las habilidades motoras, cardiovasculares como la hipertensión arterial, respiratorios como hiperreactividad de la vía aérea, endocrinos como el síndrome metabólico o la enfermedad metabólica ósea.

Alteraciones neurológicas

Aspectos relevantes del desarrollo motor:

- La prevalencia de discapacidad motora (ej. Parálisis cerebral) en los neonatos prematuros y de bajo peso es consi-

derable y, su frecuencia es inversamente proporcional a la edad de gestación(17).

- Los factores de riesgo que se asocian con discapacidad en general y, con discapacidad motora en particular en prematuros son: la lesión cerebral grave, la displasia broncopulmonar y la ROP grave.
- En niños con muy bajo peso, la prevalencia de parálisis cerebral es aproximadamente del 7%, aunque existe alta variabilidad entre centros, entre el 3 y el 15%.
- Los prematuros con evolución motora favorable, pueden alcanzar la sedestación y la marcha más tarde que los niños a término, aun considerando la edad corregida (EC).
- Los niños con parálisis cerebral que a los 12 meses de la EC han logrado la sedestación tienen una alta probabilidad de alcanzar la marcha.
- La hipertonía transitoria, es un cuadro de hipertonía que progresa de manera cefalocaudal, no presenta asimetría, no retrasa la adquisición de la sedestación o la marcha y, desaparece antes de los 18 meses de edad corregida, sin repercutir en la evolución del niño(6).

Cómo evaluar las alteraciones del desarrollo motor:

- Se han publicado diferentes formatos de evaluación entre los cuales se encuentran las escalas de Prechtl, Alberta y Bayley, se recomienda utilizar la herramienta con la cual se tenga mayor experiencia(5).

Aspectos relevantes del desarrollo neuropsicológico:

- El desarrollo del lenguaje es fundamental para la comunicación y la normal interacción social.
- Las tasas de discapacidad intelectual, alteraciones en el lenguaje, la coordinación y en la función ejecutiva, aumentan con la disminución de la edad gestacional(17).
- El riesgo relativo frente a la población general de presentar problemas neuropsicológicos es de 3,7 (IC 1,8-7,7) para el trastorno del espectro autista (TEA), de 5,1 (IC 2,6-

10) para la discapacidad intelectual, de 1,6 (IC 1,2-2,3) para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), de 1,1 (IC 0,6-2) para otros trastornos de la conducta y el comportamiento, de 2,8 (IC 2,1-3,7) para la alteración del aprendizaje y de 5,5 (IC 4,1-7,4) para otros trastornos del desarrollo⁽⁶⁾.

- También se ha demostrado que los prematuros y en especial los de muy bajo peso, tienen más problemas durante la edad escolar que incluyen deficiencias cognitivas y fracaso escolar⁽⁶⁾.

Cómo evaluar las alteraciones neuropsicológicas:

- En cada visita se debe realizar una evaluación del desarrollo cognitivo del niño. Este varía ampliamente y, no todos los niños desarrollan habilidades específicas con el mismo ritmo⁽⁶⁾.
- La evaluación de psicopatología general se puede llevar a cabo utilizando un número de valoraciones estandarizadas para cada edad y propósito, se presentan algunos ejemplos en la **tabla 2**⁽⁶⁾.

Tabla 2. Evaluación de psicopatología general (conducta y problemas emocionales)

Nombre	Dominio evaluado	Rango de edad	Tiempo de realización (minutos)	Observaciones
Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (Goodman)	Escala de dificultades y fortalezas (suma de 4 escalas): emoción, conducta, hiperactividad/inatención, conducta prosocial.	3 a 16 años	5 a 10	Versión para padres y profesores.
Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach y Rescola, 2001)	Evaluación muy completa de problemas de conducta, sociales, atencionales, ansiedad/depresión.	1,5 a 5 años 6 a 18 años	15 a 30	Hay versión para maestros y para padres. Es una de las escalas más empleadas.

Fuente: adaptado de Protocolo de seguimiento para el recién nacido menor de 1500 g o menor de 32 semanas de gestación. Madrid: Sociedad Española de Neonatología; 2017.

- **Desarrollo general:** la escala *Bayley* para la evaluación del desarrollo⁽⁶⁾ es ampliamente utilizada para evaluar el progreso en los primeros tres años y medio de vida. La escala de desarrollo mental de *Griffiths* extendida también puede ser usada desde el nacimiento hasta los ocho años.
- **Desarrollo del lenguaje:** existen varias mediciones disponibles para evaluarlo. Una de ellas es la escala de

lenguaje de *Rosett* que se puede utilizar desde el nacimiento hasta los tres años⁽⁶⁾.

Calidad de vida

- Se debe evaluar el desarrollo de habilidades para la vida diaria, también conocidas como habilidades adaptativas, entre las que se encuentra alimentarse, vestir-

se, higienizarse, comunicarse, moverse, socializar y la regulación emocional, que repercuten en la autoestima posteriormente.

- Autoestima y bienestar: incluye el sentimiento de bienestar del niño o autoestima; la satisfacción con su vida, su función en la sociedad, su inclusión dentro de los grupos de pares y la capacidad de formar y mantener relaciones.

Cómo evaluar las alteraciones en la calidad de vida:

- Las habilidades adaptativas: pueden ser evaluadas utilizando cuestionarios para padres o maestros tales como la escala de comportamiento adaptativo de *Vineland*, que pueden ser aplicadas desde el nacimiento hasta la adultez para valorar la comunicación, las habilidades de la vida diaria, la socialización y las habilidades motoras.
- El bienestar y la autoestima pueden ser reportadas por el niño si puede entender las preguntas, o informadas por los padres en los niños más pequeños(2).

En cuanto a las familias es importante la evaluación de la salud mental de los padres y, particularmente la del cuidador primario, en algunos momentos como: en el nacimiento de su hijo, al realizar la transición del hospital al hogar o al ingreso al ambiente escolar. Se debe brindar ayuda especializada buscando que los padres puedan proveer un ambiente de crianza adecuado(5).

¿Cuándo deberían ser evaluados los niños?

Se deben realizar evaluaciones con mayor frecuencia en los primeros meses después del egreso y, extender o acortar los intervalos a medida que el niño crece y se observa un desarrollo adecuado o desfavorable. A continuación, se presenta un esquema de seguimiento propuesto por *Doyle* y otros en la **tabla 3(5)**.

Tabla 3. Esquema de evaluación en niños de alto riesgo (Modificado de Doyle LW et al)

	Edad de Evaluación											
	2-6 S	3-4 m	8 m	12 m	15-18 m	24 m	36 m	4-5 a	6-8 a	12-14 a	Transición a adulto	Adulto
Niño												
Salud Física												
Salud general	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Crecimiento	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	+++‡	++§	++§
Alteraciones alimentarias	+++	++	++	++	+	+	+	0	0	0	0	0
Visuales/auditivas	+++	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Neurológico	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	+
Habilidades motoras	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+

Ambulatorio

Seguimiento en niños de alto riesgo

Edad de Evaluación													
	2-6 S	3-4 m	8 m	12 m	15-18 m	24 m	36 m	4-5 a	6-8 a	12-14 a	Tran- sición a adulto	Adulto	
Niño													
Cardiovasculares	NC	NC	NC	NC	NC	+/-	+/-	++	+++	+++	+++	+++	
Respiratorios	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	
Metabólicos	0	0	0	0	0	0	0	0	+	++	+++	+++	
Reproductivos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	++	+++	
Aprendizaje													
Función cognitiva	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
Lenguaje	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	0	0
Habilidades académicas	0	0	0	0	0	0	+	+++	++	0	0	0	
Progreso académico	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	+++	+++	++	
Salud Mental													
Conducta	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Habilidades sociales	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Calidad de vida													
Habilidades adaptativas	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Calidad de vida	0	0	0	0	0	0	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
Familia													
Salud mental padres	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Interacción niño/ cuidador	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+	0	
Función familiar	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Hermanos	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Calidad de vida	0	0	0	0	0	0	+	++	+++	+++	+++	+++	+++

0 = no aplica; + a +++ refleja la importancia relativa;
+/- valor dudoso. S = semanas; m = meses; a = años;
NC = no confiable. Área sombreada representa las
evaluaciones mínimas sugeridas.

Fuente: adaptado de Long term follow up of high-risk
children: who, why and how? BMC Pediatr. 2014;14(1):279.

¿Qué personal es necesario para el seguimiento?

El personal involucrado dependerá del número de áreas a evaluar, pero en general incluyen especialistas en pediatría, neurología pediátrica, oftalmología, cardiología, además de fonoaudiología, fisioterapia, psicología y enfermería⁽⁵⁾.

¿Por cuánto tiempo se debería hacer el seguimiento?

Como ya se resaltó en el esquema propuesto de seguimiento, este debería realizarse desde el alta hospitalaria inicial, hasta la transición a la vida adulta, ya que diferentes factores de riesgo pueden llevar a trastornos que se manifiestan a lo largo de todo el rango de edad pediátrico e incluso posteriormente. Sin embargo, los niños que cumplan los objetivos de desarrollo y en los cuales

no se detecten alteraciones y, que cuenten con adecuado acceso a servicios de salud, podrían ser dados de alta del seguimiento de alto riesgo entre los 2 y 3 años para ser referidos a servicios de atención primaria, con un plan claro de manejo y seguimiento⁽⁵⁾.

Conclusiones

Los neonatos prematuros y de alto riesgo son comunes en nuestro país, una parte de estos niños tendrán una transición normal a la vida adulta, sin embargo, otros tendrán alteraciones que son susceptibles de ser identificadas tempranamente y, de ser intervenidas para corregirse o para minimizar sus secuelas, por tanto, es de gran importancia el seguimiento óptimo por personal capacitado, con el fin de asegurar que esta población de niños maximicen su potencial y, se conviertan en miembros productivos y valiosos de la sociedad.

Referencias bibliográficas

1. Murphy SL, Matthews TJ, Martin JA, Minkovitz CS, Strobino DM. Annual summary of vital statistics: 2013-2014. *Pediatrics*. 2017;139(6): e320163239. doi:10.1542/peds.2016-3239.
2. dane.gov [Internet]. Colombia: DANE 2016. [Citado 03 diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/nacimientos/nacimientos-2016>.
3. fundacioncanguro.co [Internet]. [Citado 03 diciembre de 2018]. Disponible en: <http://fundacioncanguro.co/wp-content/uploads/2018/11/Comportamiento-de-la-prematuridad-en-Colombia-durante-los-a%C3%B1os-2007-a-2016.pdf>.
4. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate. *Pediatrics*. 2008;122(5):1119-1126. doi:10.1542/peds.2008-2174.
5. Doyle LW, Anderson PJ, Battin M, et al. Long term follow up of high risk children: who, why and how? *BMC Pediatr*. 2014;14(1):279.
6. Grupo de Seguimiento de la Sociedad Española de Neonatología. Protocolo de seguimiento para el recién nacido menor de 1500 g o menor de 32 semanas de gestación. Madrid: Sociedad Española de Neonatología; 2017. Disponible en: www.se-neonatal.es.

7. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, Picaud JC, Mitanchez D, Charkaluk ML. Effect of intra- and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants. *J Pediatr*. 2016; 175:93-9.
8. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*. 2013; 162: S7-16.
9. Gauer RL, Burket J, Horowitz E. Common questions about outpatient care of premature infants. *Am Fam Physician*. 2014; 90: 244-51.
10. Lapillonne A, O'Connor DL, Wang D, Rigo J. Nutritional recommendations for the late-preterm infant and the preterm infant after hospital discharge. *J Pediatr*. 2013;162: S90-100.
11. Nutrición del lactante y del niño pequeño. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño. Informe de la Secretaría 55º Asamblea Mundial de la Salud. 16 de abril de 2002. A55/15. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 03/07/2017]. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/gs_infant_feeding_text_spa.pdf.
12. Edmond K, Bahl R editors. WHO Technical Review: optimal feeding of low birth-weight infants. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006. p. 1-121.
13. ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42: 596-603.
14. Samara M, Johnson S, Lamberts K, Marlow N, Wolke D: Eating problems at age 6 years in a whole population sample of extremely preterm children. *Dev Med Child Neurol* 2010, 52: e16–e22.
15. Fierson WM, AAP AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Section on Ophthalmology, AAP AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, AAP AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, AAP AMERICAN ASSOCIATION OF CERTIFIED ORTHOPTISTS. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6): e20183061.
16. Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro. Ministerio de Salud y Protección Social. 2013 Guía No.04.
17. Voller S. Follow-Up Care for High-Risk Preterm Infants. *Pediatr Ann*. 2018; 47: e142-e146. doi: 10.3928/19382359-20180325-03.

Enfoque del niño con hipotonía

Verónica Jaramillo Palacio

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesora:

Angélica Arteaga Arteaga

Pediatra y neuróloga infantil, Universidad de Antioquia

Introducción

La hipotonía hace parte del desarrollo normal del ser humano en su etapa prenatal y, va disminuyendo a medida que el sistema nervioso del niño logra un mayor grado de madurez. Es el signo de disfunción neurológica más frecuente en el neonato y causa las posturas típicas del recién nacido pretérmino, debiéndose tener en cuenta la edad gestacional corregida de estos pacientes al momento de realizar una aproximación diagnóstica⁽¹⁾.

A diferencia de la hipertonía, la cual siempre indica una disfunción del sistema nervioso central (SNC), la hipotonía se puede dar por compromiso en distintos puntos, desde la corteza cerebral hasta el músculo, o en el contexto de enfermedades sistémicas graves, como en la sepsis o en el choque de cualquier origen, en cuyo caso será evidente su asociación con el cuadro de base y hará parte de las manifestaciones del compromiso multisistémico^(1,2).

Antes de hablar de hipotonía, es necesario aclarar algunos términos:

Tono: se trata de la resistencia de un músculo en reposo al estiramiento pasivo y, depende de la extensibilidad articular

(tendones y cápsula articular), determinando el rango de movilidad pasiva de una articulación^(3,4).

Hipotonía: se refiere a la disminución significativa del tono muscular, y es un signo de disfunción neurológica frecuente en el recién nacido. Puede originarse en diferentes niveles del sistema nervioso, asociándose con distintas características de acuerdo con el lugar afectado. Se habla entonces de hipotonía central, supranuclear, o no paralítica, cuando se origina por encima de la neurona motora del asta anterior y, se caracteriza por una disminución en el tono muscular, asociada a disminución de los movimientos espontáneos pero con capacidad para realizar movimientos activos que vencen la gravedad y, de hipotonía periférica o paralítica cuando el compromiso es por debajo de la neurona motora del cuerno anterior, pudiendo afectar a distintos niveles, pero con la característica común de presentar hipotonía asociada a debilidad, con la consecuente dificultad para realizar movimientos activos. En algunos casos no es sencillo diferenciar la hipotonía central de la periférica, porque se superponen algunas características, como cuando hay compromiso central y periférico concomitante; en este caso se habla de un síndrome hipotónico mixto. **La tabla 1**, resume los hallazgos asociados con hipotonía central y periférica^(3,4).

Tabla 1. Características clínicas del paciente con hipotonía central vs periférica

Características	Edad de examen inicial (semanas)	Intervalo de seguimiento
Debilidad	Ausente	Presente
Reflejos osteotendíneos	Aumentados	Disminuidos o ausentes*
Signo Babinski	Presente	Ausente
Fasciculaciones	Ausentes	Pueden estar presentes
Atrofia	Ausente	Presente
Reflejos primitivos	Aumentados (persistentes)	Disminuidos
Déficit sensoriales (auditivo/visual)	Pueden estar presentes	Ausente**
Encefalopatía, convulsiones, movimientos anormales	Pueden estar presentes	Ausente**
Dismorfias	Pueden estar presentes	Raras**
Microencefalía	Pueden estar presentes	Rara**
Retraso del desarrollo psicomotor	Presente	Presente (retraso motor)
CK total	Normal***	Elevada (ó normal)

Fuente: tomado de Suarez B, Araya G. Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia. Rev Med Clin Condes. 2018;29(5):502-11.

La hipotonía generalizada presente desde el nacimiento o infancia temprana se divide de acuerdo con su lugar de origen anatómico, en central, neuromuscular y periférica. La hipotonía de origen central es la más frecuente, dándose principalmente por compromiso encefálico agudo (encefalopatía hipóxico-isquémica, infecciones de SNC, encefalopatías tóxicas o metabólicas o trastornos del desarrollo de SNC) y, en un porcentaje menor, la hipotonía puede ser debida a trastornos del sistema nervioso periférico, es decir, a una enfermedad neuromuscular(4,6).

Se debe hacer un enfoque sistemático frente al niño hipotónico, facilitando así su abordaje diagnóstico. Es necesario precisar los signos y síntomas que acompañan a la hipotonía, con el fin de localizar la lesión o la disfunción neurológica. Una vez se define la localización anatómica y funcional, se plantea la estrategia de estudio para encontrar una causa específica(4).

La primera herramienta es la realización de una historia clínica completa, en la que se incluya historia familiar, con

especial énfasis en consanguinidad, hermanos u otros familiares afectados, presencia de hiperlaxitud articular o contracturas. Se debe hacer una búsqueda dirigida para descartar antecedentes de distrofia miotónica, miastenia gravis u otras enfermedades neuromusculares o genéticas en la familia. En la historia prenatal y de embarazo, se debe documentar la exposición a teratógenos (alcohol, drogas, fármacos), historia de alteración neuromuscular o diabetes en la madre; infecciones (*rubéola, virus coxsackie*), alteración de la movilidad fetal in útero; oligoamnios o polihidramnios; restricción de crecimiento intrauterino, amenaza de aborto, alteraciones anatómicas del útero; trauma, hemorragia o intentos de aborto provocado. No se debe olvidar la historia periparto, donde se debe indagar acerca de distocias de posición, características del trabajo de parto, parto múltiple o trauma obstétrico(4,7).

La segunda herramienta es el examen físico, incluyendo un buen examen neurológico. Como siempre, debe iniciarse con la inspección. La hipotonía en el recién nacido y el lactante se manifiesta por posturas inusuales (en rana), disminución de la resistencia a la movilización pasiva, aumento del rango articular y, disminución de movimientos espontáneos. Para una adecuada evaluación del tono es importante que la cabeza del niño esté centrada, manteniéndose en la línea media al comparar el tono entre extremidades derechas e izquierdas, pues el reflejo tónico cervical aumenta el tono de las extremidades hacia las cuales se gira la cabeza. No se debe olvidar que la evaluación debe hacerse según la edad gestacional corregida, por los cambios en el tono que se dan en el recién nacido de acuerdo con el nivel de desarrollo de su sistema nervioso central(4,5,8).

Existen diferentes maniobras para evaluar el tono de neonatos y lactantes, siendo las más útiles, la tracción de extremidades superiores, en la que se hace evidente la falta de control cefálico, determinando en una extensión completa del cuello hacia dorsal; la suspensión ventral, en la cual el niño adopta postura de U invertida en la presencia de enfermedades neuromusculares, producto de la debilidad, mientras que cuando la causa es una disfunción del sistema nervioso central, se aprecia un mejor control en esta posición (si se compara con la tracción en supino), ya que prima el tono extensor que puede incluso llegar al opistótonos.

Ocasionalmente pueden observarse posturas distónicas con hiperextensión y torsión de extremidades. En la suspensión vertical, el niño hipotónico se desliza entre las manos del examinador, por el compromiso del tono de la cintura escapular. La hiperextensión o aducción de extremidades inferiores (postura en tijeras) durante esta maniobra, sugiere compromiso del SNC (ver figura 1)(4).

Figura 1. Maniobra de suspensión ventral, signo de U invertida.



A. Maniobra de tracción de extremidades.
B. Maniobra de suspensión ventral en lactante, donde puede apreciarse el signo de la "U" invertida.

Fuente: tomado de Suarez B, Araya G. Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia. Rev Med Clin Condes. 2018;29(5):502-11.

Desde el punto de vista motor, además del tono, se deben evaluar la posición en reposo, la movilidad articular, los movimientos espontáneos y contra gravedad y, el patrón de compromiso de fuerza con debilidad de predominio distal o proximal, asociado a la hipotrofia muscular generalizada, localizada o asimetrías en trefismo de extremidades; los cuales orientan a la localización de la lesión o a algunos cuadros específicos. Los reflejos osteotendinosos deben evaluarse asegurándose de percudir tendones en la posición adecuada. Los reflejos plantares, pueden ser extensores o flexores en el recién nacido y en el lactante menor, pero la asimetría siempre es patológica. Los reflejos cutaneoabdominales están usualmente abolidos en hipotonías centrales con compromiso del tracto corticoespinal(2,4).

En el estado mental, se debe evaluar nivel de alerta, reactividad, patrones de sueño y de alimentación, irritabilidad y capacidad de consolarse. El compromiso de consciencia orienta fuertemente a causas centrales. Los pares craneanos deben ser evaluados también con especial énfasis en el fondo de ojo (buscando alteraciones sugerentes de malformaciones o infecciones congénitas) y en la movilidad facial. Las alteraciones en movimientos faciales y musculatura bulbar en reposo durante el llanto orientan hacia la presencia de debilidad de la cara, frecuente en la distrofia miotónica y en la miopatía nemalínica. La musculatura bulbar se evalúa mediante la observación de la elevación del velo del paladar, el reflejo faríngeo, la fonación (durante el llanto) y la deglución. Los reflejos oculocefálicos son útiles como parte de la evaluación del recién nacido o del lactante con compromiso de la consciencia, debiendo diferenciarse de la oftalmoplejía, presente en algunas enfermedades musculares como el botulismo infantil o la miopatía miotubular. Los reflejos corneales deben buscarse en todos los pacientes con compromiso de consciencia y, el reflejo maseterino es importante por su capacidad de localizar la lesión, dado que la exaltación de este reflejo

permite ubicar la lesión a nivel del tronco encefálico (núcleo del V par), donde se integra^(3,7).

El examen sensitivo es una pieza clave en lesiones medulares y, se evalúa mediante la observación de cambios sutiles en mímica facial o en la frecuencia cardiaca al aplicar estímulos táctiles o vibratorios en distintos segmentos. Además, se debe evaluar el compromiso esfinteriano, buscando globo vesical y presencia de reflejo anal, encontrándose alterado también en caso de lesión medular⁽⁶⁾.

La función cerebelosa es difícil de examinar en recién nacidos o lactantes menores, siendo necesario observar si aparece temblor axial o de extremidades en el curso de cambios de posición y finalmente, los signos meníngeos, aunque rara vez estén presentes en recién nacidos con procesos inflamatorios o infecciosos meníngeos, son parte del examen neurológico de rutina^(1,3,7).

La tabla 2, resume las características clínicas del paciente con hipotonía, de acuerdo con la localización anatómica de la lesión y los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta.

Tabla 2. Características del paciente hipotónico según localización anatómica de la lesión

Localización anatómica	Características clínicas	Diagnósticos diferenciales
Central	Hipotonía central ROT normales o exaltados Reflejos neonatales conservados	Malformación cerebral Asfisia perinatal Cromosomopatía Errores innatos del metabolismo
Cuerno anterior	Debilidad generalizada ROT ausentes	Atrofia muscular espinal
Nervio	Debilidad muscular distal Hipotrofia o atrofia ROT disminuidos	Neuropatía periférica

Localización anatómica	Características clínicas	Diagnósticos diferenciales
Unión neuromuscular	Compromiso de músculos faciales con o sin debilidad generalizada	Miastenia gravis Botulismo
Músculo	Debilidad Reflejos osteotendinosos disminuidos Fasciculaciones Contracturas articulares	Distrofia muscular congénita Distrofia miotónica congénita Miopatías congénitas y metabólicas

Fuente: elaboración propia.

Hay que tener en cuenta que existen causas no neurológicas de hipotonía y cualquier enfermedad que cause compromiso sistémico, como por ejemplo la sepsis, podría manifestarse de esta forma.

Hipotonía de origen central

Los pacientes con hipotonía central, con excepción de aquellos con lesiones medulares, presentan un mayor grado de hipotonía que de debilidad, es decir, se presentan con pasividad y escasez de movimientos, pero logran vencer gravedad y moverse espontáneamente frente a estímulos táctiles. Generalmente se presentan en el contexto de un retraso global del neurodesarrollo y usualmente conservan reflejos de moro, de prensión palmar y plantar(2,4,8).

La causa más frecuente de hipotonía durante el período neonatal es la encefalopatía hipóxico-isquémica, representando hasta el 50% de las causas de hipotonía de origen central. Esta se diagnostica con base en la historia clínica, antecedente de asfixia perinatal o noxas importantes durante este período y, se evidencia en las neuroimágenes como una pérdida de la diferenciación entre la sustancia gris y la blanca, pudiéndose encontrar, además, necrosis cortical o hiperintensidad de los ganglios basales y del tálamo. Estos hallazgos son evidentes en la tomografía en los casos más graves, pero en general, se prefiere la resonancia magnética por su mejor sensibilidad(4,7,8)

Los síndromes genéticos son los causantes de aproximadamente el 15% de los casos de hipotonía de origen central. El síndrome de Prader-Willi es una enfermedad genética causada por deleción de un segmento del cromosoma 15 paterno o su ausencia completa. Estos pacientes tienen bajo peso al nacer y, se caracterizan por hipotonía marcada con hipoactividad y pocos movimientos espontáneos, además de dificultades con la succión y la deglución en el período neonatal, por lo que suelen confundirse con hipotonía de origen neuromuscular. Es orientadora la presencia de dismorfias menores, como las manos y pies pequeños, las facies redondeadas y los ojos almendrados, con piel clara, los cuales apoyan el diagnóstico clínico de este síndrome. Hacia los 18 meses desarrollan un apetito voraz que los lleva a presentar obesidad de inicio temprano con retardo en la talla. Esta cromosomopatía puede cursar con deficiencia en la producción de hormonas, obesidad mórbida, diabetes mellitus, alto umbral del dolor y alteraciones del sueño (principalmente síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) e hipersomnía primaria), sugestivas de alteración del ciclo sueño vigilia(1,4).

Otra causa de hipotonía de origen central son los trastornos del desarrollo cerebral, siendo responsables del 12% de los síndromes hipotónicos centrales, aproximadamente. Se acompañan de hiperreflexia, Babinski positivo y, se encuentran asociados a otras manifestaciones como epilepsia, retraso global del neurodesarrollo y compromiso de funciones superiores (contacto, atención, desarrollo psicosocial, lenguaje)(3,4).

Los síndromes hipotónicos de origen cerebeloso se caracterizan por inestabilidad del tronco, temblor o disimetría y reflejos pendulares. En ellos, es orientadora la discordancia en la evolución de patrones motores, es decir, son pacien-

tes que habitualmente logran el gateo en edad normal pero posteriormente se retrasan en la adquisición de la marcha independiente, mientras que los pacientes con debilidad se retrasan en todos los hitos⁽⁴⁾.

Tabla 2. Características del paciente hipotónico según localización anatómica de la lesión

Localización anatómica	Características clínicas Diagnósticos diferenciales
Trisomía 21	Perifacial plano, fisuras palpebrales oblicuas, pliegue palmar transversal, clinodactilia del quinto dedo, cardiopatía congénita.
Síndrome Prader-Willi	Retraso global del desarrollo, características faciales distintivas (estrechamiento bitemporal, ojos almendrados, estrabismo, labio superior delgado), baja estatura, hipoplasia genital, retraso crecimiento en periodo lactante, luego en infancia hiperfagia y obesidad.
Síndrome de Williams	Rasgos faciales distintivos como hipertelorismo, filtrum largo, boca ancha, micrognatia, estenosis aórtica.
Acondroplasia	Prominencia frontal, acortamiento rizomiélico.
Trisomía 18	Restricción del crecimiento intrauterino, occipucio prominente y estrechamiento bitemporal, paladar ojival, micrognatia, uñas hipoplásicas, pie de balancín.
Trisomía 13	Talla baja, holoprosencefalia, labio leporino/ paladar hendido, anomalías congénitas múltiples.
Síndrome de Angelman	Retraso global de desarrollo, microcefalia adquirida, convulsiones, prognatismo, hipopigmentación cutánea.
Espectro MECP2	Microcefalia adquirida, convulsiones, estereotipias, regresión del desarrollo, predominio femenino.
Enfermedades peroxisomales	Disfunción hepática, convulsiones, cataratas, atrofia retiniana, pérdida de la audición, condrodysplasia punctata, fontanela anterior amplia, perfil facial plano.

Fuente: tomado de Suarez B, Araya G. Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia. Rev Med Clin Condes. 2018;29(5):502-11.

Hipotonía de origen periférico

Los síndromes hipotónicos de origen periférico se caracterizan por presentar hipotonía asociada a debilidad o contracturas. La ausencia o reducción significativa de los movimientos antigravitatorios es un indicador con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad neuromuscular. Además, algunas miopatías congénitas se asocian a debilidad facial con dismorfias (facies alargadas, paladar ojival, dolicocefalia), a ptosis y oftalmoplejía. Cuando se presentan fasciculaciones, estas sugieren compromiso de la neurona motora del asta anterior, alusivo a la atrofia muscular espinal (AME). Las contracturas, en especial la artrogriposis, indican hipocinesia de inicio temprano, hallazgo que puede estar relacionado con algunas miopatías o neuropatías específicas. La luxación congénita de cadera, especialmente si es recidivante, el pie cavo y la escoliosis progresiva también deben hacer sospechar enfermedad neuromuscular(4,5).

Algunos pacientes con enfermedad neuromuscular pueden presentar insuficiencia respiratoria por debilidad de músculos intercostales, sin compromiso del diafragma (respiración paradójica, tos débil), o alteración en la succión o deglución, secundarias a debilidad en la musculatura facial y bulbar, por lo cual, pueden tener dificultad para el control de secreciones. Aunque la debilidad bulbar y el compromiso respiratorio pueden presentarse en pacientes con hipotonía central, la presencia de compromiso grave y persistente (mayor a cinco días) hace necesario descartar una enfermedad neuromuscular de base(4,5)

Las causas de hipotonía de origen periférico se dividen por la localización anatómica del compromiso y, las más frecuentes son la atrofia muscular espinal, la distrofia miotónica y las miopatías congénitas. En la **tabla 4**, se resumen las características clínicas de las distintas enfermedades causantes del síndrome hipotónico periférico de acuerdo con la localización de la lesión(2,3,4).

Tabla 4. Características clínicas principales de las causas más comunes del síndrome hipotónico periférico

Localización	Diagnóstico	Características
Neurona motora		
Atrofia espinal	Atrofia muscular espinal.	Hipotonía periférica con debilidad proximal, ausencia ROT, fasciculaciones linguales e indemnidad cognitiva.
Nervio periférico		
Polineuropatías	Polineuropatías hereditarias sensitivas y motoras o Espectro Charcot- Marie-Tooth.	Hipotonía periférica con debilidad distal, atrofia, pérdida de sensibilidad y disminución de los reflejos osteotendinosos.

Localización	Diagnóstico	Características
Union neuromuscular		
Síndromes miasténicos	Síndromes miasténicos congénitos.	Debilidad periférica, llanto y succión débil, ptosis, debilidad facial y artrogriposis.
Músculo		
Miopatías congénitas	Miopatía centronuclear.	Hipotonía periférica de leve a severa, insuficiencia respiratoria cuando es severa, macrocefalia y aracnodactilia.
	Miopatía nemalínica.	Hipotonía periférica, debilidad facial, escoliosis y contractura articular.
	Miopatía central.	Hipotonía periférica, displasia de caderas, escoliosis, susceptibilidad a hipertermia maligna.
Distrofia muscular congénita	Distrofia muscular relacionadas a colágeno VI: Ullrich o Bethlem.	Hipotonía, contracturas en articulaciones proximales, queloides, hiperlaxitud, tortícolis, cifoescoliosis.
	Distrofia muscular con espina rígida (SEPN1).	Hipotonía periférica, debilidad facial, escoliosis y contractura articular.
	Distrofia muscular con espina rígida (SEPN1).	Hipotonía axial, rigidez espinal progresiva y escoliosis.
	Distrofia relacionada a -Distroglucano.	Hipotonía mixta, elevación de CK, anomalías oculares, trastornos de la migración neuronal, hipoplasia tronco cerebral, quistes cerebelosos.
	Distrofia relacionada a RYR-1.	Hipotonía axial, rigidez espinal progresiva y escoliosis.
	Distrofia relacionada a Lamina A/C.	<i>Dropped head syndrome</i> , compromiso escapulooperoneo, pérdida temprana o ausencia de deambulación.

Localización	Diagnóstico	Características
Distrofia miotónica.	Distrofia miotónica congénita.	Hipotonía periférica, diplejía facial, llanto y succión débil, retraso del desarrollo psicomotor, historia familiar materna de debilidad facial, miotonía, contracturas, diabetes tipo 2 y cataratas.

Fuente: tomado de Suarez B, Araya G. Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia. Rev Med Clin Condes. 2018;29(5):502-11.

Diagnóstico

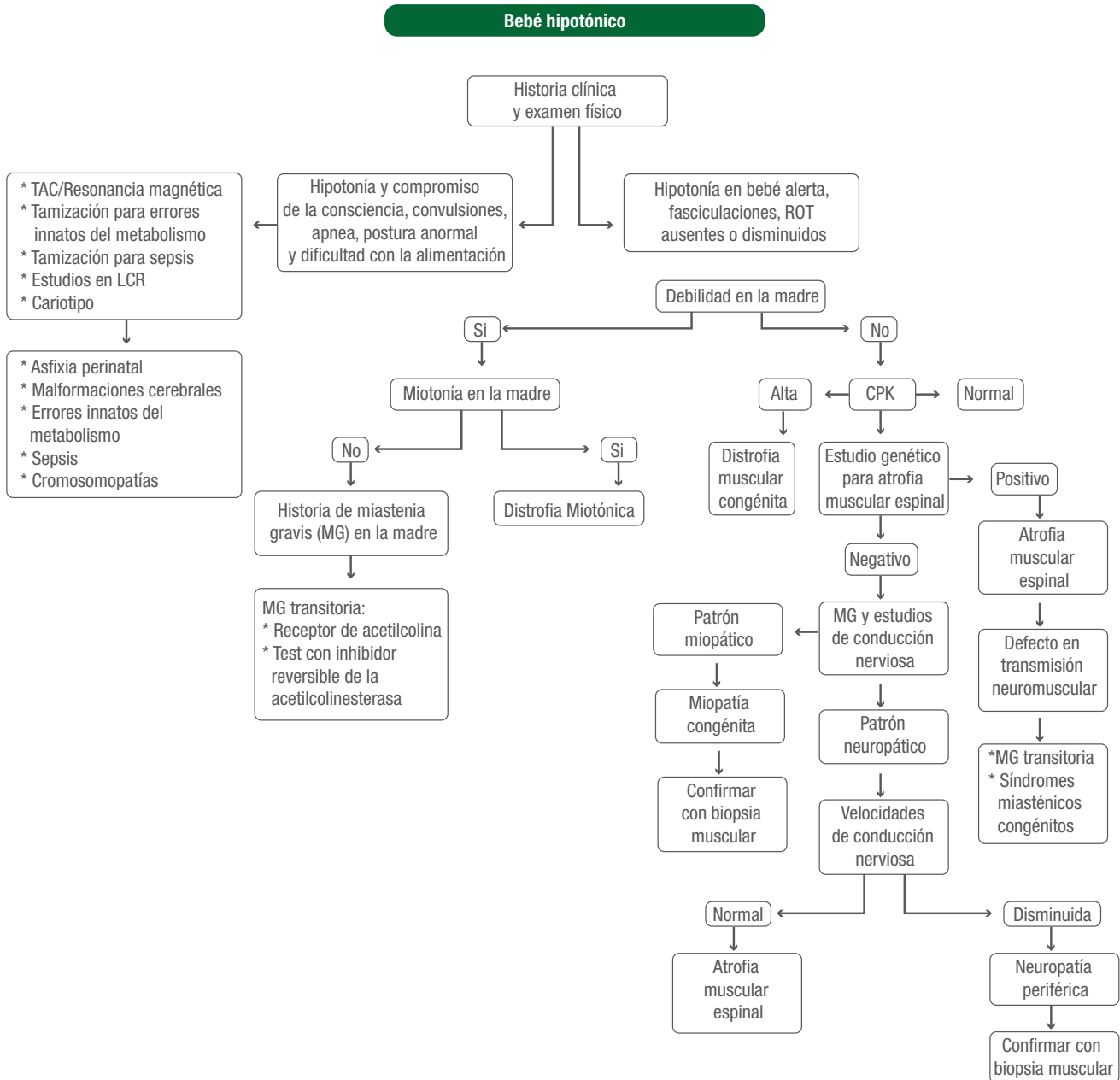
Existen múltiples enfoques para la aproximación inicial al neonato o lactante hipotónicos. Para facilitar este ejercicio, es importante definir si se trata de un síndrome hipotónico central, periférico o mixto y, para esto se debe contar con una historia clínica exhaustiva y un excelente examen físico(4,7).

En los casos de hipotonía de origen central se debe identificar si la causa es potencialmente fatal o es una causa tratable, como sepsis, errores innatos del metabolismo o crisis epilépticas y, posteriormente considerar otras etiologías. En algunas ocasiones el diagnóstico clínico será evidente, como en el síndrome de Down, mientras que en otras será necesario el uso de ayudas diagnósticas. En estos casos es de elección la realización de neuroimágenes, preferiblemente la resonancia magnética cerebral; con el fin de descartar alteraciones estructurales del sistema nervioso central, o identificar cicatrices de asfisia perinatal, entre otras. Se requiere evaluación por genetista para solicitar los estudios genéticos necesarios para definir o descartar algún síndrome genético reconocible como la causa de la hipotonía. Se prefieren entonces, los estudios

dirigidos con secuenciación de última generación, una vez se hayan utilizado los métodos diagnósticos genéticos tradicionales como el cariotipo. Adicionalmente, se deben buscar otras malformaciones asociadas con el uso de la ecocardiografía, la ecografía abdominal, y los exámenes visuales y auditivos(1,4).

Cuando se sospecha un síndrome hipotónico periférico, los estudios de elección iniciales son los niveles de creatininkinasa total (CK) y la electromiografía. Según la sospecha diagnóstica se continuarán los estudios con la biopsia muscular o los estudios genéticos (por ejemplo SMN1 ante la sospecha de atrofia muscular espinal). La CK total elevada orienta a causa periférica, sin embargo, es difícil su interpretación en los neonatos tempranos porque presentan elevación transitoria después del parto. Los niveles normales no descartan el compromiso periférico y, los estudios electrofisiológicos son de gran utilidad para diagnosticar neuropatías periféricas, distrofia miotónica y síndromes miasténicos congénitos, mientras la biopsia muscular es de mayor utilidad en las miopatías congénitas y las distrofias musculares, donde debe ser asociada con estudios genéticos específicos y resonancia muscular(1,4).

Figura 2. Algoritmo para enfoque diagnóstico del niño con hipotonía.



Fuente: tomado de Ahmed MI, Iqbal M, Hussain N. A structured approach to the assessment of a floppy infant. J Pediatr Neurosci. 2016;11(1):2-6.

Conclusiones

La hipotonía es un signo frecuente de disfunción neurológica en los neonatos y lactantes, puede tener múltiples causas; desde enfermedades sistémicas que no afectan específicamente el sistema nervioso, hasta malformaciones o disfunción cerebral. El enfoque se debe basar en una historia clínica completa y un adecuado examen físico, distinguiendo entre hipotonía de origen central y periférico, con el fin de elegir adecuadamente las ayudas

diagnósticas a solicitar. Inicialmente deben descartarse las causas potencialmente fatales y, aquellas con tratamiento efectivo. En el caso de hipotonía central es de elección la resonancia magnética, mientras que en la hipotonía periférica se prefiere iniciar con determinación de niveles de CK y estudios electromiográficos. En casos específicos se deben solicitar estudios genéticos y, siempre el tratamiento dependerá del diagnóstico específico, siendo de suma importancia el inicio temprano de la terapia física para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Ahmed MI, Iqbal M, Hussain N. A structured approach to the assessment of a floppy infant. *J Pediatr Neurosci*. 2016;11(1):2-6.
2. Igarashi M. Floppy infant syndrome. *J Clin Neuromusc Dis*. 2004;6:69-90.
3. Kleinsteuber K, Avaria MA, Pinto AT. Enfoque clínico del recién nacido y lactante hipotónico. *Rev Ped Elec*. 2014;11(3):39-51.
4. Suarez B, Araya G. Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia. *Rev Med Clin Condes*. 2018;29(5):502-11.
5. Prat JM. Enfoque diagnóstico del niño hipotónico. España: Asociación Española de Pediatría; 2008.
6. Sparks SE. Neonatal hypotonia. *Clin Perinatol*. 2015;42(2):363-71.
7. Nimmo GAM, Cohn RD. The floppy infant. En: Swaiman's pediatric neurology. 6a. ed 6. Elsevier; 2017. p. 1051-1056.
8. Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15(1):10-20.

Problemas con la alimentación infantil: *el niño que no come*

María Alejandra Ramírez García

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesora:

Ana Cristina Gómez

Pediatra Nutrióloga, Universidad de Antioquia

Introducción

Las dificultades con la alimentación en los niños sanos, suele ser una fuente temporal de preocupación durante los años de desarrollo del niño, siendo un motivo de consulta cada vez más frecuente en la práctica pediátrica. Si bien la mayoría de las veces no se deben a una causa orgánica, pueden ocasionar gran ansiedad a los padres y, generarles sentimientos de culpa y frustración en cuanto a la crianza de sus hijos.

La prevalencia de dichos problemas aumenta cada vez más y, ha sido documentada en diversos estudios, con una amplia extensión en el contexto mundial, por lo que se podría decir que constituye una característica habitual en los niños menores de dos años.

En el siguiente capítulo se hará referencia a los problemas relacionados con la alimentación de los niños, conocidos como anorexia infantil, trastornos alimentarios o del apetito, los cuales, a pesar de su alta frecuencia, tienen un curso benigno sin trascendencia nutricional y, usualmente resuelven de forma espontánea o con intervención mínima por parte del personal de salud.

Problemas alimentarios en niños sanos

Las dificultades con la alimentación en niños sanos se presentan de forma frecuente en la primera infancia⁽¹⁾, sin que exista una definición única ni ampliamente aceptada para ellas; sin embargo, la mayoría de las definiciones incluyen la presencia de alguna de las siguientes conductas no excluyentes: ingesta limitada de alimentos, selectividad de los alimentos por tipo, comportamientos disruptivos a la hora de comer y, duración excesiva de las comidas. Generalmente, no desencadenan deficiencias nutricionales significativas, a menos que el problema se deje sin atender durante un período significativo de tiempo o, que la selectividad de los alimentos sea de tal gravedad que el niño no reciba todos los nutrientes necesarios de su dieta, comprometiendo el crecimiento físico y el desarrollo⁽²⁾.

Es importante aclarar que las dificultades con la alimentación no corresponden al trastorno evitativo o restrictivo de la ingesta alimentaria contemplado en el DSM V (previamente conocido como trastorno de alimentación selectiva) ya que este tiene unos criterios específicos que incluyen la presencia de deficiencia nutricional como resultado de una ingesta inadecuada de alimentos, falta de aumento de peso en los

niños, disminución de la función psicológica y dependencia de los suplementos para mantener una nutrición adecuada, pues se ha relacionado además, con menor ingesta de frutas, verduras, granos enteros y fibra^{1 (3)}.

Epidemiología

La prevalencia no está bien establecida mundialmente y, para Colombia no se encuentran datos sobre la epidemiología de estos problemas. Sin embargo, de acuerdo con diferentes estudios, existe una amplia prevalencia que va del 6 al 50%, lo que refleja las diferencias en los diseños de los estudios, las variaciones en las definiciones, las herramientas utilizadas para la evaluación y, probablemente también intervengan los factores sociales o culturales⁽¹⁾. Se trata de una condición que ocurre con mayor frecuencia en lactantes menores, posiblemente por coincidir con el inicio y, el establecimiento de la alimentación complementaria⁽²⁾, que parece afectar a las niñas y niños por igual. La presencia de hermanos y, una mayor edad materna parecen ser factores protectores contra su desarrollo⁽³⁾.

Adicionalmente, se han encontrado cambios en la prevalencia en relación con la edad del niño, como se documentó en el *estudio longitudinal Avon de padres e hijos* en el Reino Unido (ALSPAC, por sus siglas en inglés). La prevalencia fue del 10% a los 24 meses, alcanzando un máximo del 15% hacia los 38 meses, para disminuir luego al 14% a los 54 meses y, 12% a los 65 meses⁽³⁾. La edad máxima reportada por algunos estudios oscila entre los 3 y los 6 años, aproximadamente⁽¹⁾.

Fisiología y aprendizaje alimentario

La función primitiva de la alimentación fue la nutrición, considerada como una actividad espontánea en el reino animal al cual pertenece el hombre, siendo esta modificada por la cultura alimentaria, la culinaria y la gastronómica de cada país, condicionando la selección de los alimentos y sus aspectos simbólicos y sociales. La urbanización y la expansión

de los medios de comunicación favorecen los hábitos alimentarios repetitivos y poco variados, llevando así a desequilibrios nutricionales^(4,5).

La alimentación es un proceso complejo que requiere la integración de diferentes órganos y sistemas como; el sistema nervioso central y autónomo, el gastrointestinal y el respiratorio, al igual que el soporte de las estructuras craneofaciales, orofaríngeas y el sistema músculo esquelético. Esta interacción coordinada requiere de la adquisición y la maduración de habilidades apropiadas para el grado de desarrollo del niño, las cuales se deben comprender y respetar⁽⁶⁾.

Los elementos y las habilidades para la alimentación se van adquiriendo desde la etapa perinatal. El feto deglute una cantidad específica de líquido amniótico diariamente, entrando en contacto con trazas de olores y sabores de los alimentos ingeridos por la madre, lo que posteriormente facilitará en el lactante, la aceptación de nuevos alimentos⁽⁵⁾.

Durante las primeras semanas de vida, la alimentación del lactante se caracteriza por un patrón rítmico, alimentándose cada 2 a 3 horas. Esta actividad a demanda permite la asociación entre el inicio de la toma, con la sensación de hambre y su fin con la saciedad. En esta etapa, a través de la leche materna, el niño experimenta los sabores de los alimentos que la madre consume y, esto influirá en las preferencias del niño a futuro, ya que durante los primeros meses por instinto genético muestra una fuerte aceptación por los sabores dulces y, es a partir del cuarto mes cuando inicia las preferencias también por los sabores salados^(5,7).

Con el inicio de la alimentación complementaria, el niño deberá aprender a aceptar los nuevos alimentos que se le ofrecen. Los niños alimentados con lactancia materna se adaptan más fácilmente a la diversidad de alimentos, no siendo así en los niños alimentados con fórmulas infantiles⁽⁷⁾. Adicionalmente durante este periodo, el niño experimentará una fase de separación que le genera incomodidad, puesto que ahora tiene que esperar el proceso de preparación de los alimentos. Esta es una fase de transición que requiere de tiempo y, de un adecuado acompañamiento

de los padres y cuidadores para garantizar que la hora de comer siga siendo una actividad agradable para los niños⁽⁵⁾.

Durante la introducción de la alimentación complementaria, aparece la neofobia, término que hace referencia a la resistencia a consumir alimentos que no le son familiares. Este escenario puede superarse con la exposición repetida a los alimentos, llevando a una aceptación progresiva de los mismos, aunque en ocasiones puede tardar algún tiempo, precisando un contacto de hasta 25 veces el mismo alimento, por lo cual, los padres deben tener paciencia para evitar una alimentación forzada⁽⁷⁾.

Desde los cinco meses, cuando el niño empieza a coger el biberón, va adquiriendo habilidades que hay que incentivar, de tal manera que hacia los 24 a 36 meses gane la destreza para comer de forma independiente la mayoría de los alimentos. Darle independencia en la alimentación, le permite al niño desarrollar su capacidad de ajuste sobre el aporte alimentario en función del contenido energético de los alimentos que se le ofrecen, esta capacidad de regulación se pierde cuando entra el control parental. Los padres son los responsables de ofrecer una variedad de alimentos sanos, mientras que es el niño quien decide la cantidad que puede consumir. Es importante mencionar, que hacia los 15 meses se inicia una etapa de *inapetencia fisiológica* que coincide con un crecimiento lento, el cual se extiende durante la etapa preescolar⁽⁷⁾.

No se debe olvidar que el proceso de la alimentación está cuantiosamente influenciado por condiciones sociales y culturales, pero cuando estas chocan con el carácter del niño, aparecerán dificultades en su alimentación, por esto es importante que los padres reconozcan el carácter de sus hijos, su nivel de desarrollo y sus preferencias, lo que permite reforzar la relación de padres e hijos y, propiciar de las comidas un ambiente agradable para ambos⁽⁷⁾.

Etiología

El desarrollo de las dificultades con la alimentación en niños por lo demás sanos es un proceso multicausal en el que

intervienen factores psicológicos y psicosociales⁽⁷⁾ y, puede verse afectado por circunstancias como la presión para comer, las características de la personalidad y las prácticas parentales o estilos de alimentación, incluido el control parental y las influencias sociales, así como factores específicos; como la ausencia de lactancia materna exclusiva, el inicio de la alimentación complementaria antes de los seis meses y, la introducción tardía de alimentos masticables⁽³⁾.

Al aceptar que la mayor prevalencia de las alteraciones en la alimentación ocurre alrededor de los tres años y, teniendo en cuenta las etapas en el proceso de aprendizaje de la alimentación, es posible identificar factores predictores durante tres fases distintas: antes y durante el embarazo, durante la alimentación temprana (primer año de vida, reflejando las prácticas de alimentación temprana) y, en el segundo año de vida (reflejando los estilos de alimentación de los padres en respuesta al aumento de la autonomía infantil). De igual forma, estos factores predictores se pueden clasificar como factores relacionados con el niño, el padre o cuidador y, la interacción niño y padres. Sin embargo, estos no actúan de forma aislada, sino que interactúan entre sí⁽¹⁾.

En el estudio ALSPAC se identificaron factores predictores fijos, los cuales se asociaron con una mayor edad materna; la presencia de tabaquismo materno, la clase social alta materna, el menor índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo, un mayor nivel educativo materno, menor paridad y un peso al nacer más bajo⁽³⁾. Varios estudios han investigado la similitud familiar para la neofobia de los alimentos (en lugar de la alimentación delictiva per se) y, encontraron una similitud de baja a moderada, lo que sugiere un grado moderado de heredabilidad⁽¹⁾. En algunos estudios se ha demostrado que la duración reducida de la lactancia materna y, la introducción tardía de la alimentación complementaria predice una alimentación selectiva más tardía⁽⁸⁾.

Consecuencias

Los niños con dificultades para la alimentación generan preocupación de forma transitoria la mayoría de las veces, debido a la ansiedad de los padres ante la percepción de

la poca ingesta de sus hijos, pero en algunos casos el problema se vuelve crónico y, se convierte en una inapropiada alimentación de forma prolongada, de tal forma que puede ocasionar problemas menores(4).

La principal consecuencia de los problemas con la alimentación en los niños es el efecto que tiene en la ingesta dietética y, este es un mediador potencial para los resultados adversos en la salud y el desarrollo. En general, los estudios realizados plantean la posibilidad de que la variedad dietética esté restringida en estos niños, en particular con respecto a la ingesta de frutas y verduras, además que la ingesta de nutrientes específicos pueda verse comprometida(1). En diversos estudios se ha encontrado que estos niños ingieren una menor cantidad que la recomendada para todos los grupos de alimentos (incluidos vegetales, productos lácteos, carnes y frutas), pero especialmente dulces y grasas(1). En cuanto a la cantidad de nutrientes ingeridos, algunos estudios no han encontrado diferencia significativa en la ingesta de proteínas, grasas o carbohidratos como porcentaje energético, comparado con los niños que llevaban una alimentación sin problemas, sin embargo, se documentó un consumo inferior al recomendado de nutrientes como zinc, hierro, calcio, vitamina D y vitamina E(1).

Por otro lado, una consecuencia constante es el estrés familiar que genera ansiedad y sentimiento de culpa en los padres, que puede ocasionar alteración en la dinámica familiar, incluyendo discusiones entre los padres y otros miembros de la familia e incluso desencadenar conflictos de pareja.

Diagnóstico

Si bien es cierto que la mayoría de los trastornos alimentarios en la infancia no corresponden a una causa orgánica, estas deben ser tenidas en cuenta como primera opción por su impacto en el crecimiento pondoestatural y el desarrollo del niño.

La evaluación inicial de estos pacientes debe incluir una anamnesis completa que permita identificar antecedentes

relevantes y, una encuesta alimentaria de mínimo 24 horas que permita reconocer los hábitos de alimentación, al igual que el entorno en el cual se desarrolla el proceso de la misma(4).

También se debe realizar una evaluación física que incluya características antropométricas como son la medición de la talla, el peso y el perímetro cefálico, además de hacer un seguimiento en el tiempo con las tablas adecuadas para mirar su comportamiento. Una historia clínica detallada y un examen físico exhaustivo permiten definir la posibilidad de una causa orgánica, cuando esta sea una opción diagnóstica probable y, los signos y síntomas asociados orienten las pruebas diagnósticas que se deben solicitar en caso de ser necesarias, así como los tratamientos a instaurar(4).

Una vez descartada una causa orgánica del problema, se debe pensar en las dificultades para la alimentación. Para evaluar la presencia de estas alteraciones se han diseñado diversas herramientas, pues existe un gran número de términos con los cuales pueden ser reconocidos, dichas herramientas van desde preguntas de un solo elemento hasta cuestionarios para los padres y cuidadores, con múltiples elementos que evalúan diferentes aspectos del comportamiento alimentario de los niños, algunos de los cuales han sido validados, dentro de ellos se encuentran en sus nombres en inglés: *the Children's Eating Behavior Questionnaire*, *the Child Feeding Questionnaire*, *the Lifestyle Behaviour Questionnaire*, *the Stanford Feeding Questionnaire* and *the Preschooler Feeding Questionnaire*(1).

Intervenciones

Muchos niños durante la primera infancia experimentan dificultades con la alimentación y, puede ser difícil para el médico identificar cuando es necesario realizar una intervención.

Se ha sugerido que esta decisión debe tomarse teniendo en cuenta si el comportamiento alimentario del niño genera un problema para su salud, el desarrollo, la educación, el bienestar psicológico y la socialización. Si se identifica

una causa orgánica, la intervención debe ser integral con la participación de un nutricionista y un psicólogo. También es importante identificar a los comedores selectivos persistentes, que pueden necesitar vigilancia del crecimiento y el desarrollo, además de asesoramiento en este proceso⁽¹⁾.

Primero se debe informar y educar a los padres sobre las características de los problemas con la alimentación, haciendo énfasis en que se trata de una etapa común del desarrollo y que es poco probable que cause un daño permanente en el desarrollo a largo plazo del niño.

Se ha considerado como objetivo del tratamiento, la reeducación alimentaria de la familia, con el fin de que puedan sin excesiva ansiedad, lograr la confección de una dieta y preparación de alimentos para establecer normas en la conducta alimentaria.

La reestructuración de la dieta inadecuada se debe hacer con recomendaciones teniendo en cuenta los hábitos dietéticos de la población y de la familia, así como los gustos del niño. Es importante informar las características de una dieta equilibrada y, ofrecerles ideas y trucos para que preparen platos atractivos para el niño.

En cuanto a la normatividad a la hora de comer, *Levene* y *Williams* han establecido estrategias detalladas para los padres y cuidadores e incluyen información sobre el tamaño de las porciones de muestra para niños en edad preescolar, un plan de ejemplo para la exposición graduada a los alimentos y una lista de recursos para padres y profesionales de la salud⁽⁹⁾.

Los elementos clave para la reorientación en la educación y la relación padres e hijos se describen en la **tabla 1**.

Tabla 1. Recomendaciones sobre el manejo del comportamiento y establecimiento de normas de conducta alimentaria

Tener expectativas realistas sobre el tamaño de las porciones de los niños.

La exposición a alimentos desconocidos debe ser gradual y repetida (pueden ser necesarias 10 a 15 experiencias positivas).

No se deben usar actitudes negativas para que el niño coma: ni la fuerza, ni el castigo, ni el soborno, ni la persuasión.

Evitar el uso de distractores para alimentar al niño, incluido juegos o el uso del televisor o celular.

Los adultos no deben mostrar ansiedad ante el rechazo por los alimentos y se deben respetar los gustos y desagradados del niño por ciertos alimentos, sin permitirle que sea el niño quien siempre escoja el menú.

Los padres deben ser modelo en el consumo de una alimentación balanceada y en la introducción de alimentos nuevos.

Promover el apetito, limitando el consumo de azúcares y calorías líquidas como la leche, jugos y los refrescos entre las comidas.

Estimular al niño para que practique las habilidades que está aprendiendo y permitirle la alimentación autónoma, dándole un tiempo razonable para que acabe su plato, sin permitir una excesiva prolongación del tiempo de comida.

Promover experiencias sociales agradables con la alimentación, como comidas familiares con todos los miembros de la familia recibiendo el mismo menú, procurando un ambiente relajado, sin prisas y sin monotonía.

Fijar objetivos a largo plazo y ser coherente.

Fuente: modificado de Pérez-García I, Alberola S, Cano A. Rechazo del alimento en el niño pequeño. *An Pediatr Contin.* 2010;8(1):10-6; Levene I, Williams A. Fifteen-minute consultation: The healthy child: "My child is a fussy eater!" *Arch Dis Child Educ Pr Ed.* 2013;103(2):71-7.

Conclusión

Las dificultades con la alimentación en los niños es un problema creciente y, generalmente son los médicos de atención primaria y los pediatras quienes se deben enfrentar ante estas situaciones, por lo que es fundamental aprender a identificarlos, aunque la mayoría de los casos no corresponden a causas orgánicas, estas se deben tener como una opción cuando sea pertinente. Las principales

consecuencias son el estrés experimentado por la familia y la alteración en las relaciones familiares, por lo que el personal de salud debe estar capacitado para brindar a los cuidadores un asesoramiento adecuado. Generalmente, es un problema que se resuelve de forma espontánea en la mayoría de los niños, por lo cual la identificación, el apoyo y el asesoramiento de los padres a una edad temprana en este pequeño grupo de niños, es muy importante para poder evitar resultados más graves.

Referencias bibliográficas

1. Taylor CM, Emmett PM. Picky eating in children: causes and consequences. *Proc Nutr Soc.* 2018;1-9.
2. Bravo P, Hodgson MI. Trastornos alimentarios del lactante y preescolar. *Rev Chil Pediatr.* 2011;82(2):87-92.
3. Taylor CM, Wernimont SM, Northstone K, Emmett PM. Picky/fussy eating in children: Review of definitions, assessment, prevalence and dietary intakes. *Appetite.* 2015;95:349-59.
4. Bras J. Conducta alimentaria: problemas y trastornos. En: *Pediatría en atención primaria.* 3a. ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 479-490.
5. Marquillas JB. El niño mal comedor. *Pediatr Integr.* 2015;19(4):277-88.

6. Goday PS, Huh SY, Silverman A, Lukens CT, Dodrill P, Cohen SS, et al. Pediatric feeding disorder: consensus definition and conceptual framework. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(1):124-9.
7. Pérez-García I, Alberola S, Cano A. Rechazo del alimento en el niño pequeño. *An Pediatr Contin.* 2010;8(1):10-6.
8. Shim JE, Kim J, Mathai RA. Associations of infant feeding practices and picky eating behaviors of preschool children. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(9):1363-8.
9. Levene I, Williams A. Fifteen-minute consultation: The healthy child: "My child is a fussy eater!" *Arch Dis Child Educ Pr Ed.* 2013;103(2):71-7.

Seguimiento del niño con Síndrome Down

Manuela Correa Rodas

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesora:

Myriam Bastidas Acevedo

Pediatra, Universidad de Antioquia

Introducción

El síndrome de Down (SD), descrito por primera vez en 1866 por John Langdon Down, es la alteración cromosómica congénita no letal más común. Afecta a personas de todos los grupos socioeconómicos y raciales, tiene una incidencia en Colombia de 1,7 por 1000 nacidos vivos⁽¹⁾.

Se debe a triplicación del cromosoma 21 (trisomía 21), resultado de una no disyunción meiótica, raras veces, a translocación no equilibrada o a mosaicismo y, su etiología es poco conocida⁽²⁾.

Se caracteriza por múltiples comorbilidades, dos de ellas presentes en todos los sujetos, con mayor o menor compromiso, como son la hipotonía y el déficit cognitivo y otras que, pudieran estar o no presentes, como malformaciones congénitas cardíacas, gastrointestinales, respiratorias, bucofaríngeas, endocrinas, osteomusculares, inmunológicas, entre otras.

El mayor conocimiento de los riesgos y problemas asociados al SD permite conocer qué alteraciones pueden aparecer y, en qué momento de la vida del individuo, siendo posible añadir a las recomendaciones generales de control

de salud para la población infantil en general, un grupo de actividades preventivas y exploraciones que permitan co-regir, aliviar o evitar los problemas de salud de niños con síndrome de Down⁽³⁾.

Información a los padres

Es la primera actividad preventiva en estos niños. No siempre suele detectarse en la etapa neonatal y, cualquier médico puede verse en la necesidad de dar la noticia del diagnóstico. La forma de plantear una noticia inesperada que desestructura el presente de la familia y cambia sus perspectivas de futuro, puede determinar la actitud de los padres. Es recomendable informar conjuntamente a ambos padres y, responder las preguntas que en su momento planteen, mientras sujetan al niño entre sus brazos, de forma clara y comprensible, en un ambiente tranquilo y privado⁽⁴⁻¹²⁾.

Tras esta primera conversación, puede ser útil que los padres reciban información sobre grupos de apoyo, donde otros padres en su misma situación podrán hablarles de forma más directa. Algunas familias tardan en aceptar la noticia y, se debe continuar el apoyo médico y psicológico.

Morbilidades asociadas

El principal factor que influye en la mortalidad de este grupo de niños es la presencia de cardiopatías congénitas, lo que ocurre entre el 40 y el 50% de ellos. Con la corrección quirúrgica de las cardiopatías y la implementación de programas específicos de supervisión de salud han logrado un aumento de la esperanza de vida, según estudios en Australia y Estados Unidos⁽⁵⁾.

Cardiopatías congénitas

Las anomalías cardíacas más frecuentes son los defectos atrioventriculares, con un espectro que va desde la comunicación interauricular tipo ostium primum hasta el canal aurículoventricular completo. Este tipo de anomalía condiciona la existencia de un cortocircuito entre la circulación sistémica y la pulmonar, con aumento del flujo de sangre a través del circuito pulmonar⁽⁶⁾.

Un examen clínico normal no excluye la presencia de cardiopatía. En la etapa neonatal, la mitad de los niños con cardiopatía no presenta síntomas y a las seis semanas, un tercio de los casos continúan sin diagnóstico. También tienen alto riesgo de hipertensión pulmonar, y algunos requerirán corrección tempranamente.

Alteraciones endocrinas

Tienen una mayor incidencia de patologías endocrinológicas que la población general. Además de la tendencia al sobrepeso u obesidad, cuya prevalencia es alta. Las alteraciones tiroideas, especialmente el hipotiroidismo y, en menor medida, la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), constituyen las patologías endocrinológicas más frecuentes^(5,7).

El hipotiroidismo es la alteración tiroidea más prevalente y afecta entre el 10 y 54% de los sujetos. Se diagnostica en la mayoría de los casos como hipotiroidismo subclínico y, es frecuente el hallazgo de una base autoinmune (tiroiditis autoinmune), de hecho, tienen una incidencia de patología

autoinmune hasta cuatro veces superior a la población general que, además, se incrementa con la edad, particularmente por encima de los 25 años. El hipertiroidismo, aunque infrecuente (< 3% de los SD), es más prevalente que en la población general y, habitualmente obedece a una base autoinmune^(5,7).

Se recomienda la determinación de TSH en los controles habituales de salud. En casos de elevaciones aisladas de TSH, se aconseja control anual para confirmar un estado de hipotiroidismo franco, añadiéndose en la evaluación la determinación de T4L. En los controles de salud en edad escolar, si se detecta aumento de la TSH se determinarán los anticuerpos antitiroideos. Por otra parte, no existe evidencia sobre el beneficio del tratamiento hormonal sustitutivo en niños con elevaciones aisladas de la TSH⁽⁷⁾.

Los niños con SD están asociados a incidencias mayores para la presentación de de DM1 hasta cuatro veces más que en la población general, con tendencia a la aparición más temprana de la enfermedad.

Problemas odontológicos

Presentan retraso en la erupción dentaria, tanto temporal como permanente, erupción irregular de dientes y, dientes supernumerarios en el 6% de los casos. La severidad de la enfermedad periodontal aumenta con la edad, pudiendo afectar hasta el 39% de la población adulta. En la población pediátrica con SD, se encuentra inflamación gingival hasta en un 67% de los casos; atribuyéndose a la mala higiene bucal y la alimentación inadecuada, junto a factores locales como la maloclusión, el bruxismo y la malposición dentaria^(4,5).

Hay una tendencia alta a maloclusiones dentarias, debido en parte a la macroglosia y a la hipoplasia del maxilar, siendo frecuente la mordida cruzada (78%) y la mordida abierta. El bruxismo se observa hasta en el 70% de los niños, afectando las superficies triturantes de los dientes. Por todo ello, deben revisarse e indicarse todas las medidas de higiene bucodental tendentes a mejorar la técnica del cepillado; el

uso de pastas fluoradas, el enjuague con flúor, la utilización de la seda dental, el control de la dieta, el manejo de hábitos del tetero y los chupetes. En los casos en los que sea preciso, debe instaurarse el tratamiento con odontopediatría y ortodoncia.

Problemas osteomusculares

La inestabilidad atlantoaxoidea, definida por la existencia de un espacio de 5 mm o más entre el atlas y la apófisis odontoides del axis, está presente entre el 10 y el 20% de los menores de 21 años con SD y, es debida a laxitud ligamentosa. Aunque la mayoría carece de síntomas, las formas sintomáticas pueden alcanzar entre el 1 y el 2% de todos los niños con SD(6,12).

El diagnóstico se realiza mediante radiografía lateral de la columna cervical, en posición de flexión, neutra y en extensión, obtenida entre los 3 y 5 años. Todos los niños con espacios superiores a 5 mm deben ser examinados en busca de síntomas de compresión medular (cansancio precoz, marcha anormal, parestesias en miembros, pérdida de fuerza, dolor o contracturas cervicales a repetición). Está indicada la realización de una resonancia magnética, antes de decidir restringir la actividad deportiva o cualquier procedimiento que precise anestesia (maniobras que precisen de la hiperextensión del cuello).

Para evitar la irradiación innecesaria, se recomienda la radiografía cervical dinámica a los tres años cuando no tenga una anterior o, previo a procedimientos quirúrgicos o anestésicos que precisen la manipulación del cuello. Algunos protocolos repiten el cribado a los seis años, nunca en los mayores de 10 años, ya que no se ha demostrado su utilidad después de esa edad, en ausencia de signos o síntomas relacionados(6,12).

La displasia del desarrollo de la cadera es otro de los asuntos que hay que evaluar desde el nacimiento y, en las consultas de revisión posteriores, dadas las condiciones de laxitud e hipotonía que los niños con SD presentan, es mandatorio la ecografía en los tres primeros meses o el estudio radiológico posterior.

Patología respiratoria

Existe mayor riesgo de apnea obstructiva del sueño por ciertas características que los predisponen a la obstrucción de las vías respiratorias como: el menor tamaño de las vías respiratorias superiores y del cráneo, la hipoplasia mediofacial y mandibular, la macroglosia relativa o glosoptosis, la hiperplasia adenoamigdalina y linfática generalizada, la hipotonía faríngea y, otras malformaciones esqueléticas, incluyendo la mayor incidencia de presentar atresia de coanas(7).

La mayoría de los pacientes mejoran después de la cirugía, sin embargo, el síndrome de apnea obstructiva del sueño puede reaparecer por recurrencia de la hiperplasia linfática, incluyendo la aparición de amígdalas linguales. Solo un tercio tendrá estudios normales del sueño luego del procedimiento. En estos niños puede ser eficaz el tratamiento con CPAP con apoyo conductual. Es importante el tratamiento y seguimiento de las comorbilidades subyacentes, como rinitis, asma y reflujo gastroesofágico(7).

Los padres de los niños con SD pueden considerar que la respiración o el patrón de sueño del niño son normales o que, son una parte aceptable del síndrome de sus hijos. Además, las comorbilidades pulmonares, cardiovasculares, esqueléticas, neurológicas y conductuales en el niño con SD pueden superponerse a los síntomas de apnea e influir en su gravedad; por lo tanto, se deben detectar y tratar(4).

Las directrices de la Academia Americana de Pediatría (APP) recomiendan a los pediatras, revisar los síntomas del síndrome de apnea del sueño como parte del seguimiento al niño con SD, los primeros seis meses de vida con la ayuda de los padres. En las visitas posteriores se debe ofrecer una guía anticipatoria relacionada con los factores de riesgo modificables, como postura para dormir, posición en el asiento del coche, riesgo de lesión de la médula cervical relacionada con la inestabilidad atlantoaxial y obesidad. Se recomienda la remisión para la exploración y la evaluación adicional de un posible trastorno del sueño, si se produce cualquiera de los síntomas ya mencionados.

Trastornos hematológicos

El trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT) en los recién nacidos con SD puede presentarse hasta en el 10% de los casos y, corresponde a una proliferación descontrolada de blastos de la línea megacariocítica, lo que se traduce clínicamente en hiperleucocitosis, presencia de blastos en sangre periférica y hepatoesplenomegalia. Además, el 20% de los casos pueden empeorar a compromiso hepático severo, que se debe a la presencia de fibrosis hepática difusa característica, daño cardíaco o coagulación intravascular diseminada. De estos casos, un porcentaje alto fallece⁽⁸⁾.

Además, tienen ingesta escasa de hierro, pero aumento del volumen corpuscular medio de eritrocitos (VCM) en el 45% de los niños, el VCM no será útil para el diagnóstico de deficiencia de hierro. Debe solicitarse niveles de ferritina y relacionarse con la PCR, ya que esta también actúa como reactante de fase aguda⁽⁸⁾.

Problemas dermatológicos

En los primeros años, la piel y faneras de los niños con síndrome de Down es relativamente normal. Entre el quinto y décimo año de vida aparecen las manifestaciones cutáneas y, a los quince años, hasta el 70% presenta xerosis generalizada.

Entre los hallazgos cutáneos se encuentran: la dermatitis atópica, la queilitis fisurada, la onicomicosis, la tiña pedis, la tiña cruris y la xerosis. Existen otros hallazgos menos frecuentes como son: acrocianosis, cutis marmorta, elastosis perforans, dermatitis seborreica, siringomas, vitíligo, alopecia areata, psoriasis y, acantosis nigricans⁽¹⁰⁾.

Trastornos de la audición

La prevalencia de hipoacusia es elevada, algunos estudios demuestran que, en niños con SD con edades comprendidas entre los 2 meses y los 3 años de edad, el 34% presentan normoaudición, el 28% sordera unilateral y el 38%

sordera bilateral. Solo el 4% de los niños presentó sordera neurosensorial y, la mayoría de ellos presentaba hipoacusia conductiva⁽¹¹⁾.

La correlación entre la audición, los problemas de adquisición y elaboración del lenguaje en niños con SD, obliga a manejar este problema con especial atención, especialmente en lo relativo a la hipoacusia de conducción secundaria a otitis media serosa, colesteatoma, estenosis del conducto auditivo externo o impactaciones de cerumen en dicho conducto⁽¹¹⁾.

Seguimiento

Prenatal: actualmente el diagnóstico de SD, es posible realizarlo de manera prenatal, por ello, es importante brindar asesoría a la familia. Se deben revisar estudios prenatales y ecografías que llevaron al diagnóstico para desarrollar un plan con el obstetra y el especialista en medicina fetal, para la atención del parto y la asistencia neonatal, brindar a los padres información sobre organizaciones locales y, remisión a un genetista clínico para análisis extendido.

Desde el nacimiento hasta el primer mes de vida:

- Realizar cariotipo después del nacimiento, para confirmar el diagnóstico. El examen físico es una herramienta útil para sospechar trisomía 21. Los padres deben ser derivados al especialista para recibir asesoramiento genético si no lo recibieron antes del nacimiento.
- Realizar ecocardiograma para detectar defectos cardíacos asociados.
- Buscar reflejo rojo para detectar tempranamente cataratas.
- Realizar pruebas de audición (potenciales evocados auditivos) en busca de hipoacusia congénita.
- Evaluar malformaciones del tracto gastrointestinal como la atresia duodenal y la atresia anorrectal.

- Realizar hemograma completo en busca de reacciones leucemoides o trastornos mieloproliferativos transitorios.
- Realizar TSH y T4 libre.
- Brindar apoyo a los padres para comunicar la noticia a los hermanos y, otros miembros de la familia sobre el diagnóstico de síndrome de Down.

Desde el primer mes hasta el primer año:

- Revisar la evaluación auditiva anterior. Si fue normal repetirlo a los seis meses.
- Explicar a los padres los síntomas de apnea obstructiva del sueño y los problemas en la conciliación del sueño.
- Remitir durante los primeros seis meses de vida al especialista en oftalmología para evaluación de estrabismo, cataratas y nistagmo.
- Repetir la medición de los niveles de TSH a los 6 y 12 meses de vida luego una vez al año.
- Evaluar síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con defectos septales ventriculares o atrioventriculares.
- Solicitar hemoglobina, PCR y ferritina desde el primer año y continuar controles cada año.
- Verificar esquema de vacunación; incluyendo la vacuna contra influenza.
- Evaluar el desarrollo; aplicando la escala abreviada del desarrollo.
- Controlar el peso y realizar seguimiento de las tendencias según el peso para la talla en cada visita; graficarlo en las tablas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

- Continuar con el apoyo emocional a los padres y, la disponibilidad de grupos de apoyo para personas con SD.

Desde el primero hasta los cinco años:

- Revisar riesgo de hipoacusia asociado a otitis media serosa.
- Remisión una vez al año a oftalmología.
- Remisión y seguimiento por terapia del lenguaje y terapia integral.
- Explicar a los padres, al menos dos veces al año, sobre la importancia de tomar precauciones en lo referente a la posición de la columna cervical, para protegerla durante cualquier procedimiento.
- Medir niveles de TSH una vez al año, o antes, si el niño tiene síntomas de disfunción tiroidea.
- Evaluar síntomas de enfermedad celiaca (diarrea, estreñimiento prolongado, crecimiento lento, retraso inexplicable en el desarrollo, anemia, o dolor abdominal). Si presenta estos síntomas solicitarle niveles de IgA transglutaminasa tisular y análisis cuantitativos simultáneos de IgA.
- Realizar polisomnografía antes de los cuatro años y, evaluar síntomas de apnea obstructiva del sueño.
- Seguimiento por cardiología pediátrica de los pacientes con cardiopatías congénitas después de la reparación completa y, evaluar el desarrollo de hipertensión pulmonar.
- Solicitar concentración de hemoglobina, ferritina y PCR una vez al año.
- Solicitar citoquímico de orina.
- Remitir a fisioterapia, terapia ocupacional y del lenguaje.

- Evaluar la conducta del niño y el desarrollo escolar. Remitir a niños con trastornos de hiperactividad, déficit de atención u otros problemas psiquiátricos.
- Aplicar vacuna contra la influenza una vez al año. Los niños con enfermedad cardíaca o pulmonar crónica deben recibir la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos a los dos años o más.
- Control por odontología cada seis meses.
- Promover patrones de alimentación y de ejercicio físico para prevenir la obesidad.
- Explicar a los padres pautas de crianza y autocuidado de la zona genital.
- Solicitar concentración de hemoglobina, TSH y ferritina una vez al año.
- Individualizar el seguimiento cardiológico sobre la base de antecedentes de defectos cardíacos.
- Evaluar síntomas de apnea obstructiva del sueño.
- Revisión oftalmológica cada tres años.
- Evaluar lesiones dermatológicas, cuidados de la piel y cuero cabelludo.
- Explicar morbilidades adultas posibles, como tendencia aparente a envejecimiento prematuro y mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer.

Desde los cinco hasta los trece años:

- Controlar patrones de crecimiento y estilos de vida saludable para prevenir la obesidad.
- Evaluación oftalmológica cada dos años y auditiva anual.
- Solicitar niveles de TSH, hemoglobina y ferritina una vez al año.
- Detectar síntomas de enfermedad celíaca.
- Revisar el desarrollo del niño e integración en la escuela.
- Fomentar la independencia en higiene personal y autocuidado.
- Remisión a ginecología en las niñas para analizar el método anticonceptivo y la prevención de enfermedades de transmisión sexual.
- Evaluar problemas relacionados con la transición de la adolescencia temprana a la vida adulta.
- Facilitar la transición a la asistencia médica para adultos.
- Remisión a ginecología, si aún no se ha proporcionado y, asesoría en métodos anticonceptivos.

Desde los trece hasta los veinte años:

- Realizar examen físico completo, asesoría sobre alimentación y estilos de vida saludable.

Conclusiones

El aumento de la esperanza de vida que presentan las personas con SD obliga al profesional de la salud al conocimiento de sus patologías y, de las recomendaciones de salud específicas. Estas deben ser ampliamente difundidas y fácilmente accesibles tanto a los médicos como a los cuidadores⁽¹²⁾.

El objetivo final de reforzar los conocimientos sobre dichas recomendaciones de salud es poder contribuir a la mejoría en la calidad de vida en todas las dimensiones; emocional, física y social, desarrollo personal, autonomía e integración, tanto en la niñez como en la vida adulta con planes encaminados a:

- Fomentar medidas para la prevención de infecciones respiratorias agudas, adecuado lavado de manos y evitar lugares con aglomeraciones o la exposición a contaminantes intradomiciliarios, como calefacción a leña, parafina o tabaco⁽¹³⁾.
- Educar en la consulta en signos de alarma para consultar rápidamente a los servicios de salud en caso de niños con SD menores de un año y cardiopatía no corregida que, estén cursando con infección respiratoria aguda.
- Actualizar y capacitar periódicamente al equipo de salud en los cuidados que pudieran requerir los niños con SD y sus familias, especialmente durante una hospitalización.

Tabla 1. Seguimiento

Localización	Prenatal	Nacimiento a 1 mes	1 mes a 1 año	1 a 5 años	5 a 13 años	13 a 20 años
Asesoramiento sobre pruebas de detección prenatales						
Plan para el parto						
Remisión a genética						
Contacto entre padres y grupos de apoyo						
Cariotipo						
Ecocardiograma						
Evaluación auditiva			Cada 6 meses	Cada año		
Evaluación oftalmológica				Cada año	Cada 2 años	Cada 3 años
Cinedeglución si hay hipotonía marcada o síntomas respiratorios persistentes						
HLG		una vez al año				
PCR – ferritina		una vez al año				
TSH – T4L		6 y 12 meses	Cada año			

Ambulatorio

Seguimiento del niño con Síndrome Down

Localización	Prenatal	Nacimiento a 1 mes	1 mes a 1 año	1 a 5 años	5 a 13 años	13 a 20 años
Fisioterapia terapia ocupacional y del lenguaje						
Evaluar columna cervical						
Polisomnografía		Antes de los 4 años				
Signos de enfermedad celíaca		En todas las visitas				
Vacunación antineumococcica		De 2 años en adelante				
Nutrición y ejercicio						
Problemas dermatológicos						
Remisión a ginecología						
Odontología		En todas las visitas				

Fuente: adaptado de Bull MJ; Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics 2011(4).

Referencias bibliográficas

1. J. Nazer, and L. Cifuentes, "Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008", Rev. Med. Chile, no. 139, pp. 72-78, 2011.

2. R. L. Nussbaum, R. R. McInnes, and H. F. Willard, Thompson y Thompson Genética en Medicina, 7ª edición Elsevier-Masson, 2008, ISBN 978-84-458-1870-1, pp. 75, 81.
3. Tenenbaum A., Hanna R., Averbuch D., Wexler I., Chavkin M., and Merrick J.: Hospitalization of children with Down syndrome. *Front Public Health* 2014; 2: pp. 22.
4. Bull M.: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011; 128: pp. 393-406.
5. Weijerman M.E., and de Winter J.P.: Clinical practice: The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010; 169: pp. 1445-1452.
6. Ives F., Riberta L., and da Silva S.: Prevalencia y perfil de las cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar en el síndrome de Down en el servicio de cardiología pediátrica. *Rev Paul Pediatr* 2014; 32: pp. 159-163.
7. Regueras L., Prieto P., Muñoz-Calvo M.T., Pozo J., Arguinzoniz L., and Argente J.: Estudio de las alteraciones endocrinológicas en 1. 105 casos de niños y adolescentes con síndrome de Down. *Med Clín (Barc)* 2011; 136: pp. 376-381.
8. Tragiannidis A., Pana Z.D., Papageorgiou T., Hatzipantelis E., Hatzistilianou M., and Athanassiadou F.: Transient myeloproliferative disorder in a newborn with Down syndrome treated with rasburicase for the risk of development of tumor lysis syndrome: A case report. *J Med Case Reports* 2011; 5: pp. 407.
9. Garavito-Galofre M, Silvera-Redondo C. Síndrome de Down. *Pediatría al día*. 1ª ed. Bogotá: Lecompte-Beltrán; 2017. p. 171-176.
10. Pérez Muñoz MA, Camacho F. Acanthosis nigricans: A new cutaneous sign in severe atopic dermatitis and Down syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 325-7.
11. Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001; 61 (3): 199-205.
12. Lirio Casero J, García Pérez J. Protocolo de seguimiento del Síndrome de Down. *Pediatría Integral*, XVIII 2014;8:539-549.
13. Weijerman ME, Van Furth AM, Noordegraaf AV, Van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr* 2008;152(1):15-19.

Vacunación en situaciones especiales

Maira Lizeth Hinestroza Palomino

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesor:

Carlos Julio Montoya Guarín

Doctor en ciencias básicas inmunológicas, Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Antioquia

La vacunación ha reducido en gran medida la carga de enfermedades infecciosas. Solo el agua limpia, también considerada como un derecho humano básico, funciona mejor.

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Introducción

La OMS define una vacuna como: *cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad infecciosa, estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse, por ejemplo, de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, de productos o derivados de microorganismos. El método más habitual para administrar las vacunas es la inyección, aunque algunas se administran con un vaporizador nasal o por vía oral.*

Las vacunas, junto con otras intervenciones sanitarias, tienen la capacidad de salvar vidas, así como transformarlas positivamente, ya que ayudan a que los niños crezcan sanos y, mejoran las perspectivas de futuro. Además, la vacunación puede reducir los costos de la atención en salud y las inequidades sanitarias^(1,2).

Tradicionalmente, se ha asumido que las vacunas se administran a los niños sanos y en los primeros años de vida. Sin embargo, su excelente capacidad de generar protección duradera, además de su buen margen de seguridad, han permitido llevarlas a ámbitos personales y sociales en los que la generación de inmunidad protectora es demasiado importante. Como ejemplo, algunas enfermedades o situaciones médicas y terapéuticas pueden incrementar el riesgo de sufrir enfermedades inmunoprevenibles, por lo que los pacientes que las padecen deben vacunarse de forma prioritaria, teniendo en cuenta que pueden requerir vacunas adicionales a las administradas de forma sistemática a la población general, o puede ser necesaria la administración de un número mayor de dosis para mantener la protección a largo plazo^(3,5).

Es sabido que, en los países de ingresos bajos, las enfermedades infecciosas representan una gran proporción entre las causas de defunciones, lo que pone de manifiesto las inequidades sanitarias, cuya causa fundamental son las desigualdades económicas. Por ello, aunque el acceso a la inmunización por las vacunas se está haciendo cada día más equitativo, en un país en el que son limitadas las oportunidades de acceso a los servicios de especialidades y subespecialidades médicas, es de total importancia que los

prestadores de servicios médicos pediátricos tengan adecuado conocimiento sobre la vacunación de los pacientes con las situaciones especiales más frecuentes, para que puedan suministrar los inmunógenos requeridos en cada atención y brindar la protección pertinente(1,2,6).

Vacunación en grupos de riesgo

Inmunodeficiencias

La inmunodeficiencia, entendida como la pérdida de la competencia del sistema inmune para desarrollar respuestas protectoras contra los agentes infecciosos invasores, pueden catalogarse según su origen en primarias (inmunodeficiencias primarias [IDP], por defectos genéticos que impiden la producción de proteínas efectoras o células inmunes maduras y funcionales) o secundarias (inmunodeficiencias secundarias [IDS], debidas a una enfermedad subyacente o un tratamiento inmunosupresor que afecta la inmunocompetencia). En ellas, hay una predisposición mayor a padecer enfermedades infecciosas, con un riesgo más alto de complicaciones y mortalidad, cuando se compara con la población general. Lo importante está en comprender que la mayoría de esas infecciones son inmunoprevenibles, como las causadas

por virus de influenza, neumococo, difteria, tosferina, entre otras(3,5,7).

Ahí emerge el papel esencial que cumple la inmunización en los afectados por inmunodeficiencias, pues un buen cumplimiento del calendario de las vacunaciones sistemáticas y de otras vacunas indicadas según la enfermedad de base, es fundamental para brindar la protección requerida por la mayor susceptibilidad que expresan estos pacientes. Por ello, se han establecido recomendaciones de vacunación, que varían en función de la causa de la inmunodeficiencia, y que consideran cual es el momento más adecuado para administrar las vacunas recomendadas, de manera que se logre la mayor eficacia(3,7,8).

Al momento de definir el esquema de vacunación de las personas con inmunodeficiencia, hay factores fundamentales a tener en cuenta, que incluyen: el tipo de inmunodeficiencia (celular, humoral, mixta, de los fagocitos o el complemento), el grado de inmunosupresión del paciente: alto o bajo (**ver tabla 1**), la susceptibilidad a infecciones inmunoprevenibles, la tolerancia y la seguridad de las vacunas a administrar y la calidad de la respuesta inmune inducida por la vacuna en esos individuos, entre otras(3,7,8).

Tabla 1. Grado de inmunodepresión

Grado alto de inmunosupresión

IDP combinada de linfocitos B y T.

Quimioterapia oncológica.

Recepción de agentes quimioterápicos y combinaciones de fármacos inmunosupresores para el tratamiento de enfermedades reumatológicas.

Infección por VIH y recuento de linfocitos T-CD4 (LT-CD4) < 200 células/mm³ en personas ≥ 14 años o un porcentaje de LT-CD4 < 15% en personas de 1 a 13 años.

Terapia diaria de corticoides a una dosis de 20 mg (o ≥ 2 mg/kg/día en pacientes < 10 kg de peso) de prednisona o equivalente, durante ≥ 14 días.

Terapia con determinados inmunomoduladores biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), anticuerpos monoclonales antilinfocitos B o anticuerpos monoclonales antilinfocitos T.

Durante los 2 primeros meses posteriores al trasplante de un órgano sólido.

Dentro de los 2 primeros meses posteriores a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Grado bajo de inmunosupresión

Infección con VIH sin síntomas y un recuento de LT-CD4 ≥ 200 células/mm³ en personas ≥ 14 años, o un porcentaje de LT-CD4 $\geq 15\%$ en personas entre 1 y 13 años.

Recibir durante ≥ 14 días una dosis diaria inferior de corticoides sistémicos que la que ocasiona inmunosupresión de alto nivel, o recibir terapia de corticoides a días alternos.

Recepción de metotrexato a dosis de $\leq 0,4$ mg/kg/semana, azatioprina a dosis de ≤ 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina a dosis de $\leq 1,5$ mg/kg/día.

Fuente: tomado de Grupo de Trabajo Vacunación Adulta y Grupos de Riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.

Por esto, dada la heterogeneidad clínica de los pacientes con inmunodeficiencias, la variabilidad de los tratamientos que reciben, y las diferencias en la susceptibilidad a las infecciones según el tipo de deficiencia, se aconseja individualizar la vacunación a las características de cada paciente y elegir el momento más adecuado para vacunar, ya que la respuesta es mejor si los biológicos se administran cuando la inmunidad está más conservada. Por esto, se recomienda que, de ser posible, se haga la inmunización de forma precoz, inmediatamente después de hacer el diagnóstico o antes de que la enfermedad progrese^(3,7).

Al momento de definir el esquema de vacunación de las personas con inmunodeficiencia, hay factores fundamentales a tener en cuenta, que incluyen: el tipo de inmunodeficiencia (celular, humoral, mixta, de los fagocitos o el complemento), el grado de inmunosupresión del paciente: alto o bajo (**ver tabla 1**), la susceptibilidad a infecciones inmunoprevenibles, la tolerancia y la seguridad de las vacunas a administrar y la calidad de la respuesta inmune inducida por la vacuna en esos individuos, entre otras^(3,7,8).

Recomendaciones para la vacunación en pacientes con IDP

Vacunas vivas atenuadas: las vacunas de virus y bacterias vivas atenuadas están contraindicadas en pacientes con IDP humorales y combinadas graves; esto incluye las vacunas contra fiebre amarilla, SRP, varicela, herpes zóster, influenza nasal, poliovirus oral, rotavirus, y BCG. Además, las vacunas con bacterias vivas están contraindicadas en las deficiencias de células fagocíticas y en las deficiencias de la inmunidad innata^(3,6,7).

Aunque en algunas formas menos graves de IDP, ya sea humorales o combinadas parciales, pueden administrarse vacunas como la triple viral (SRP) y varicela, es necesario tener en cuenta que algunos de estos pacientes pueden estar recibiendo tratamiento periódico con inmunoglobulinas (IGIV), lo que afecta la eficacia de la vacuna, y en consecuencia define que no se recomienda su administración en esos casos. Del mismo modo, se debe recordar que las vacunas se administrarán en las edades establecidas en el programa ampliado

de inmunizaciones (PAI) y siempre a criterio del facultativo responsable de la atención en salud del paciente(3,6).

Cuando se administran dosis aisladas de IGIV (o productos sanguíneos que contengan la IgG) dentro de los 14 días siguientes a la aplicación de una dosis de las vacunas SRP o varicela, por la interferencia debido a los anticuerpos neutralizantes anti SRP o antivariola, se debe administrar de nuevo las vacunas en un tiempo que varía según el producto hemoderivado suministrado y la dosis (por lo general, entre 3 y 11 meses después de la IGIV). En el mismo sentido, si un paciente recibe primero una dosis de IGIV o productos derivados sanguíneos ricos en IgG, y luego necesita recibir una de estas dos vacunas, se debe esperar entre 3 y 11 meses para aplicar estas vacunas vivas(3,7).

Vacunas inactivas: estos biológicos pueden administrarse igual que en la población general, dado al buen perfil de se-

guridad, pero siempre se debe tener en cuenta que en algunos casos la respuesta humoral puede ser deficiente o nula, como sucede en los casos graves de agammaglobulinemia (IgG sérica menor de 150 mg/dL). Igualmente, es importante conocer algunos aspectos relacionados con la administración de vacunas no replicativas, que se muestran en la **tabla 2** y la **tabla 3**(3,6,7).

Vacunación convivientes: para incrementar la protección de los pacientes con una IDP, se debe recomendar la vacunación de las personas inmunocompetentes que conviven con ellas, especialmente la inmunización anual contra la influenza estacional (con una dosis de vacuna inactivada tri o tetravalente), así como las vacunas atenuadas de SRP y varicela, en caso de ser susceptibles. Para los contactos de pacientes con deficiencias severas de la inmunidad celular y humoral, se contraindica la vacunación con polio oral(3,6,7).

Tabla 2. Vacunas recomendadas en el paciente con IDP

Vacuna	Esquema recomendado
Vacuna neumocócica conjugada de 13 valencias (VNC13) y vacuna polisacárida de 23 valencias (VNP23)	VNC13: Si se comienza antes de los seis meses de edad, se recomiendan 3 dosis separadas por 8 semanas entre ellas, seguido de un refuerzo después del año de edad. Si se inicia entre el primer y los seis años, se administra 2 dosis separadas por 8 semanas. Si se inicia luego de los seis años de edad, se administra una sola dosis. VNP23: A partir de los dos años, se aplica 1 dosis de VNP23, separada por 12 meses (mínimo 8 semanas) de la última dosis de VNC13; con refuerzo de una dosis al menos cinco años tras la primera dosis de VNP23.
Haemophilus influenzae tipo B (Hib)	Según esquema PAI. Se indica una dosis en mayores de cinco años, independientemente de que se hayan vacunado previamente.
Meningococo serogrupo C	Niños de 2 a 11 meses: MenACWY-T, 2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas y, refuerzo a los 12 meses. En mayores de 12 meses de edad que no se hayan vacunado se recomienda una dosis y, otra de refuerzo a los 12 años. Después de los 12 años solo se administra una dosis.
Influenza estacional	Se administra según el esquema PAI. Se debe continuar con la vacunación anual con la vacuna inactivada, especialmente en las IDP humorales, incluso cuando reciben IGIV.

Vacuna	Esquema recomendado
Hepatitis B	Se administra según el esquema PAI y, se debe considerar la evaluación de la respuesta de anticuerpos contra el antígeno de superficie, entre las 4 y 8 semanas después de la última dosis. No son útiles las determinaciones de anticuerpos anti-core o de antígeno E como respuesta a la vacunación; con el paso del tiempo y, en ausencia de exposición natural, la concentración de IgG contra el antígeno de superficie va disminuyendo progresivamente.
Virus del papiloma humano (VPH)	Se administra según el esquema PAI.

Fuente: adaptado de Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromist host. Clin Infect Dis. 2014;59(1):144.

Tabla 3. Resumen vacunas recomendadas para pacientes con IDP

	DTPa	VPI+	Hib	HB	VPH	Inf*	Neum**	Men§	Varicela
Tipo IDP									
Humorales graves (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, Síndrome de Hiper-IgM)	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Si ¹	No
Humorales parciales (deficiencia selectiva de IgA, deficiencia subclases IgG, deficiencias de anticuerpos específicos)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Inmunodeficiencia combinada grave	No ²	No ²	Si ³	No ²	No ²	Si ³	Si ³	Si ³	No
Otras inmunodeficiencias combinadas	Si ³	Si ³	Si	Si ³	Si ³	Si	Si	Si	No ⁴
Defectos congénitos de los fagocitos (enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de adhesión leucocitaria)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si ⁵

	DTPa	VPI+	Hib	HB	VPH	Inf*	Neum**	Men§	Varicela
Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	No
Enfermedad de la candidiasis mucocutánea crónica	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	No
Deficiencia de los receptores "Toll-like"	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	No
Deficiencias de la vía de la IL12/INF-	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	Si ³	No
Síndromes de IDP									
Síndrome de Di George completo	No	No	Si	No	No	Si	Si	Si	No
Síndrome de Di George parcial	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si ⁶
Ataxia Telangiectasia	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Síndrome de Wiscott - Aldrich	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No

1. Se pueden administrar si está indicado: el sistema inmune puede estar alterado y puede haber una respuesta dudosa si depende únicamente de la respuesta humoral
2. No recomendada: Estas vacunas son seguras, pero probablemente poco efectivas.
3. Se pueden administrar, aunque la respuesta a esta vacuna podría ser escasa
4. Generalmente contraindicadas. Puede considerarse su administración según el grado de funcionamiento del sistema inmune.
5. No recomendado en deficiencia de adhesión leucocitaria y Síndrome de Chediak-Higashi
6. Se puede administrar si CD4 \geq 500 células/ μ L, CD8 \geq 200 células/ μ L y la respuesta normal de mitógenos de linfocitos T

+VPI: Vacuna Polio inactiva

* Vacuna frente a influenza: inactivadas

** Vacuna frente a neumococo: mínimo 8 semanas después de la VNC13, y una dosis de refuerzo cinco años después.

§Men: Vacuna contra meningococo

Fuente: adaptado de Grupo de Trabajo Vacunación Adulta y Grupos de Riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.

Recomendaciones para la vacunación en pacientes con inmunodeficiencias secundarias (IDS): tratamiento inmunosupresor

En la práctica clínica habitual es común percibir que muchos pacientes, debido a enfermedades inflamatorias crónicas, autoinmunes y neoplasias, deben iniciar un tratamiento inmunosupresor con antineoplásicos, fármacos modificadores de la enfermedad (enfermedades autoinmunes), ciclofilinas inmunomoduladoras, agentes biológicos o corticoesteroides sistémicos (a dosis altas, consideradas como mayores de 20 mg de prednisolona/día o su equivalente, en individuos con más de 10 kg de peso, o mayores de 2 mg/kg/día en menores de 10 kg, o un uso prolongado mayor de 14 días), entre otros. Para estos pacientes, siempre que sea posible, se deben administrar las vacunas indicadas antes de iniciar la terapia supresora(3,4).

Al igual que para los casos de IDP, se recomienda individualizar el esquema y, a su vez, tener en cuenta lo siguiente:

- Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en pacientes que reciban tratamiento supresor o terapia biológica que conlleven a una inmunosupresión grave. En los otros casos, si el inicio del tratamiento no es urgente, se recomienda primero asegurar la inmunidad contra el SRP y la varicela antes del tratamiento, administrando estas vacunas al menos un mes antes del inicio(3,4,6,8).
- Cuando un paciente ya está en terapia supresora y esta va a ser suspendida, no se recomienda administrar vacunas atenuadas hasta al menos tres meses después del cese del tratamiento, con las siguientes excepciones: un

mes de terminar un tratamiento con corticoesteroides, al menos seis meses después de la terapia con anti-TNF y anti-interleuquinas, hasta 12 meses después de terminar el tratamiento con anticuerpos anti-células B (se recomienda, incluso, realizar un recuento previo de células B antes de vacunar)(3).

- Las vacunas inactivadas son seguras en estos pacientes; sin embargo, con determinados fármacos inmunosupresores, como el rituximab, es necesario un intervalo de tiempo adecuado tras la suspensión de ellos, de manera que se pueda conseguir una efectividad adecuada para las vacunas administradas (se recomienda mínimo tres meses tras finalizar el tratamiento, o dos semanas antes del inicio del tratamiento supresor)(3,8).
- Las personas que reciben vacunas atenuadas durante las dos semanas anteriores al inicio del tratamiento inmunosupresor, o durante la terapia, deben considerarse como posibles no respondedores y, podría ser necesario, repetir estas vacunaciones o realizar serología específica para definir la conducta(3).
- Debido al riesgo impuesto por las enfermedades de base y la terapia inmunosupresora, asimismo de las vacunas inactivadas indicadas en el esquema PAI, se recomienda en todos estos pacientes la administración de vacunas contra los virus de influenza y los neumococos, a dosis iguales a las descritas para los pacientes con IDP. En caso de que un paciente no disponga del carné de vacunación para verificar el estado de inmunización, se pueden realizar estudios serológicos y con base en los resultados definir el plan de vacunas a seguir (ver tabla 4)(3,8).

Tabla 4. Recomendaciones vacunación pacientes con IDS

Enfermedad prevenible	Marcador	Resultado	Conducta
Sarampión	IgG	Positiva	Ninguna
		Negativa	Administrar al menos una dosis de SRP, idealmente 4 semanas antes de iniciar el tratamiento (o dos dosis separadas por 4 semanas, si se dispone de tiempo suficiente).

Enfermedad prevenible	Marcador	Resultado	Conducta
Varicela	IgG	Positiva	Ninguna
		Negativa	Administrar al menos una dosis de la vacuna contra varicela, idealmente 4 semanas antes de iniciar el tratamiento (o dos dosis separadas por 4 semanas, si se dispone de tiempo suficiente).
Hepatitis B	AgHBs, anti-HBs, anti-HBc	Negativa	Administrar pauta completa de tres dosis (0, 1 y 6 meses), o dosis de refuerzo con base en las dosis recibidas previamente.

Fuente: tomado de Grupo de Trabajo Vacunación Adulta y Grupos de Riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.

Recomendaciones para la vacunación de pacientes con asplenia anatómica o funcional

El bazo juega un papel fundamental en el aclaramiento sanguíneo y el control de la invasión de las bacterias encapsuladas. Por ello, la ausencia total o parcial del bazo, así como el deterioro funcional del mismo, sea de causa congénita, por esplenectomía quirúrgica o por la presencia de enfermedades que llevan a una función esplénica pobre o inexistente (enfermedades hematológicas, inmunológicas, reumatológicas, etc.), se asocia con un mayor riesgo de padecer infecciones graves por bacterias encapsuladas, especialmente por *S. pneumoniae* (neumococo, que pueden representar el 50% de las infecciones en estos pacientes), *H. influenzae* tipo b (Hib) y *N. meningitidis* (meningococo), así como por bacterias entéricas gramnegativas(3,4,8).

De acuerdo con lo anterior, y con la disponibilidad actual de biológicos, las vacunas recomendadas en los pacientes asplénicos incluyen: para neumococo (VCN13, VNP23), Hib, meningococo e influenza, como se indicó en la **tabla 2**. En cuanto a la inmunización para Hib, se recomienda en menores de cinco años la vacunación según el PAI; sin embargo, si la asplenia ocurre 12 meses después de completada la vacunación para Hib, debe administrarse una dosis única de esta vacuna, independientemente de la inmunización previa.

Así mismo, es importante tener en cuenta que el resto de las vacunas debe aplicarse siguiendo el esquema PAI, dado que la asplenia, por sí misma, no contraindica ninguna vacuna, pero es menester informar a estos pacientes y a la familia sobre el riesgo aumentado de infección bacteriana grave que presentan, incluso a pesar de haber sido correctamente vacunados(3,4,6,8).

En cuanto al tiempo de vacunación en los pacientes con asplenia, se recomienda que si se va a realizar una esplenectomía programada, se deben administrar las vacunas al menos dos semanas antes del acto quirúrgico; en caso de que se trate de una esplenectomía de urgencia, se vacunará mínimo dos semanas después de la cirugía en los casos de pacientes en los que se prevé que es fácil el seguimiento posquirúrgico; en caso contrario, se recomienda la vacunación al momento del alta(8).

Recomendaciones generales de vacunación en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

A pesar de los avances y la disponibilidad del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TAR), que ha modificado sustancialmente la evolución natural de la infección por el VIH,

los pacientes afectados presentan un mayor riesgo de infecciones por agentes inmunoprevenibles, o de padecer un cuadro de mayor gravedad que las personas sin infección. Por esto, es necesario un estricto seguimiento de la vacunación en infectados por el VIH(3,8).

Se debe tener en cuenta que, aunque la respuesta inmune a la vacunación es menor en las personas con infección por el VIH en estadios avanzados, y que la presencia de una carga viral elevada puede asociarse con una menor efectividad de algunas vacunas, esto no supone una razón para retrasar la vacunación. Sin embargo, se ha demostrado que la respuesta a la inmunización es en general mejor en pacientes con tres o más meses de TAR, específicamente después de la recuperación de la inmunocompetencia, indicada por un porcentaje de LT-CD4+ >15% y por la reducción de la carga viral (<1.000 copias/mL). Así, cuando por las condiciones del paciente sea posible evaluar el riesgo y el beneficio que constituye la espera, se recomienda diferir la vacunación hasta que se haya instaurado el tratamiento antirretroviral y se evidencie una recuperación de la inmunocompetencia(3,8).

Las vacunas inactivadas son seguras en estos pacientes y se deben administrar según esquema PAI, mientras que las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas. Triple viral y varicela están contraindicadas en los estadios de inmunodepresión grave (porcentaje de LT-CD4+ <15% en sangre periférica) (ver tabla 5)(3,6,8).

En cuanto a la vacunación con BCG está contraindicada, ya que los niños que están infectados por el VIH cuando son vacunados con BCG al nacer tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad diseminada de BCG. Sin embargo, aunque la evidencia es limitada, la OMS recomienda la vacunación en neonatos de poblaciones con alta prevalencia de infección por VIH, que también tienen mayor carga de TB, teniendo en cuenta que, en los casos con infección por VIH confirmada por pruebas virológicas tempranas, la vacunación debe retrasarse hasta que se inicie el tratamiento antirretroviral y, se confirme que el recién nacido está inmunológicamente estable (CD4 >25%)(9).

Tabla 5. Vacunación en niños y adolescentes con infección por VIH

Vacuna	Recomendación	Anticuerpos pre y postvacunación	Nota
DPTa	Si	No	Según esquema PAI
Hib			Según esquema PAI. Una dosis en pacientes entre los 5 a 18 años no vacunados.
Hepatitis B		Posvacunación, a las 4 a 8 semanas	Según esquema PAI. Si anti-HBs <10 mUI/mL revacunar con pauta de 0, 1 y 6 meses con vacuna para adultos.
Influenza		No	Según esquema PAI con vacuna inactivada. No vacunados menores de nueve años, aplicar dos dosis (intervalo mínimo de 4 semanas).
Hepatitis A			A partir de los 12 meses. Dos dosis pauta de 0 y 6 meses.

Vacuna	Recomendación	Anticuerpos pre y postvacunación	Nota
VPH		No	tres dosis (0,1 a 2, 6 meses) en niñas y niños.
Meningococo	Si		Vacuna MenACWY. En edad <12 meses: pauta tres dosis (2, 4 y 12 meses). Si edad >12 meses: una dosis inicial. Dosis de refuerzo a los 12 años.
Neumococo	Si VNC+VNP23		Según esquema PAI. Si anti-HBs <10 mUI/mL revacunar con pauta de 0, 1 y 6 meses con vacuna para adultos.
SRP	Ver nota		Esquema tabla 2.
Varicela	Ver nota. No deben recibir vacuna cuadrivalente		Vacunación en niños de 12 meses de acuerdo al PAI, si CD4 \geq 200 células/mm ³ o el recuento de CD4 \geq 15%, mantenidos durante al menos 6 meses. Pauta dos dosis (intervalo mínimo de 3 meses) Contraindicada si los niveles de CD4 son <200 células/mm ³ o el recuento de CD4 <15%.

Fuente: adaptado de Grupo de Trabajo Vacunación Adulta y Grupos de Riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018; y de Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromist host. Clin Infect Dis. 2014;59(1):144.

En lo referente a las personas que conviven con pacientes con infección por VIH en estadios avanzados, se recomienda que estén correctamente inmunizados frente a influenza, triple viral y varicela. En el caso poco probable de que ocurra una erupción varicelosa secundaria a la vacunación en un conviviente de estos pacientes, se debe evitar el contacto hasta que desaparezca la erupción, para evitar una posible transmisión del virus vacunal(3,4).

Enfermedades crónicas

Se consideran enfermedades crónicas aquellas de larga duración y, por lo general, de progresión lenta. Aunque no hay un consenso acerca del límite de tiempo, se toma como parámetro una duración mayor de seis meses(3).

En general, las personas con enfermedades crónicas debilitantes adquieren una susceptibilidad anormal para

algunas enfermedades inmunoprevenibles, ya sea secundaria a la enfermedad de base o por los tratamientos que se suministran, por lo que puede ser necesaria la adaptación de los programas de vacunación a las características de estos pacientes. Por otra parte, en algunas ocasiones estos pacientes pueden presentar una menor respuesta inmune ante las vacunas y, en tal caso, será necesario realizar los estudios serológicos para comprobar la inmunidad(3,4).

En sí, no existe ninguna contraindicación absoluta para la vacunación en estos grupos de riesgo, salvo en aquellos con antecedente de una reacción alérgica grave a algún componente de la vacuna. Por lo tanto, deben recibir la inmunización basados en el esquema PAI, así como otras vacunas específicas recomendadas según la enfermedad de base, tratando de que se administren en los plazos de tiempo recomendados. Sin embargo, si la enfermedad cró-

nica está descompensada, se espera hasta que haya una estabilidad para garantizar la mejor respuesta inmune(3,4).

Recomendaciones para la vacunación de pacientes con enfermedades neurológicas y neuromusculares graves

En este apartado, se hacen las recomendaciones para las enfermedades neurológicas, incluidas tanto las del sistema nervioso central (SNC) como las del periférico (SNP), como: epilepsia, enfermedades cerebrovasculares, esclerosis múltiple, infecciones del SNC, tumores, trastornos debido a traumatismos, entra otras. Así como para las enfermedades neuromusculares (ENM) que afectan cualquier componente de la unidad motora (el sistema nervioso periférico, el músculo esquelético, a la unión neuromuscular y a la médula espinal)(3).

En cuanto a la vacuna contra la tosferina, se deben seguir las mismas recomendaciones del esquema PAI y, no se considera apropiado contraindicar la vacunación para esta toxina en los menores con epilepsia o con historia familiar de convulsiones u otras enfermedades neurológicas estables y no progresivas. Sin embargo, en los raros casos en los que se ha presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los siete días siguientes a la administración de una dosis previa de tosferina, las vacunas combinadas con este componente están contraindicadas y, en esos casos, se podrá administrar la vacuna con Td (contra tétanos y difteria de baja carga). La decisión de aplazar la aplicación de esta vacuna se hará de forma individualizada, valorando el riesgo y el beneficio(3).

En lo que corresponde a la vacuna contra la influenza estacional, se recomienda la inmunización anual tanto en los pacientes como para los convivientes. Respecto a los neumococos, se recomienda la vacunación con una dosis de VNP23 en las personas con enfermedades neurológicas crónicas con dificultades de manejo de secreciones orales, como parálisis cerebral o crisis convulsivas(3).

En lo referente a las personas que hayan desarrollado una enfermedad neurológica inflamatoria autoinmune, tras la recepción de alguna vacuna, como el síndrome Guillain Barré

(SGB) o la encefalomiелitis, deberá valorarse de manera individual la administración de más dosis de la vacuna(3).

Recomendaciones para la vacunación de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y síndrome nefrótico

Las personas con ERC y diálisis pueden presentar defectos de la función de las células T, mientras que los que padecen de síndrome nefrótico sufren la pérdida de anticuerpos IgG por la orina, por lo que las infecciones constituyen una carga importante de morbilidad y de complicaciones en estos pacientes. El riesgo de presentar una enfermedad inmunoprevenible varía ampliamente en función del grado de enfermedad renal, ya que la enfermedad en estadios avanzados conlleva un mayor grado de inmunosupresión e instrumentación médica, lo que puede favorecer la exposición a determinadas infecciones. Por lo anterior, estos pacientes deben vacunarse, preferiblemente, al inicio del declive de la función renal, para lograr una mejor respuesta inmune, y siempre antes de empezar la terapia de reemplazo renal continua. En la **tabla 6**, se dan las pautas de vacunación recomendadas en estos pacientes(3,5).

Recomendaciones para la vacunación de pacientes con otras condiciones crónicas

- La enfermedad hepática crónica (EHC) se caracteriza por la destrucción progresiva y posterior regeneración del parénquima hepático, que conduce a fibrosis y cirrosis, lo cual conlleva a la alteración de la función de las células fagocíticas y a la producción de anticuerpos opsonizantes, desencadenando una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas. Sumado a lo anterior, hay fallas en la organización de la respuesta específica mediada por las células T CD8+, junto a un deterioro específico en la capacidad para producir interferón gamma (IFN γ), lo que produce mayor gravedad de las infecciones por los virus de la influenza. Finalmente, tienen mayor riesgo de cursar con hepatitis fulminante por los virus de las hepatitis A y B, al igual que muerte por neumonía(3,5).
- Los pacientes con diabetes mellitus presentan alteraciones variables del sistema inmune, con menor

respuesta de anticuerpos, alteración de la función fagocítica y mayor predisposición a la colonización bacteriana y fúngica. También, pueden tener alterada la función de otros órganos (cardiovascular, renal, etc.), lo que aumenta el riesgo de complicaciones tras las infecciones. Se ha encontrado, que la infección por los virus de la influenza puede elevar los niveles de glucosa en la sangre o provocar hipoglucemias y, que estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar enfermedad neumocócica invasiva asociada a una mayor gravedad de la misma(3,5,8).

- Los pacientes con hemoglobinopatías y anemias (anemia de células falciformes-ACF-, hemoglobinopatía C, hemoglobinopatía S-C, talasemia, etc.), pueden conllevar a una alteración del sistema inmune, ya sea secundario a la enfermedad per se (como en la asplenia observada en la ACF) o secundario al tratamiento (transfusiones, esplenectomías, corticoesteroides sis-

témicos, etc). Las formas heterocigotas asintomáticas de las hemoglobinopatías (ejemplo: betatalasemia menor, rasgo falciforme) no suponen inmunosupresión, por lo que en estos casos se recomienda una vacunación igual que la población general, pautada en el esquema del PAI(3).

- En los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas (enfermedad inflamatoria intestinal-EII, Lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil, etc), el aumento del riesgo de enfermedades inmunoprevenibles es secundario tanto a una respuesta alterada del sistema inmune, a la malnutrición (como en los pacientes con EII), como a la inmunosupresión ocasionada por los tratamientos específicos que se utilizan. En estos pacientes, es importante tener en cuenta que las recomendaciones de vacunación dependen del grado de inmunosupresión de la enfermedad y por el tipo de tratamiento instaurado, como se explicó previamente. **Ver tabla 6(3,5,8).**

Tabla 6. Recomendaciones de vacunación en pacientes con enfermedades crónicas

Enfermedad crónica	Vacuna		
	Influenza	Neumococo	Hepatitis B
ERC y síndrome nefrótico	Anual	VNC13 + VNP23 (esquema tabla 2)	<12 meses: esquema PAI. Si vacunado previamente, mediar anticuerpos. Diálisis y prediálisis: - <15 años: vacuna con pauta de 0, 1 y 6 meses. - ≥15 años: vacuna con pauta de 0, 1, 2 y 6 meses.
Enfermedad Hepática crónica		Esquema PAI + Una dosis VNP23. Se administrará la dosis de recuerdo de VNP23 al menos cinco años después.	Pauta estándar tres dosis (0, 1 y 6 meses). **Hepatitis A: una dosis a partir de los 12 meses de edad, segunda dosis entre los 6 y 12 meses.
Diabetes mellitus			Esquema PAI
Hemoglobinopatías y anemias		Esquema PAI	

Enfermedad crónica	Vacuna		
	Influenza	Neumococo	Hepatitis B
Enfermedades inflamatorias crónicas	Anual	VNC13 + VNP23 (esquema tabla 2)	Pauta estándar: tres dosis (0, 1 y 6 meses).
Obesidad		Esquema PAI	

Fuente: adaptado del Grupo de Trabajo Vacunación Adulta y Grupos de Riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.

Conclusiones

- La vacunación en pacientes con situaciones especiales les puede mejorar la calidad de vida y el pronóstico, ya que una mejor cobertura de vacunación podría reducir las complicaciones infecciosas y, por lo tanto, disminuir la morbimortalidad.
- El programa de vacunación en personas con deficiencia inmunológica siempre debe contemplar una evaluación precisa del riesgo y del beneficio, y se debe realizar un programa de inmunización individualizado, de acuerdo con el estado clínico e inmunológico de cada paciente.
- Se requieren esfuerzos de colaboración entre los profesionales de la salud para aumentar la cobertura de la vacunación. Los especialistas que atienden a pacientes inmunocomprometidos comparten la responsabilidad con el proveedor de atención primaria de recomendar las vacunas apropiadas para estos pacientes y los familiares.

Referencias bibliográficas

1. Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Bull World Health Organ. 2008;86(2):140-6.
2. Organización Mundial de la Salud, Unicef y Banco Mundial. Vacunas e inmunización: situación mundial. 3a. ed. París: autor; 2010.
3. Grupo de Trabajo Vacunación Adulta y Grupos de Riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.
4. Doherty M, Schmidt-ott R, Ignacio J, Stanberry LR, Hofstetter AM, Rosenthal SL, et al. Vaccination of special populations : Protecting the vulnerable. Vaccine. 2016;34(52):6681-90.

5. Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*. 2015;7(12):1273-92.
6. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromist host. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):144.
7. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1066-75.
8. Martire B, Azzari C, Badolato R, Canessa C, Cirillo E, Gallo V, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine [Internet]*. 2018;36(24):3541–54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.061>
9. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, february 2018-Recommendations. *Vaccine*. 2018;36(24):3408-10.

Errores innatos de la inmunidad: inmunodeficiencias primarias en el paciente pediátrico

Isabel Cristina Pareja Betancur

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesor:

José Luis Franco Restrepo

Médico Inmunólogo, Director del Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Universidad de Antioquia

Introducción

El término inmunodeficiencias primarias (IDP) o errores innatos de la inmunidad (EII) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por mutaciones en genes del sistema inmune, que conllevan a la ausencia o función defectuosa de uno o más de sus componentes⁽¹⁾. Se manifiestan fundamentalmente por la susceptibilidad elevada a las infecciones, aunque también pueden presentarse como reacciones alérgicas persistentes, inflamación crónica, autoinflamación, linfoproliferación persistente, autoinmunidad o una combinación de estas manifestaciones, así como una mayor susceptibilidad a ciertos tipos de cáncer y, manifestaciones extrínsecas, entre otras⁽²⁾. Hasta ahora se han identificado más de 350 defectos genéticos en humanos y, muchos de ellos se manifiestan tempranamente en forma mendeliana, aunque cada vez es más evidente que pueden presentarse con penetrancia incompleta o expresividad variable, por mecanismos que involucran pérdida o ganancia de función en un mismo gen, lo cual resulta en más fenotipos clínicos de IDP^(3,4). Por mucho tiempo, estas enfermedades fueron consideradas raras, sin embargo, estudios recientes sugieren que son más comunes de lo que generalmente se cree. Actualmente, se estima una prevalencia media de IDP de 46 a 67 casos por cada 100.000 en niños entre el primer y los 5 años⁽⁵⁾.

Visión global del sistema inmune y su funcionamiento

Células y tejidos del sistema inmune

En el sistema inmune, los leucocitos están presentes en forma de células circulantes en la sangre y en la linfa, dispersos en prácticamente todos los tejidos, o haciendo parte de grupos celulares dispuestos específicamente como conglomerados en los órganos linfoides primarios y secundarios. Clásicamente, el sistema inmune se ha dividido en dos componentes principales: inmunidad innata e inmunidad adaptativa. Las células de la inmunidad innata son los fagocitos (polimorfonucleares y fagocitos mononucleares), las células dendríticas y las células innatas linfoides, también hacen parte de este sistema, las barreras físicas y bioquímicas de la piel y las mucosas, así como las proteínas efectoras de la respuesta inflamatoria (el complemento), entre otros⁽⁶⁾. En el sistema inmune adaptativo, las células que lo componen son los linfocitos B (inmunidad humoral), los linfocitos T (inmunidad celular) y, las moléculas efectoras que corresponden principalmente a los anticuerpos, las citoquinas y, a las moléculas citotóxicas que intervienen en la destrucción de otras células. Adicionalmente, los órganos linfoides se dividen en primarios; que corresponden a la médula ósea y el timo; y los órganos linfoides

secundarios que son los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT o *Mucosal Associated Lymphoid Tissues*). La médula ósea es el sitio en donde se da toda la inmunohematopoyesis y adicionalmente, la ontogenia de los linfocitos B, mientras que en el timo sucede la ontogenia de los linfocitos T⁽⁷⁾.

Ontogenia de las células del sistema inmune adaptativo

La ontogenia del sistema inmune adaptativo comienza en la vida fetal y continúa en forma acelerada en los primeros años, persistiendo a lo largo del resto de la vida con menor intensidad. Cada linfocito T y B en desarrollo adquiere mediante el proceso de recombinación somática, un receptor específico para una molécula (denominado receptor para el antígeno T o T Cell receptor/TCR, en linfocitos T y B Cell Receptor /BCR en linfocitos B). En este punto, el objetivo principal es expresar el receptor para garantizar la supervivencia durante la ontogenia, sin importar lo que pueda reconocer este receptor. Es más, si los linfocitos T y B no pueden expresar TCR o BCR respectivamente, son eliminados y nunca alcanzarán la periferia. Finalmente, cuando ya expresen el receptor podrán ser sometidos a un mecanismo que revisa la afinidad de este por moléculas propias de nuestro cuerpo que son presentadas a estos por diversos mecanismos. Ya que nuestro organismo no posee la información acerca de antígenos foráneos, los linfocitos que no reconozcan nada o que reconozcan moléculas propias con alta afinidad (linfocitos potencialmente autorreactivos) son eliminados en ese momento (tolerancia central). Afortunadamente, mecanismos altamente precisos en los órganos linfoides primarios permiten eliminar la gran mayoría de células potencialmente autorreactivas antes de que alcancen la periferia, promoviendo activamente la supervivencia solo de los linfocitos que preferencialmente reconocen antígenos foráneos. El resultado final es la generación de linfocitos T y B vírgenes que salen a la periferia y circulan por los órganos linfoides periféricos por un período de pocas semanas en busca de antígenos que promuevan su supervivencia; si esto no sucede, los linfocitos mueren y son eliminados. Debido a que los órganos linfoides primarios constantemente producen estas células, se garantiza

que siempre habrá linfocitos vírgenes con potencial de responder a un microorganismo en cualquier momento de nuestras vidas^(7,8).

Reconocimiento antigénico en la periferia

Las células de la inmunidad innata poseen múltiples tipos de receptores no polimórficos que reconocen en la periferia moléculas propias de los procariontes y, que se denominan patrones moleculares asociados a microorganismos (*PAMPs o Pattern Associated Molecular Patterns*). Igualmente, estas células también poseen receptores extra e intracelulares que reconocen moléculas endógenas producidas y liberadas por células dañadas o en proceso de muerte (*DAMPs o Damage Associated Molecular Patterns*) como resultado de infecciones o procesos metabólicos intracelulares defectuosos, así como subproductos de moléculas circulantes de la inmunidad innata como el complemento, entre otros⁽⁹⁾.

Por otro lado, en la inmunidad adaptativa y el reconocimiento antigénico se hace exclusivamente por el receptor para el antígeno. Los linfocitos B reconocen en los órganos linfoides secundarios antígenos microbianos solubles y responden diferenciándose en linfocitos efectores, de memoria o productores de anticuerpos (plasmocitos); los linfocitos B (LB) también pueden recibir señales coestimuladoras derivadas de fragmentos del complemento y de PAMPs. En contraste, los linfocitos T reconocen antígenos que son presentados por las células de la inmunidad innata (particularmente fagocitos mononucleares y células dendríticas) denominadas células presentadoras de antígeno (CPAs) en el contexto de las moléculas de histocompatibilidad clase I y clase II^(7,9).

Respuesta inmune a microorganismos

En la fase inicial de la respuesta inmune a un microorganismo, el reconocimiento de PAMPs y de subproductos de la inmunidad innata desencadenan una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas (proinflamatorias) que facilitan la movilización de leucocitos al sitio de la infección y, a los órganos linfoides secundarios, para promover un intercambio de información entre las células de la inmunidad innata y la adaptativa⁽⁹⁾.

Así, linfocitos T son estimulados por CPAs y los linfocitos B por antígenos solubles, lo cual desencadena la producción de IgM (e IgD) en los linfocitos B y la generación de linfocitos B de memoria IgM/IgD. No obstante, si la respuesta inmune implica antígenos T dependientes, los linfocitos T y B cooperarán en los órganos linfoides secundarios para la coestimulación que lleva al cambio de isotipo en los linfocitos B y, que resulta en la producción de IgG, IgA o IgE, así como en el aumento de la afinidad por el antígeno y, la generación de memoria inmunológica T dependiente. En este primer encuentro la respuesta inmune global puede tomar aproximadamente dos semanas^(7,9).

Memoria inmunológica en el sistema inmune

La memoria inmunológica es fundamental ya que garantiza la supervivencia de nuestra especie, facilitando el reconocimiento antigénico que lleva a una respuesta inmune rápida y efectiva. La exposición espontánea o inducida mediante la inmunización promueve el desarrollo progresivo de la memoria inmunológica y, el mantenimiento de esta a lo largo de la vida. El desarrollo de la memoria inmune comienza en forma acelerada desde el nacimiento y, se mantiene así hasta la adolescencia, cuando ya se adquieren linfocitos de memoria en un porcentaje similar al de los adultos⁽⁸⁾.

Los mecanismos que controlan el mantenimiento de la memoria inmune apenas están empezando a delinearse y, se sabe que son necesarios porque si no funcionan adecuadamente, repercuten en el desarrollo de una memoria inmune deficiente que resultará en la susceptibilidad elevada a infecciones y otras manifestaciones como autoinmunidad principalmente, que pueden aparecer en la niñez tardía, la adolescencia o la adultez^(2,7).

¿Cuándo sospechar una IDP?

Como se estableció previamente, la ausencia de función o la función defectuosa que resulta de una mutación en uno o más genes del sistema inmune conlleva a diferentes tipos de presentación clínica de estas enfermedades. Por

lo tanto, el pediatra debe sospecharlas cuando un paciente exhiba una sintomatología compatible^{9,10}. Adicionalmente, la edad de presentación, la historia de segregación familiar (incluyendo la localización geográfica), la consanguinidad (segregación genética), las muertes tempranas de causa desconocida y, las reacciones adversas severas a ciertas inmunizaciones, y otros factores como la falta de respuesta terapéutica y el desarrollo de complicaciones como el fallo en el medro, entre otros, deben elevar la sospecha de un defecto inmune responsable de las manifestaciones clínicas. De esta manera, el médico deberá realizar una historia clínica detallada y un examen físico pormenorizado con énfasis en los componentes del sistema inmune (timo, bazo, amígdalas y ganglios linfáticos), para proceder a realizar una evaluación basal del sistema inmune que oriente globalmente hacia algún problema en el funcionamiento de este⁽¹⁰⁾.

Infecciones

Las infecciones suelen ser el síntoma cardinal de muchas IDP, pueden ser bacterianas, virales, por hongos o protozoos. La edad de presentación, la severidad, la recurrencia, la persistencia y la identificación de uno (susceptibilidad restringida a un grupo de microorganismos) o más microorganismos, así como los órganos comprometidos y, el desarrollo de complicaciones y secuelas, pueden orientar al diagnóstico etiológico de una IDP en particular⁽³⁾.

Algunas señales de alarma de infecciones que pueden hacer sospechar una IDP incluyen:

- Una o más infecciones bacterianas graves (septicemia, meningitis).
- Dos o más infecciones bacterianas graves respiratorias o de otro tipo demostradas (celulitis, abscesos, otitis media supurada, neumonía, linfadenitis supurativa) en un año.
- Infecciones graves en zonas inusuales (absceso hepático, cerebral, entre otros).

- Infecciones por microorganismos patógenos frecuentes en la infancia, pero con una gravedad inusual.
- Microorganismos inusuales, oportunistas o atípicos (*P. jirovecii*, *Aspergillus*, *S. marcescens*, *Nocardia spp*, *B. cepacia* o *candidiasis recurrente*), infecciones posvacunales (BCG, poliomielitis, varicela, sarampión, rotavirus, entre otros).

Algunas de estas IDP pueden presentarse con manifestaciones extrínsecas que comprometen el tejido hematopoyético (anemia, trombocitopenia y citopenias, entre otros) y, de otros órganos con anomalías sindrómicas(10).

Algunos ejemplos de EI que pueden llegarse a identificar por grupos etarios se presentan con algunas características y el nombre de la enfermedad en la **tabla 1**.

Tabla 1. Algunas IDP y su presentación típica por grupos etarios en pediatría

Edad y manifestaciones	Diagnóstico probable
Del nacimiento a los 6 Meses	
Candidiasis mucocutánea recurrente, retraso en el crecimiento, neumonías severas (virus, <i>P. jirovecii</i>), diarrea crónica (rotavirus) y, otras infecciones severas, BCG diseminada.	Inmunodeficiencia severa combinada (IDSC).
Hipocalcemia, dismorfismo facial, cardiopatía conotruncal, infecciones severas.	Síndrome de Di George (síndrome por delección del cromosoma 22q11.2).
Retardo en caída del cordón umbilical, leucocitosis severa persistente, infecciones recurrentes.	Deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD) tipo I.
Hematoquecia, eczema persistente, trombocitopenia con plaquetas pequeñas, manifestaciones autoinmunes (citopenias).	Síndrome de Wiskott- Aldrich (WAS).
Neumonías por oportunistas y hongos, neutropenia, colangitis esclerosante.	Síndrome de Hiper-IgM ligado al cromosoma X (CD40L).
De los 6 meses a los 5 años	
Mononucleosis infecciosa progresiva grave, linfocitosis, neoplasias hematológicas.	Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP-1).
Eczema neonatal, candidiasis mucocutánea recurrente, abscesos cutáneos, neumonía necrosante y osteomielitis, formación de neumatoceles y facies toscas.	Síndrome de hiper-IgE (STAT3 AD).
Candidiasis oral, distrofia ungueal, endocrinopatías.	Candidiasis mucocutánea crónica (CMC).
Abscesos, linfadenopatía supurativa, neumonías (<i>S. aureus</i>) y osteomielitis.	Enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

Edad y manifestaciones	Diagnóstico probable
De los 5 años en adelante	
Infecciones sinopulmonares y gastrointestinales, dermatomiositis progresiva con encefalitis crónica por enterovirus.	Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XL-A).
Infecciones sinopulmonares, deterioro neurológico y telangiectasias, neoplasia.	Ataxia-Telangiectasia (AT).
Meningitis por <i>N. meningitidis</i> , infecciones sinopulmonares, autoinmunidad, malabsorción.	ID común variable o defectos de C5, C6, C7, C8 y C9.
Bacterias piógenas, bacteriemia y sepsis.	Defectos de C1q, C1r, C1s, C2, C3 y C4.
Infecciones recurrentes y graves por <i>Herpes virus</i> .	Susceptibilidad a virus genética a herpesvirus, defectos de células naturales asesinas (NK).

Fuente: adaptado de Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: Immunologic disorders in infants and children, 5.^a ed., Filadelfia, 2004, Saunders.

Clasificación de las IDP en humanos

El comité de errores innatos de la inmunidad de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) ha establecido ocho grupos con base en el componente de la inmunidad afectado⁽³⁾:

1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral.
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas asociadas.
3. Deficiencias predominantemente de anticuerpos.
4. Enfermedades por desregulación inmune.
5. Defectos congénitos del número o función de los fagocitos.
6. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata.

7. Enfermedades autoinflamatorias.

8. Deficiencias del complemento.

Adicionalmente, se estableció un grupo nuevo denominado *Fenocopias de errores innatos de la inmunidad*, para resaltar que algunas de estas enfermedades son producidas por otros mecanismos causadas por mutaciones somáticas en genes del sistema inmune o por autoanticuerpos que bloquean el funcionamiento de algún componente del sistema inmune.

Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral

Corresponden aproximadamente al 20% de las IDP en humanos y, el componente principalmente afectado son los linfocitos T (disminución severa o ausencia), aunque de manera frecuente se asocian a deficiencias de anticuerpos por defectos intrínsecos o extrínsecos de los linfocitos B2. Se clasifican de acuerdo al fenotipo inmune en: inmunodeficiencia severa combinada (IDSC) con presencia o

ausencia de linfocitos B, e inmunodeficiencias combinadas (IDC), menos profundas que la IDCS con rasgos asociados o sindrómicos(9). En estas últimas, el componente principal afectado suele ser alguna subpoblación específica de linfocitos T, acompañada de otras anormalidades inmunes y, los pacientes suelen exhibir infecciones por virus, bacterias, hongos y protozoos, en algunos casos menos profundas y en otros, algunas manifestaciones extrínsecas.

La IDSC es una emergencia pediátrica que debe sospecharse rápidamente en neonatos y lactantes menores con infecciones severas multisistémicas que inician en los primeros días a meses de vida causadas principalmente por bacterias, virus, hongos y protozoos(2,7). Al examen físico, el paciente de manera frecuente exhibe falla en el medro, atrofia generalizada del tejido linfoide y ausencia del timo en estudios imagenológicos. Los hallazgos de laboratorio incluyen linfopenia severa persistente, disminución o ausencia de la fracción gamma en la electroforesis de proteínas y, en consecuencia, inmunoglobulinas (Ig) séricas disminuidas o ausentes, además de falla en la respuesta proliferativa a mitógenos y antígenos(2,9).

El tratamiento inicial de la IDSC consiste en soporte nutricional, uso profiláctico y tratamiento agresivo con antimicrobianos con amplio espectro y terapia de reemplazo con gammaglobulina humana. No obstante, el tratamiento definitivo debe ser en lo posible la reconstitución permanente del sistema inmune mediante trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o la terapia génica(2,9). Finalmente, la vacunación con microorganismos atenuados como BCG y rotavirus, entre otros, pueden causar infecciones posvacunales con diseminación generalizada y, por lo tanto, se deben evitar. Un enfoque terapéutico similar se hace a las IDC que incluyen el TCMH, pero actualmente no hay protocolos de terapia génica establecidos.

Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas asociadas

Representan alrededor del 15% del total de las IDP. Característicamente cursan con infecciones recurrentes bacterianas, virales y fúngicas, además de una asociación

frecuente con autoinmunidad y manifestaciones alergias en algunas IDP. Las manifestaciones sindrómicas son ampliamente variables y de acuerdo al tipo de gen afectado e incluyen; retardo en el crecimiento o enanismo, dismorfismo, radiosensibilidad y mayor susceptibilidad a neoplasias, displasia ósea, microcefalia, falla medular, cardiopatías, deshabilidad intelectual, manifestaciones neurológicas, progeria y displasia ectodérmica, entre otras (2,3).

Deficiencias predominantemente de anticuerpos

Representan más del 50% de todas las IDP y afectan variablemente la producción de anticuerpos debido a defectos en el desarrollo, la maduración o la función de los LB. Cursan con infecciones recurrentes moderadas a severas principalmente de los tractos respiratorio y gastrointestinal, causadas preferentemente por bacterias extracelulares encapsuladas y ciertos virus. En algunos defectos se pueden observar manifestaciones autoinmunes, hiperplasia nodular linfoide y mayor incidencia de ciertas neoplasias(3,9).

La presentación fenotípica inmune va desde los defectos severos que causan ausencia de LB en sangre periférica con ausencia de Ig en el suero como la agammaglobulinemia congénita, hasta las deficiencias de anticuerpos con reducción severa de al menos dos isotipos de Ig en suero con LB normales o bajos, dentro de las cuales está la inmunodeficiencia común variable (IDCV) que es la forma de IDP sintomática más común en humanos; se diagnostica con concentraciones séricas bajas de al menos 2 de las 3 Ig (IgG e IgA, o IgM), además de la producción deficiente de anticuerpos específicos contra antígenos. Finalmente, se encuentran las deficiencias aisladas de isotipos de Ig y, la deficiencia de anticuerpos específicos con LB normales(2,4).

Enfermedades por disregulación inmune

Incluyen las IDP que afectan la generación, el transporte intracitoplasmático, la exocitosis de los gránulos lisosomales, el control de la activación celular, la linfoproliferación y la apoptosis. Este grupo incluye la linfohistiocitosis hemofagocítica, los síndromes linfoproliferativos autoinmunes,

la autoinmunidad aislada o en asociación con manifestaciones no inmunes y, el grupo de defectos genéticos de LT reguladores (Tregs) de los cuales hacen parte el síndrome de inmunodeficiencia, la poliendocrinopatía, la enteropatía ligada al X, entre otros(2,4). Adicionalmente, este grupo incluye defectos genéticos que predisponen a la enfermedad inflamatoria intestinal de presentación temprana en niños, asociada a infecciones recurrentes respiratorias, inflamación sistémica y, ocasionalmente a mayor susceptibilidad de presentar neoplasias hematológicas. El tratamiento incluye en muchos casos la inmunosupresión para el control de la desregulación inmune(2,4).

Defectos congénitos del número o función de los fagocitos

Representan alrededor del 11% de las IDP. Hacen parte de este grupo los defectos en el número y la función de los neutrófilos, a veces se observan manifestaciones extrínsecas cutáneas y neurológicas, entre otras. Se incluyen las neutropenias severas, los defectos en la motilidad de los neutrófilos, además de la deficiencia de adhesión leucocitaria y la enfermedad granulomatosa crónica (EGC), entre otros(2,4). Estos pacientes presentan tempranamente predisposición a infecciones recurrentes de la piel, mucosas y órganos profundos por bacterias extracelulares, hongos y algunos oportunistas(3).

Defectos en la inmunidad intrínseca e innata

Este grupo incluye las IDP que predisponen a un rango estrecho de microorganismos patógenos y algunas resultan en enfermedades infecciosas potencialmente fatales a edad temprana. El más estudiado es el síndrome de susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias y se debe a mutaciones en genes que codifican para proteínas involucradas en el eje de señalización de las citoquinas IL-12/IL23/IFN- que conectan la respuesta inmune de monocitos, macrófagos, células dendríticas y NK a los LT(3,4).

Los pacientes presentan infecciones diseminadas causadas por micobacterias atípicas, BCG regional o diseminada y mayor susceptibilidad a infecciones por *Salmonella*

non-typhi y *Candida spp.* también existe la predisposición a la infección por bacterias encapsuladas como en los defectos en la vía de la señalización de los receptores tipo Toll (TLRs), mientras que en otros pacientes, la susceptibilidad se presenta en infecciones virales severas como el sarampión diseminado posvacunal, la influenza severa, la encefalitis por VHS tipo I, las infecciones virales cutáneas (epidermodisplasia verruciforme), la candidiasis mucocutánea crónica y, por las infecciones fúngicas invasivas(2,4). En estos pacientes no es frecuente encontrar anomalías en la inmunidad adaptativa.

Enfermedades autoinflamatorias

Son causadas por defectos genéticos que afectan a las proteínas encargadas del control de la respuesta inflamatoria y, se manifiestan en algunos casos por la aparición temprana de episodios recurrentes de inflamación sistémica (fiebre periódica), rash, serositis, linfadenopatías y, artritis con elevación de reactantes de fase aguda con períodos asintomáticos(2,4). En este grupo también se encuentran las interferonopatías tipo I; que producen vasculopatías, enfermedad inflamatoria sistémica, síndrome de Aicardi-Goutierres y, otras manifestaciones neurológicas severas de presentación temprana y, formas de lupus eritematoso sistémico (LES)(2).

Deficiencias del complemento

Las deficiencias del complemento constituyen cerca del 3% de las IDP y son causadas por mutaciones en genes que codifican para las proteínas de las vías del complemento clásica, alterna, de las colectinas o las proteínas reguladoras de su activación. Las anomalías inmunes en las deficiencias del complemento son variables según el tipo de proteína comprometida(2,4). En las deficiencias de las proteínas de la vía clásica; los pacientes desarrollan enfermedades autoinmunes especialmente lupus eritematoso sistémico. Son defectos que afectan las proteínas C1(de las tres subunidades, la deficiencia más común es la de C1q), C2 y C4, pero por su redundancia funcional, la ausencia de estas fracciones generalmente no predispone a infecciones. El angioedema hereditario resulta de

las mutaciones en C1INH que codifica para el inhibidor de la esterasa del C1, que es un inhibidor fisiológico de varias proteasas que mantienen la homeostasis del complemento(2,4).

Abordaje diagnóstico

La evaluación inicial requiere de una anamnesis completa (tiempo de caída del cordón umbilical, reacciones adversas a vacunas, historia de infecciones, duración de las mismas y su gravedad), una exploración física exhaustiva (palpar vísceras, cadenas ganglionares, evaluar lesiones en piel y demás tejidos accesorios, documentar presencia de timo) y, un estudio detallado del núcleo familiar (fami-lograma) haciendo énfasis en los antecedentes familiares

específicos como: muertes tempranas, enfermedades raras y consanguinidad.

Algunos defectos pueden identificarse fácilmente mediante un hemograma completo tipo IV, una electroforesis de proteínas, la dosificación de Ig séricas y, evaluación del complemento (ver tabla 2). Además, es fundamental tener pruebas serológicas que documenten la respuesta inmune a un microorganismo específico, sin embargo, en algunos casos en donde la IDP se caracteriza por deficiencia de anticuerpos, es necesario realizar pruebas moleculares que incluyan cargas virales (incluyendo VIH) y, realizar estudios histopatológicos e imagenológicos. Es fundamental tener en cuenta los valores condicionados a la edad del paciente para su interpretación, particularmente en el paciente pediátrico.

Tabla 2. Diagnóstico de laboratorio de algunas IDP

Pruebas Iniciales	Pruebas Avanzadas	Otras
Linfocitos B		
Dosificación de IgG, IgM, IgA e IgE en suero. Respuesta de anticuerpos a antígenos de vacunas.	Recuento absoluto de linfocitos B en SP por CF. Respuesta de anticuerpos a vacunas de refuerzo. o vacunas nuevas.	Fenotipificación de LB por CF. Biopsias de tejido linfoide.
Linfocitos T		
Recuento de linfocitos T (CD3 y CD4/CD8) en SP. Rx de tórax: timo.	Subpoblaciones de Linfocitos T, B y NK en SP por CF. Respuesta proliferativa a mitógenos. Expresión de HLA. Análisis cromosómico.	Subpoblaciones de linfocitos T, (vírgenes y memoria). Activación, apoptosis en linfocitos T.

Pruebas Iniciales	Pruebas Avanzadas	Otras
Fagocitos		
Recuento absoluto de neutrófilos. Explosión respiratoria de los neutrófilos.	Expresión de moléculas de adhesión (CD11b/CD18) por CF.	
Complemento		
CH50. Concentración C3 y C4.	AH50. Dosificación de subcomponentes específicos.	

Fuente: adaptado de Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: Immunologic disorders in infants and children, 5.^a ed., Filadelfia, 2004, Saunders.

A tener en cuenta al momento de interpretar los resultados

- Si el recuento absoluto de neutrófilos es normal se excluyen los defectos de adhesión leucocitaria, la neutropenia adquirida y congénita.
- Si el recuento de linfocitos es normal, es poco probable que el paciente tenga un defecto grave del linfocito T (los LT constituyen el 70% de los linfocitos circulantes y su falta provoca una linfopenia llamativa)
- En los pacientes con infecciones bacterianas recidivantes o inusuales está indicada la evaluación de los LT y la función de la célula fagocítica, aunque los resultados de las pruebas de detección selectiva iniciales normales, incluidos el hemograma, el recuento diferencial manual y las inmunoglobulinas.
- Si el recuento de las inmunoglobulinas y los neutrófilos son normales: evaluar la función del complemento, el estallido respiratorio y, si es posible, realizar pruebas genéticas o moleculares.
- Ante la sospecha de infecciones víricas, micóticas y por oportunistas: realizar hemograma completo con diferencial, prueba de hipersensibilidad retardada y descartar VIH.
- Si hay linfopenia; realizar estímulo con antígeno/mitógeno, pruebas genéticas o moleculares y análisis de citocinas y enzimas.
- Las deficiencias de anticuerpos se manifiestan a partir de los 4 a 6 meses de edad, cuando el niño pierde la protección de los anticuerpos maternos transferidos por vía transplacentaria; a diferencia de las IDP de LT cuyos síntomas comienzan poco después del nacimiento(8,10,11).

Tratamiento

Una vez se sospeche la presencia de una IDP, se debe establecer rápidamente un esquema de medidas preventivas que aplique a la mayoría de los pacientes a pesar de los diferentes tipos de IDP(12). Los pacientes suelen ser

complejos, por lo que es ideal reunir un equipo multidisciplinario de especialistas para abordar integralmente la enfermedad en el paciente.

Las medidas preventivas incluyen: el aislamiento por contacto y en ocasiones por aerosoles. Se deben restringir las visitas familiares y, en lo posible, identificar al personal médico y de apoyo entrenado en el manejo de estos pacientes. Debe evaluarse el esquema de vacunas para modificarlo, suspenderlo de manera temporal o permanentemente de acuerdo con la patología de base. Para algunos, la terapia respiratoria y la esterilización de la piel puede ser necesaria. Si en la IDP específica se indica el TCMH, debe hacerse rápidamente la tipificación de alta resolución de HLA en el paciente y, comenzar la búsqueda de donantes potenciales. En los casos más severos, se deben limitar las transfusiones sanguíneas por el peligro de desarrollar enfermedad de injerto vs hospedero postransfusional, o por la sensibilización potencial del paciente al trasplante.

Es vital establecer una profilaxis antimicrobiana en los casos indicados y de la mano del infectólogo pediatra. En la inmunodeficiencia combinada grave está indicada la profilaxis contra bacterias, virus y hongos(12,13). Para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) en dosis de 25 mg/kg/día (basado en el componente TMP). Aunque se han utilizado otros numerosos antibióticos, la concentración selectiva de TMP-SMZ en los fagocitos, su amplio espectro de actividad microbicida y su falta de actividad contra la flora anaeróbica del trato gastrointestinal hacen de este el antimicrobiano de elección para la profilaxis en la enfermedad granulomatosa crónica. Se indica además el fluconazol para la profilaxis antifúngica(13).

En el caso de enfermedad granulomatosa crónica, la terapia recomendada para la profilaxis antifúngica de por vida es la administración de itraconazol a 10 mg/kg solución oral administrada una vez al día, con dosis máxima de 200 mg; y de antibiótico el TMP-SMZ a las dosis mencionadas(13). El interferón gamma (IFN- γ) se ha utilizado debido a su papel en el aumento de los macrófagos y la fagocitosis, pero los efectos secundarios son frecuentes(13).

Inmunoglobulina humana estándar

Se emplea de manera rutinaria y en forma permanente en pacientes con diferentes tipos de IDP que exhiben deficiencias variadas de anticuerpos, esencialmente como terapia de reemplazo. Adicionalmente, puede ser empleada como inmunomodulador en algunas IDP, en pacientes con manifestaciones agudas severas de linfocitosis hemofagocítica que requieren inmunosupresión(8,14). La dosis inicial estándar de IgIV para el tratamiento es de 400 mg/kg (400 a 600 mg/kg) cada tres a cuatro semanas. Con dosis iniciales de 100 a 200 mg/kg por semana(11,14).

Vacunación

- Todas las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas en los pacientes con IDP de LT.
- En pacientes con agammaglobulinemia está contraindicada la vacuna de poliovirus vivos atenuados, por la posibilidad de infección diseminada.
- En los niños con deficiencias del sistema fagocítico, únicamente está contraindicada la vacuna de la BCG(15).

Tratamiento definitivo

El trasplante de células hematopoyéticas y la terapia génica son dos tipos de terapia curativa que se practica en ciertos tipos de IDP, lo cual reduce significativamente la morbimortalidad(8).

Situaciones especiales en pediatría

Hipogammaglobulinemia prolongada de la infancia (HGPI)

En el embarazo, el feto en condiciones estériles típicamente solo produce cantidades significativas de IgM. Por lo tanto, cuando el niño nace, toda la IgG es de origen materno como

resultado de la acumulación gradual, particularmente en los dos últimos trimestres del embarazo, de IgG materna. Después del nacimiento y en las siguientes 8 a 12 semanas, el neonato experimenta una reducción progresiva de los niveles de IgG de origen materno, y no pueden ser compensados rápidamente por la inmadurez inmune del niño. Esta condición se conoce como hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia y comienza a estabilizarse gradualmente a medida que el lactante comienza a acumular IgG propia, alrededor de los seis meses de vida, hasta alcanzar los valores normales de IgG del adulto hacia los cinco años^(16,17).

La HGPI es una condición inmune de origen desconocido, en la cual el lactante no puede normalizar los niveles de IgG, prolongando la hipogammaglobulinemia fisiológica con consecuencias clínicas. Particularmente, después de los seis meses de vida, el paciente comienza a presentar infecciones recurrentes bacterianas o virales moderadas que afectan el tracto respiratorio y gastrointestinal, excluyendo otras causas comunes de infecciones recurrentes en menores de cinco años. La única anomalía inmune que exhiben es una IgG sérica por debajo de 2 DS para la edad. En la definición estricta, estos pacientes no tienen otras

anormalidades en la inmunidad humoral ni celular y, exhiben respuestas de anticuerpos normales a inmunizaciones. La frecuencia de HGPI se estima en 0,061 a 1,1 casos por 1.000 nacidos vivos. El tratamiento es conservador e incluye profilaxis antimicrobiana o antibióticos terapéuticos en situaciones específicas. Se ha llegado a emplear IGS en algunos pacientes en forma temporal⁽¹⁶⁾. Estos niños deben ser monitoreados continuamente, ya que en algunos casos se ha documentado que la HGPI es la primera manifestación de una IDP definida^(16,17).

Conclusiones

Sospechar un EII (o IDP), diagnosticarlo y tratarlo adecuada y oportunamente tiene un impacto fundamental en la calidad de vida de estos pacientes. Conocer los aspectos básicos de la inmunología y estas enfermedades, es una necesidad en pediatría, no solo porque las IDPs se manifiestan en la edad pediátrica principalmente, sino porque existen muchas alternativas terapéuticas que incluyen la curación e incluso la prevención de la recurrencia de la enfermedad mediante la consejería genética.

Referencias bibliográficas

1. McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(supl. 1):S11.
2. Franco J, Patiño PJ, Orrego JC. Inmunodeficiencias primarias. Capítulo 30. *Inmunología de Rojas*. En: *Biológicas*. Medellín; 2015.
3. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96-128.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129-43.
5. Kobrynski L, Powell RW, Bowen S. Prevalence and morbidity of primary immunodeficiency diseases, United States 2001-2007. *J Clin Immunol*. 2014;34(8):954-61.

6. Abbas Abul LA, Pillai Shiv. Células y tejidos del sistema inmunitario. En: Inmunología celular y molecular. 8a. ed. España: Elsevier; 2015.
7. Abbas Abul LA, Pillai Shiv. Propiedades y generalidades de las respuestas inmunitarias. En: Inmunología celular y molecular. 8a. ed. España: Elsevier; 2015.
8. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-205.e1-78.
9. Abbas Abul K LAH, Pillai Shiv. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. En: Inmunología celular y molecular. España: Saunders/Elsevier; 2015.
10. Buckley Rebecca. Evaluación de una sospecha de inmunodeficiencia. En: Mandell, Douglas y Bennett: enfermedades infecciosas principios y práctica. Vol. 1. 8a. ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
11. Jesús RC. Inmunodeficiencias primarias. Enfoque y tratamiento iniciales. España: Asociación Española de Pediatría; 2003.
12. Olmos C, Quijano CL. Infecciones recurrentes y sospecha de inmunodeficiencias primarias. PRECOP. SCP. 2015.
13. Slack MA, Thomsen IP. Prevention of infectious complications in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(supl. 1):S25-S30.
14. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3S):S1-S46.
15. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1066-75.
16. Dorsey MJ, Orange JS. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(5):590-5.
17. Moschese V, Cavaliere FM, Graziani S, Bilotta C, Milito C, Chini L, et al. Decreased IgM, IgA, and IgG response to pneumococcal vaccine in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):617-9.

Tuberculosis latente: nuevos aspectos para un viejo problema

Edison Aristizábal

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesora:

Claudia Beltrán

Pediatra infectóloga, Universidad de Antioquia

Introducción

La tuberculosis es una patología vigente en la epidemiología local, a pesar de todos los esfuerzos desde el siglo pasado de erradicarla y los constantes avances en la terapéutica. Entre las diferentes formas de presentación de esta enfermedad, este capítulo abordará el tema en la tuberculosis latente y la aproximación diagnóstica o terapéutica desde el primer nivel de atención. Se aclarará cómo un correcto abordaje puede incidir directamente en la prevención de complicaciones sistémicas, en el crecimiento y en el desarrollo de los pacientes, como en la administración adecuada de los recursos del sistema de salud.

Epidemiología

La tuberculosis en Colombia, según datos del Instituto Nacional de Salud (INS) para el periodo XI de 2018, se notificaron 12.115 casos, de estos; el 0,5% correspondió a menores de un año, el 3% a los pacientes entre 1 y 14 años y, el 14,3% al grupo entre los 15 y 24 años. Se reportó una incidencia de 22,1 casos por cada 100.000 habitantes al año, sumando manifestaciones extrapulmonares y pulmonares. En los informes presentados a finales de 2017 por el INS, se hizo el desglose del dato en menores de 14 años; encontrándose que

en total 540 pacientes fueron reportados con TB confirmada por laboratorio; de estos, cerca del 19,1% correspondían a población indígena(1). Con respecto a la población entre 1 y 4 años, fue de las más afectadas con el 20% de los casos aproximadamente, seguida del grupo de menores de un año con un porcentaje del 12,8%(1).

Según los datos reportados por la herramienta *Demographic and Health Survey (DHS)* a la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2010, a nivel local se reportaron 301 casos en menores de cinco años que iniciaron manejo para TB latente luego de demostrarse enfermedad tuberculosa entre los contactos.

Para Colombia se reportaron alrededor de 3,8 casos de contactos por niño ingresado al estudio, comparando con países de alta incidencia como Yemen en el que podían tener 6,7 contactos por caso y, Afganistán con cerca de 7,4 contactos por caso (más de 24.666 pacientes candidatos para tratamiento TB latente), mientras que, en países con mejores condiciones de vida como Austria se reportaban 2,2 contactos, pero sin niños con TB latente.

Teniendo en cuenta lo anterior, la casuística del mundo nos dice que los pacientes con prueba de tuberculina positiva, sin

enfermedad activa y, sin cumplir con el esquema de tratamiento recomendado por la OMS, pueden desarrollar enfermedad tuberculosa en cualquier momento de su vida entre el 4 al 6%(2).

Definición

La tuberculosis latente es una condición en la cual el individuo se infecta por contacto bacilífero sin desarrollar enfermedad activa, es decir, en un estado latente asintomático. Se presenta en un paciente asintomático con radiografía de tórax normal con:

- Prueba de tuberculina positiva.
- Contacto con un nexo epidemiológico conocido, un niño menor de cinco años o un paciente inmunocomprometido con test de mantoux o interferón Gamma Release Assay (IGRA) positivo aun sin contacto epidemiológico positivo.

El objetivo principal en estos pacientes es estudiar y descartar la TB activa, posteriormente el enfoque se dirige a evitar la progresión a enfermedad tuberculosa con tratamiento farmacológico en los pacientes con riesgo. La progresión puede ser hasta del 40% en menores de un año y del 25% en los menores de dos años(4). En el contexto de una exposición a TB en un paciente menor de cinco años, la recomendación actual sugiere el inicio de tratamiento farmacológico, al cual clásicamente se le acuñó la terminología de *profilaxis secundaria o postexposición*, pero actualmente se recomienda sea reemplazada por *tratamiento para tuberculosis latente*, ya que es más adecuada para enunciar esta condición(3).

Tan importante como definir la presencia de enfermedad activa, es saber en qué consiste la exposición a tuberculosis, ya

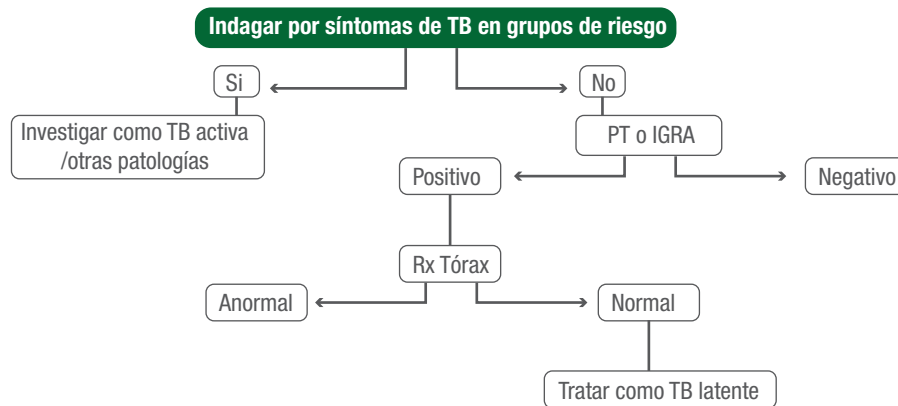
que una selección arbitraria sometería a pacientes a tratamientos innecesarios o, por el contrario, subestimaría la carga y el riesgo de progresión de la enfermedad. La definición operativa de exposición a TB tiene las siguientes características:

- Contacto reciente, durante los últimos tres meses, estrecho (>4 horas diarias en la misma habitación) con un paciente confirmado o con sospecha de TB.
- Prueba de tuberculina (PT) negativa (<5 mm). Si se realiza IGRA, debe ser negativo.
- Ausencia de síntomas y signos clínicos compatibles con TB.
- Radiografía de tórax normal aún en pacientes inmunodeficientes o pequeños(3,4,5).

En este contexto de selección de los pacientes, surge la duda de la utilidad y el proceso de tamizaje adecuado para los niños y adolescentes. En este punto, la Academia Americana de Pediatría (AAP) es clara al recomendar que, si el paciente no tiene factores de riesgo, no se beneficia de PT ni de IGRA, ya que el tamizaje universal con estas pruebas muestra bajas frecuencias de detección de enfermedad (2% para PT y 0,02% para IGRA) y, no son intervenciones por ende costo-efectivas. Sí es un punto de buena práctica realizar un cuestionario aplicable en la consulta externa a los pacientes que llegan por primera vez, buscando factores de riesgos para la enfermedad. La AAP recomienda hacer esto cada seis meses el primer año de vida y, a partir de allí en forma anual, si se encuentra algún factor de riesgo se procede entonces a realizar PT e IGRA o tratamiento para TB latente según sea el caso(4,5).

La OMS brinda un algoritmo muy sencillo para realizar la selección del paciente que resume lo anterior (**ver gráfico 1**):

Gráfico 1. Abordaje inicial del paciente sospechoso de TB latente en la consulta inicial



Fuente: adaptado de World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva; 2018.

- Al paciente menor de cinco años, sin VIH con exposición a TB, requiere manejo para TB latente, si se evidencia característica sintomática estudiar enfermedad tuberculosa.
- Al paciente mayor de cinco años inmunocompetente aplicar este algoritmo.

Diagnóstico: ¿a quién evaluar?

Para responder efectivamente la cuestión del paciente con indicación de evaluar para TB latente, se tienen que plantear las siguientes situaciones: ¿cuál es el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa? ¿cuál es el impacto de iniciar terapia para TB Latente? ¿tiene una condición especial que lo ponga en riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa? Con base en esto se deben analizar las siguientes características:

Edad: esta condición se ha venido modificando en las últimas dos décadas; ya que, a inicios de este siglo, algunas guías sugerían el tratamiento para todos los menores de 18 años con exposición. Para 2010, la Sociedad Americana del Tórax y la AAP sugerían que los menores de cuatro

años eran los que tenían mayor riesgo y debían recibir profilaxis⁽³⁾. La OMS desde 2014, definió que el paciente menor de cinco años con contacto para TB debía recibir tratamiento y, lo reafirma en sus guías del 2018⁽⁶⁾, lo mismo que la Sociedad Española de Infectología Pediátrica⁽³⁾ y, la Sociedad Americana del Tórax en su guía conjunta con IDSA⁽²⁾. Otras posturas han disminuido ese límite de edad a menores de dos años, como lo hizo la Sociedad Británica del Tórax en 2016, apoyados en estudios que sugieren que la profilaxis no es superior a la vigilancia, a la espera de los resultados de PT o IGRA, salvo en niños pequeños o inmunodeficientes, que tienen más riesgo de enfermedad tuberculosa luego de la exposición⁽³⁾.

En el contexto de los pacientes mayores de cinco años, hay variaciones que se interpretan según el criterio clínico del evaluador, siempre y cuando el paciente sea inmunocompetente y, no tenga hallazgos de enfermedad activa⁽⁴⁾. Si al realizarse la anamnesis, el examen clínico y, la PT o IGRA, se obtienen resultados negativos o no sugestivos de TB latente, se diferirá el manejo farmacológico para una siguiente evaluación en 8 a 12 semanas. Posteriormente, se hará PT o IGRA y, si es negativa no requerirá tratamiento. La OMS en la actualización de las guías para TB del

2018, hace una salvedad y, es que en los países de alta incidencia se podría optar por tratamiento para TB latente desde el inicio, de acuerdo con las guías nacionales. Hay que tener en cuenta que es una recomendación condicional y de baja evidencia(6).

Inmunocomprometidos: siempre tener en cuenta los diferentes escenarios que se pueden encontrar a continuación:

- Paciente con malignidades hematológicas o tumores sólidos, ya que tienen mayor riesgo de progresión a enfermedad (incidencia del 16,8%)(4).
- Pacientes en tratamiento con terapias inmunomoduladoras por riesgo de reactivación, por ejemplo, que reciban antagonistas del TNF. Por protocolo debería realizárseles evaluación para TB antes del inicio de la terapia(5).

- A los pacientes con VIH se les debe realizar protocolariamente evaluación anual desde los 3 a los 12 meses de vida en los casos de infección perinatal y, al momento del diagnóstico de la infección en niños mayores y adolescentes, teniendo cuidado que, según el grado de inmunosupresión, se pueden generar falsos negativos en la interpretación de la prueba de tuberculina, especialmente con conteos de CD4 <200 células/ μ L(4,5). En los contextos de alta incidencia, donde no sea posible realizar la evaluación completa para TB latente, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico sin importar el número de CD4, ya que la progresión a enfermedad activa se ha reducido entre el 40 y el 50%(4,6).
- Pacientes diabéticos, con falla renal crónica o silicosis.

Uso de drogas intravenosas: se puede realizar una síntesis de lo anterior organizándolo según el riesgo de progresión y, correlacionándolos con los resultados de la prueba de tuberculina (**ver tabla 1**):

Riesgo de desarrollar tuberculosis		
Bajo	Intermedio (RR 1.3 – 3)	Alto riesgo (RR 3 – 10)
PT >15 mm	PT >10 mm	PT \geq 5 mm
Sin factores de riesgo	Diabetes	Edad <5 años
	Falla renal crónica	Terapia inmunosupresora
	Drogas IV	Tumor sólido o malignidad
		VIH

Fuente: modificada de Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American thoracic society/Infectious diseases society of America/Centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. Clin Infect Dis. 2017;64(2):111–5.

Cómo evaluar: papel de la prueba de tuberculina e IGRA

En la actualidad no hay una prueba de oro para el diagnóstico de la tuberculosis latente, tanto la PT como el IGRA exigen una respuesta inmune competente para realizar una completa interpretación del caso y, se han planteado esquemas según la edad de evaluación con ambas pruebas como es el caso de las recientes actualizaciones de la AAP⁽⁶⁾.

Prueba de tuberculina: es un método de medición indirecta que se vale de reacciones de hipersensibilidad tipo IV para lograr su objetivo. Normalmente se introducen cerca de 5 unidades de proteína purificada de tuberculina en forma intradérmica en el antebrazo hasta lograr un habón de 6 a 10 mm, posteriormente entre las 48 y las 72 horas, se realiza su interpretación por personal entrenado, midiendo los bordes transversalmente al eje longitudinal del antebrazo y, se da su medición en milímetros⁽⁵⁾. Los puntos de corte que nos hablan de positividad se deben asociar al riesgo de progresión a enfermedad tuberculosa para definir la acción a realizar; para los pacientes con alto riesgo el punto de corte es de 5 mm, riesgo moderado corresponde a 10 mm y bajo riesgo a 15 mm⁽⁵⁾.

Se han suscitado dudas acerca de la interpretación de la prueba en pacientes ya previamente inmunizados para BCG (vacunados post-infancia o se repitió una dosis), como también en los que están desnutridos, los que recibieron recientemente vacunación contra sarampión, varicela o influenza, en pacientes que reciben fármacos

inmunosupresores, en los menores de tres meses y, con enfermedad diseminada^(2,5). En la literatura se reporta que del 10 al 40% de los pacientes inmunocompetentes que presentaron cultivos positivos para TB, inicialmente tuvieron una PT negativa⁽³⁾. Aun así, hace parte de las recomendaciones de las guías a nivel mundial dado su bajo costo, la cantidad de estudios controlados que soportan su uso en el manejo de TB latente y, están claramente establecidas las definiciones de conversión de la prueba en el caso de la evaluación seriada.

La AAP adoptó que la PT era la prueba de elección para los menores de dos años y, en el caso de los mayores de dos años, se deja su uso para aquellos pacientes no vacunados con BCG, siempre y cuando cumplan con condiciones de riesgo de enfermedad y, condicionados al estado clínico del paciente⁽⁵⁾, la Sociedad Americana del Tórax en el 2017 dio una recomendación similar, pero extiende el corte de edad a los mayores de cinco años, ya que el comportamiento de la inmunidad a esa edad es similar a la del adulto y, aclarando que la prueba de tuberculina es una opción razonable cuando hay dificultades en el acceso a otras pruebas como IGRA⁽²⁾. Así mismo, están establecidos los valores sugeridos según la evaluación del riesgo realizada previamente y la edad (**ver tabla 2**) que son reconocidas por las sociedades. Para la OMS el uso de PT o IGRA es totalmente válido ya que poseen similares ventajas y desventajas, no fija un corte de edad como la AAP, tampoco limita su uso por vacunación previa y, coincide con otras asociaciones en que se debe obrar según la disponibilidad de recursos y la facilidad de aplicación de la prueba como del seguimiento, por lo tanto, la elección de las pruebas se debe ajustar a la situación del paciente y su entorno⁽⁶⁾.

Tabla 2. Definiciones de prueba de tuberculina

Definiciones de la prueba cutánea de tuberculina positiva (TST)
Resultados en bebés, niños y adolescentes

Induración >5 mm

Niños en contacto cercano con personas conocidas o con sospecha de contagio con tuberculosis.

Induración >5 mm

Niños sospechosos de tener tuberculosis:

- Hallazgos en la radiografía de tórax compatibles con tuberculosis activa o previa.
- Evidencia clínica de enfermedad por tuberculosis.

Niños que reciben terapia inmunosupresora o con afecciones inmunosupresoras, que incluyen:

- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Induración >10 mm

Niños con mayor riesgo de enfermedad tuberculosa diseminada:

- Niños <4 años.
- Niños con otras afecciones médicas asociadas: la enfermedad de Hodgkin, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o malnutrición (**ver tabla 3**).

Niños con probabilidad de mayor exposición a la tuberculosis:

- Niños nacidos en regiones de alta prevalencia del mundo.
- Niños que viajan a regiones de alta prevalencia del mundo.
- Niños frecuentemente expuestos a adultos que están infectados con VIH, sin hogar o encarcelados; usuarios de drogas ilícitas; o residentes de hogares de ancianos.

Induración >15 mm

Niños >4 años, sin ningún factor de riesgo.

Fuente: adapta de American Academy of Pediatrics. Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Kimberlin DW, editor. American Academy of Pediatrics; 2018.

Ya en la práctica, la interpretación debe alinearse al escenario clínico que plantea el paciente. En el caso del paciente con sospecha de TB latente menor de cinco años, que no tenga reactividad en la prueba, pero por nexo epidemiológico el riesgo es alto, se debe iniciar tratamiento para luego, entre las 8 y las 12 semanas, repetir la prueba y definir la continuidad del tratamiento. Ya en el niño con VIH menor de cinco años, la OMS plantea que incluso en países de alta incidencia y, ante la sospecha clínica o el contacto estrecho, no se realice una previa evaluación con PT, sino que se indica el tratamiento para TB latente, ya que se demostró que los beneficios de evitar la progresión superaban los riesgos de efectos adversos(6).

Interferon-gamma release assays (IGRAs): es una prueba que requiere de flebotomía, se basa en la medición de la producción de interferón gamma por parte de los linfocitos T cuando se estimulan con antígenos del complejo Mycobacterium tuberculosis, los cuáles no se encuentran en la vacuna de BCG(5). Produce una respuesta inespecífica, por la cual no se puede definir si hay una infección latente o una enfermedad tuberculosa, por ende, no reemplaza al diagnóstico microbiológico. Así mismo, un resultado negativo no descarta la presencia de enfermedad tuberculosa en un paciente con clínica sospechosa de la enfermedad y, tal como la PT, no es confiable realizarla en el menor de tres meses(5).

La AAP en sus recomendaciones actuales del 2018, propone el uso de IGRA a partir de los dos años, dado que su perfil de detección es similar a la prueba de tuberculina, disminuye los factores de confusión por inmunización previa y, por consiguiente, la tasa de falsos positivos también baja⁽⁵⁾. Las guías de la Sociedad Americana del Tórax y la IDSA recomendaron el uso de IGRA a partir de los cinco años con las siguientes condiciones: sospecha alta de infección por M. tuberculosis, tiene riesgo bajo a moderado de progresión de la enfermedad, se decidió que la prueba de tuberculina está justificada, haber tenido una historia de vacunación con BCG y que el paciente no puede regresar para la lectura de la PT^(2,7).

Tratamiento: ¿cuáles son las recomendaciones sobre los esquemas farmacológicos?

Los esquemas de tratamiento para TB latente iniciaron y se han mantenido vigentes con isoniazida. Estos han marcado la pauta desde hace más de 40 años dado su efectividad, que se acerca al 100% con una adecuada adherencia, gracias a su facilidad de administración y su bajo costo. Pero los cambios más recientes se han dado en pro de buscar esquemas más cortos con igual efectividad y, menos efectos adversos^(3,4,5). En la actualidad, existen cerca de cuatro pautas de tratamiento que se pueden ajustar según las condiciones del paciente y de la región geográfica, la adherencia y las características de los programas de salud pública, de hecho, ninguno de estos ha mostrado una superioridad con respecto a los otros en forma contundente⁽⁴⁾.

Luego de descartar TB activa y seleccionar al paciente según el riesgo mencionado, se define la pauta de tratamiento. No es necesario realizar paraclínicos de ingreso ni de seguimiento en estos pacientes, debido al muy bajo riesgo de hepatotoxicidad. Es posible que, en los casos de población pediátrica con hepatopatía, malnutrición, obesidad o con VIH, se haga en forma rutinaria evaluación de función hepática^(4,5).

Los esquemas actualmente recomendados son:

Isoniazida (H) durante 6 a 9 meses (6 H o 9 H): bactericida, bajo riesgo de efectos adversos, metabolismo hepático y excreción renal, alcanza niveles adecuados en líquido cefalorraquídeo⁽⁵⁾. Es la terapia estándar recomendada en guías nacionales, por lo accesible y costo-efectiva, reduce en forma significativa la progresión a enfermedad tuberculosa (OR: 0.65; 95% IC; 0,50-0,83)⁽⁶⁾. Su administración oral es fácil, incluso se puede pulverizar para mejorar su uso en los lactantes. La pauta de duración del tratamiento puede ser variable, para la OMS un tratamiento diario por seis meses puede ser suficiente⁽⁶⁾, aunque algunos estudios tienden a mostrar resultados que indican una disminución en la efectividad del 30% en comparación con el esquema de 9 meses⁽⁴⁾. Pero en la actualidad se recomienda el tratamiento por seis meses de monoterapia. Si hay incumplimiento, inmunodeficiencia o concomitancia con enfermedades crónicas debería prolongarse por nueve meses preferiblemente⁽³⁾. El riesgo de neuritis y convulsiones con el tratamiento con isoniazida es bajo, por lo cual, el suplemento de piridoxina debería suministrarse solo en ciertos casos como: pacientes con lactancia materna exclusiva, pacientes con deficiencias nutricionales, baja ingesta de leche, embarazadas y pacientes con VIH⁽⁵⁾.

Rifampicina durante 4 meses (4 R): pertenece al grupo de las rifamicinas, son bactericidas, con adecuada distribución al líquido cefalorraquídeo. Su metabolismo es hepático y su excreción urinaria, puede llegar a interferir con otros medicamentos (ej. anticonceptivos orales). Tiene muy pocos efectos adversos entre los cuales están: hepatotoxicidad, prurito y trombocitopenia, debe explicarse que puede colorear de una tonalidad naranja la orina, el sudor e incluso las lágrimas⁽⁵⁾. Su administración oral también es sencilla, ya que su presentación en cápsulas puede suministrarse con líquidos o alimentos semiblandos.

Con respecto a su uso, es seguro y tan efectivo como los esquemas de 6 y 9 meses de isoniazida⁽⁶⁾, existen hay estudios del 2018 que muestran que la proporción de

terminación del tratamiento es superior comparada con isoniazida (diferencia ajustada 13,4 puntos porcentuales; IC 95%; 7,5-19,3)(8,9). Una de sus indicaciones es en los pacientes que se presume infección por cepas resistentes a la isoniazida(5), también adolescentes y, los que no tienen adherencia adecuada. Debe tenerse cuidado en los pacientes con coinfección con VIH, ya que la rifampicina interacciona con inhibidores de proteasa y nevirapina disminuyendo sus niveles y aumentando la toxicidad para esta rifamicina(9).

Isoniazida (H) y rifampicina (R) durante 3 meses (3HR): alternativa al esquema de monoterapia con isoniazida para la prevención de enfermedad tuberculosa en menores de 15 años(9). Se recomienda su uso diario por tres meses y, es alternativa para la OMS en escenarios de ingresos moderados a altos donde la incidencia de TB es alta, no se cuenta con rifapentina y, también en menores de dos años. Se reportan niveles similares de eficacia e incluso de seguridad comparado con isoniazida sola(3,4,5,6).

Isoniazida - rifapentina por 3 meses (3HP): la rifapentina es una rifamicina con espectro similar a las de su

clase, pero con mayor tiempo de acción. Se plantea como un régimen alternativo a la monoterapia con isoniazida, se administra como una dosis semanal durante 12 semanas, pero con administración directamente observada. La evidencia actual ha demostrado que este esquema no es inferior al manejo con isoniazida y, es similar en eficacia (RR: 0,73; IC 95%; 0,23-2,30)(6,10), siendo bien tolerado y, con escasa toxicidad. Hay que tener en cuenta que, esta pauta no tiene evidencia en menores de dos años, por lo tanto, no se recomienda en este rango de edad. Debe utilizarse preferiblemente en los mayores de dos años y adolescentes, sobre todo con riesgo de baja adherencia(6,10). En los pacientes con coinfección por VIH, no hay evidencia sólida de manejo en concomitancia con antirretrovirales, se desaconseja su uso en caso de que el paciente esté en tratamiento con inhibidores de la proteasa y nevirapina(5,6).

Resumiendo, los esquemas previos tienen la posibilidad de manejarse según el criterio clínico y, el acceso a los servicios de salud. Es importante definir la pauta según la edad del paciente, las comorbilidades, la presencia o no de VIH, la adherencia y la posibilidad de seguimiento (**ver tabla 3**).

Tabla 3. Esquemas de tratamiento recomendados para TB Latente

Regimen	Dosis
Isoniazida + Rifapentina 3HP	Isoniazida (una vez por semana, se prefiere observación directa): 15 mg/kg, redondear a cifras cercanas a 50 y 100 mg. Dosis máxima 900 mg/día. Rifapentina (una vez por semana, se prefiere observación directa). 10 a 14 kg: 300 mg 14,1 a 25 kg: 450 mg 25,1 a 32 kg: 600 mg 32,1 a 49,9 kg: 750 mg
Rifampicina 4R	10 a 20 mg/kg VO día por 4 meses. Dosis máxima 600 mg/día.
Isoniazida 9 H	Régimen estándar: Isoniazida 10 a 15 mg/kg VO diario por 9 meses. Dosis máxima 300 mg/día. Régimen alternativo: Isoniazida 20 a 30 mg/kg VO dos veces en la semana. Dosis máxima 900 mg/día.

Fuente: adaptado de Adams L, Starke JR. Latent tuberculosis infection in children [Internet]. www.uptodate.com ©2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. 2018 [cited 2018 Dec 3]. Disponible en: www.uptodate.com

Por ejemplo:

- Pacientes menores de dos años y sin manejo con anti-retrovirales: esquemas 6H o 9H, 3 HR y 4R, teniendo en cuenta que los esquemas más cortos tienen mejor adherencia. Esquemas 3HP no se recomienda en este rango de edad⁽⁴⁾.
- Pacientes menores de dos años y manejo con antirretrovirales: se prefiere el uso de monoterapia con regímenes 6H o 9H, la OMS recomienda seis meses para lograr mejores tasas de terminación del tratamiento^(4,6).
- Pacientes mayores de dos años sin terapia antirretroviral: se puede usar cualquiera de los cuatro esquemas, se prefieren esquemas más cortos de 4R y 3HP por su facilidad y adherencia⁽⁵⁾.
- Pacientes mayores de dos años con terapia antirretroviral: monoterapia con isoniazida.

Seguimiento

El seguimiento del paciente no conlleva mayores costos ni pruebas costosas para el sistema, más que todo es clínico y, se enfoca en los aspectos de detección temprana, de enfermedad tuberculosa, la evaluación de adherencia y la aparición de eventos adversos.

Algunos de los siguientes son puntos de buena práctica:

- Seguimiento mensual o cada seis semanas por los primeros tres meses, luego cada dos meses hasta completar el tiempo de tratamiento.
- La estrategia de observación no cuenta como seguimiento.
- No se realiza evaluación inicial de función hepática o seguimiento rutinario de esta, a menos que se presenten alguna de las siguientes condiciones: VIH, malnutrición, obesidad, hepatopatía o uso de medicamentos hepatotóxicos o haya síntomas sugestivos de alteración hepática.
- La prueba de tuberculina o IGRAs no sirven para hacer seguimiento ni evaluar efectividad del tratamiento.
- Solicitar radiografía de tórax de control solo si hay sospecha clínica de progresión a enfermedad tuberculosa.

Conclusiones

- Por el contexto social y local, la búsqueda activa de TB latente desde el primer nivel de atención es necesaria y no es exclusiva del pediatra.
- A pesar de la aparición de los IGRAs y, la importancia que va adquiriendo su uso en el contexto clínico; una adecuada historia clínica, con una correcta interpretación de los factores de riesgo y, la prueba de tuberculina orientará el adecuado manejo.
- El uso de IGRA tiene un papel importante en el paciente con sospecha de TB latente ya vacunado con BCG.
- Es mandatorio el inicio de tratamiento para TB en el paciente menor de cinco años que ha tenido contacto con paciente con TB confirmada o altamente sospechada, independiente del resultado de prueba de tuberculina o IGRA.
- Iniciar el tratamiento con el esquema más adecuado a todo niño con positividad en prueba de tuberculina o IGRA, con contacto altamente sospechoso o demostrado, que se le descarte enfermedad activa y, con alto riesgo de progresión enfermedad tuberculosa.
- Actualmente existen cuatro esquemas que se recomiendan para el manejo de la TB latente, ninguno es superior a otro en eficacia, pero la evidencia empieza a favorecer a los de más corto tiempo por mostrar mejor adherencia.

Referencias bibliográficas

1. López-Pérez M. Tuberculosis. Informe del evento: Tuberculosis. Instituto Nacional de Salud; 2017. p. 21.
2. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American thoracic society/Infectious diseases society of America/Centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):111-5.
3. Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Piñeiro Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr*. 2018;88(1):52.e1-52.e12.
4. Adams L, Starke JR. Latent tuberculosis infection in children [internet]. 2018 [citado 2018 dic. 3]. Disponible en: www.uptodate.com.
5. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2018-2021. Report of the Committee on Infectious Diseases. 31a. ed. Kimberlin DW, editor. American Academy of Pediatrics; 2018.
6. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [internet]. Geneva [citado 2018 dic. 3]; 2018. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf;jsessionid=8929CE8BE028AC586154382F404E4436?sequence=1>.
7. McCormick-Baw C, Hollaway R, Cavuoti D. Diagnosis of latent mycobacterium tuberculosis infection in the era of interferon gamma release assays. *Clin Microbiol Newsl*. 2018;40(17):139-44.
8. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al. Safety and side effects of Rifampin versus Isoniazid in children. *N Engl J Med*. 2018;379(5):454-63.
9. Assefa Y, Assefa Y, Woldeyohannes S, Hamada Y, Getahun H. Early view three-month daily Rifampicin and Isoniazid compared to six or nine-month Isoniazid for treating latent tuberculosis infection in children and adolescents less than 15 years of age: an updated systematic review. *Eur Respir J*. 2018;53(2).
10. Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;111:121-6.

Lesiones dermatológicas en el recién nacido

María del Pilar Pereira Gómez

Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia

Asesora:

Natalia Mejía Barreneche

Dermatóloga, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia

Introducción

La piel es un órgano indispensable para la supervivencia del neonato, su aspecto da cuenta de la salud del recién nacido, por esta razón, es importante conocer cuáles lesiones presentan procesos transitorios y benignos, para reconocer las que se salen de lo normal y puedan deberse a una patología que ponga en riesgo la vida. En este capítulo, se revisarán los aspectos básicos de la estructura y el desarrollo cutáneos en la etapa neonatal, además de algunas lesiones transitorias benignas y, recomendaciones para el cuidado de la piel en este periodo.

Desarrollo y características cutáneas

La piel está compuesta por tres capas (epidermis, dermis y grasa) y tres estructuras anexiales (pelo, uñas y glándulas). El desarrollo estructural concluye en la semana 24 de gestación, sin embargo, la actividad funcional de este órgano no se completa hasta después de nacer, así como el desarrollo de una adecuada barrera epidérmica (**ver tabla 1**)⁽¹⁾.

Tabla 1. Diferencias estructurales y funcionales de la piel

	Adulto	RNAT*	RNPT** (30 semanas)
Espesor dérmico	50 µm	50 µm	27,4 µm
Uniones celulares (desmosomas, hemidesmosomas)	Normal	Normal	Menor
Dermis	Normal	Menor colágeno y fibras elásticas	Menos colágeno y fibras elásticas

	Adulto	RNAT*	RNPT** (30 semanas)
Melanosomas	Normal	Menor actividad, retrasada de 1 a 7 días	1/3 del infante a término
Glándulas ecrinas	Normal	Disminución del control neurológico de la glándula	Anhidrosis total
Glándulas sebáceas	Normal	Normal	Normal
Pelo	Normal	Disminución del pelo terminal	Lanugo persistente

* RNAT: Recién nacido a término

** RNPT: Recién nacido pretérmino

Fuente: tomado de Cohen B. Neonatal dermatology. En: Pediatric dermatology [internet]. 2011 [citado 2018 nov. 15]. p. 14-67. Disponible en: [papers2:/publication/uuid/EE98A0EC-AA31-4614-92A9-43FF8BECF755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21111111/)

La epidermis tiene función en la hemostasia de los líquidos y en la protección contra las infecciones y la luz ultravioleta, siendo el estrato córneo la capa más externa que brinda la mayor protección. El estrato córneo contiene ácidos grasos, colesterol, ceramidas y células ricas en queratina. Estos lípidos y proteínas protegen creando una barrera impermeable que proporciona un ambiente ácido y seco que impide la infección por microorganismos. El desarrollo de la barrera epidérmica se aumenta al exponerse a un ambiente extrauterino seco, requiriendo de 2 a 4 semanas para su maduración y hasta 8 semanas en los prematuros^(1,2).

Lesiones transitorias benignas

Eritema tóxico neonatal

Es la erupción pustular más común de la etapa neonatal, puede ocurrir hasta en el 70% de los recién nacidos a término. No hay causa clara que explique dicha entidad. Las lesiones aparecen entre el segundo y tercer día de vida, en algunos pacientes puede aparecer a las tres semanas de vida. El cuadro clínico inicia con máculas y pápulas eri-

tematosas, con manchas de 2 a 3 mm que, finalmente se convierten en pústulas sobre una base eritematosa. Estas lesiones pueden estar solas o agrupadas en la cara, el tronco y las extremidades proximales, tienden a desaparecer a los siete días. No requiere tratamiento específico, solo los cuidados básicos de la piel **(ver figura 1)**⁽³⁾.

Figura 1. Eritema tóxico neonatal



Fuente: imagen tomada del servicio de dermatología de la Universidad de Antioquia.

El principal diagnóstico diferencial es una infección bacteriana, sin embargo, el estado clínico general del paciente es el que orienta al médico a un correcto diagnóstico. Cuando el diagnóstico no es claro, se puede solicitar un frotis del contenido de una de las pústulas, donde se observarán abundantes eosinófilos y, algunos neutrófilos sin ningún microorganismo^(1,4).

Melanosis pustular neonatal transitoria

Se presenta aproximadamente en el 4% de los recién nacidos, con mayor frecuencia en raza negra. Las lesiones están desde el nacimiento. El cuadro clínico inicia con pústulas de 2 a 5 mm de diámetro sobre una base no eritematosa, por lo general son superficiales, se rompen con facilidad formando collaretes de escamas y máculas hiperpigmentadas. Están presentes en la cabeza, el cuello, la parte superior del tórax, el sacro, el abdomen y los muslos, siendo la cabeza y el cuello los sitios más frecuentes. Hay que recordar que los bebés pueden tener lesiones simultáneas en diferentes etapas del desarrollo. Las pústulas y las escamas pueden durar de 1 a 3 meses, las lesiones hiperpigmentadas pueden durar muchos años.

En cuanto al diagnóstico; es clínico y, se puede solicitar tinción de Wright del frotis de las pústulas, evidenciando múltiples neutrófilos. No requiere tratamiento específico⁽⁵⁾.

Miliaria

Es causado por una obstrucción de los conductos ecrinos ocasionando retención de sudor. Existen cuatro tipos diferentes: la miliaria cristalina, que se caracteriza por la presencia de vesículas superficiales claras de 1 a 2 mm de diámetro que surgen como resultado del bloqueo del estrato córneo (**ver figura 2**). La miliaria rubra se manifiesta con pápulas y vesículas rosadas pequeñas debido a al bloqueo de la unión epidérmica (**ver figura 3**). También puede manifestarse la miliaria pustulosa que es causada por bloqueo a nivel medio de la dermis y, finalmente, la miliaria profunda que se caracteriza por la presencia de nódulos rosados secundarios al bloqueo dérmico profundo.

Figura 2. Miliaria cristalina



Figura 3. Miliaria rubra



Fuente: imágenes tomadas del servicio de dermatología de la Universidad de Antioquía.

La miliaria es más frecuente en zonas intertriginosas, sin embargo, se puede evidenciar en cualquier superficie corporal. Hay aumento en la aparición de las lesiones con la humedad y el aumento de la temperatura, por lo general, se resuelve en ambientes frescos y secos. Se debe tener en

cuenta que entre más profundo sea el bloqueo, más lenta puede ser la resolución. La miliaria cristalina puede desaparecer en climas frescos, a diferencia de la pustulosa y la profunda que requerirán en algunos casos del uso de esteroides tópicos de baja potencia⁽⁶⁾.

Acné neonatal

Se presenta durante los primeros 30 días de vida, con un promedio de presentación a las tres semanas. El exantema se caracteriza por la presencia de pápulas eritematosas y pústulas en los carillos, el mentón y la frente, principalmente. Se diferencia del acné del adolescente por presentar ausencia de comedones (**ver figura 4**). Es causado por la obstrucción de los conductos sebáceos, producción de sebo e inflamación. La mayoría de las lesiones se resuelven a los tres meses de vida, aunque se han reportado pacientes que pueden persistir con las lesiones hasta los dos años. No es necesario el tratamiento para las formas leves. Se recomienda evitar vaselina, aceites y lociones infantiles que pueden taponar los conductos sebáceos, cuando se presentan pacientes con lesiones graves deben ser evaluados por dermatología para un tratamiento adecuado. A su vez, se debe estar alerta a la aparición de lesiones de acné grave acompañadas de otros signos clínicos de hiperandrogenismo, se debería descartar hiperplasia suprarrenal o tumores virilizantes^(5,7).

Figura 4. Acné neonatal



Fuente: imagen tomada del servicio de dermatología de la Universidad de Antioquia.

Milia

Son quistes de retención de queratina en la unidad pilo sebácea. Hasta el 50% de los recién nacidos a término pueden presentarlas, son menos frecuentes en prematuros. Son micro pápulas blanquecinas perladas de 1 a 3 mm de diámetro en la cara, el mentón, la frente, la nariz y la cavidad oral (perlas de Ebstein). La milia se resuelve entre 2 y 3 semanas, en pocos infantes puede persistir varios meses. No requieren tratamiento^(2,5).

Pápulas podálicas de la infancia (acropustulosis de la infancia)

Exantema pustular crónico y recurrente que aparece en las palmas y plantas. Pueden manifestarse desde el nacimiento hasta los 2 años. Las pústulas se resuelven de 7 a 14 días, dejando una escama blanca, pero tiende a recurrir cada 2 a 4 semanas. Los síntomas principales son el prurito y la irritabilidad. Se desconoce la causa, sin embargo, se han reportado en algunos pacientes con acropustulosis la presencia de escabiosis. Los corticoesteroides tópicos de moderada potencia en palmas y plantas ofrecen un alivio temporal^(1,2,8).

Cutis marmorata

Eritema transitorio debido a la dilatación de los capilares en respuesta al frío, se debe al control inmaduro del sistema nervioso autónomo por parte del neonato, por esto es más frecuente en recién nacidos pretérmino.

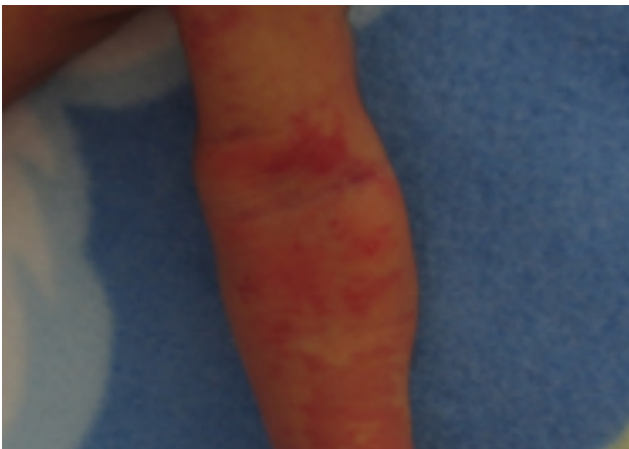
Se identifican lesiones cianóticas reticuladas con marmoleo de la piel en tronco y extremidades. Generalmente se resuelven al calentar la piel del bebé, es benigno, sin embargo, cuando persiste más allá del período neonatal puede ser característico en enfermedades como trisomía 18, hipotiroidismo, síndrome de Down o disfunción neurovascular inducida por el sistema nervioso central⁽⁹⁾.

Cutis marmorata telangiectasica congénita (CMTC)

Las lesiones pueden ser similares a cutis marmorata, sin embargo, tienden a ser persistentes a pesar de las medidas

de calentamiento de la piel del recién nacido, se manifiestan en forma de mancha roja azulada reticulada con un patrón de dermatomas localizada en el tronco o extremidades (**ver figura 5**). La CMTC puede ser un hallazgo cutáneo aislado, no obstante, puede ocurrir en asociación desde el 20% hasta el 70% con otras anomalías mesodérmicas y neuroectodérmica(9,10).

Figura 5. Cutis marmorata telangiectasica congénita



Fuente: imagen tomada del servicio de dermatología de la Universidad de Antioquía.

Cambio de color en arlequín

Se trata de un eritema bien delimitado que se desarrolla en la mitad inferior de un neonato cuando se encuentra en posición de decúbito lateral, la cual se torna de color rojo brillante y la otra mitad pálida. El color cambia cuando el bebé se cambia al lado opuesto. Este fenómeno dura desde 1 hasta 20 minutos, puede recurrir hasta las cuatro semanas de vida(11). El origen de este fenómeno es desconocido, sin embargo, no está asociado con enfermedades graves concomitantes(1,2).

Necrosis grasa subcutánea

Son lesiones tipo nódulos o placas, de color rojo púrpura, induradas y subcutáneas de hasta 3 cm de diámetro que aparecen con mayor frecuencia en zonas expuestas a traumas como: la

espalda, los glúteos, los brazos, y los muslos. Es más frecuente en recién nacidos a término y postérmino. Se desconoce la causa, no obstante; la hipotermia, la diabetes materna, los partos difíciles y la asfixia perinatal predisponen a la aparición de estas lesiones, sugiriendo las lesiones mecánicas, el frío y la hipoxia como factores de riesgo(1,2,9). Las lesiones son transitorias y, desaparecen sin dejar cicatriz entre 1 y 2 meses. Se debe tener en cuenta que hasta el 51% de los pacientes presentan hipercalcemia y, hasta el 95% elevan valores dentro de los 60 días del inicio de las lesiones, pudiendo ocasionar nefrocalcinosis, irritabilidad, pobre ganancia de peso, irritabilidad y convulsiones, por lo que algunos expertos recomiendan controlar los niveles de calcio durante los primeros seis meses de vida cada 2 a 4 semanas, recordando que hasta en el 76% de los casos, se resuelve la hipercalcemia en las primeras cuatro semanas desde la detección(12).

Descamación neonatal

Al nacer, la piel de los bebés es suave, húmeda y aterciopelada. Luego inicia un proceso de descamación en las primeras 24 a 36 horas de vida, persistiendo hasta por tres semanas. Es una exfoliación natural, la piel del infante se ve sana, no presentan grietas ni fisuras por esta descamación fisiológica (**ver figura 6**). La descamación al nacer o durante el primer día de vida puede sugerir: paciente postérmino, con ictiosis o estrés intrauterino(2).

Figura 6. Descamación neonatal



Fuente: imagen tomada del servicio de dermatología de la Universidad de Antioquía.

Recomendaciones para el cuidado de la piel en la etapa neonatal

Baño del recién nacido

El primer baño del recién nacido debe retardarse hasta que se estabilicen sus signos vitales, tenga estabilidad térmica y cardiorrespiratoria. La recomendación es realizarlo después de las seis horas de vida, en este primer baño, no se recomienda retirar completamente el vórnix caseoso, este debe retirarse a las 24 horas de vida. En cuanto a la frecuencia del baño, puede ser diario, aunque algunos expertos recomiendan realizarlo tres veces por semana. Este baño debe hacerse de forma breve (durante cinco minutos) con jabón suave no alcalino, a su vez, que la temperatura del agua sea semejante a la temperatura del bebé para evitar gradiente térmico. Se debe evitar el uso de esponja porque que la piel del infante es frágil⁽¹³⁾.

Cordón umbilical

Durante el primer baño, se debe limpiar el área del cordón con agua y jabón suave, para mantenerlo limpio y seco. Es recomendable mantener el cordón descubierto y, limpiar cada vez que se ensucie con heces u orina. No se recomienda la aplicación diaria de alcohol, pomadas o cremas antibióticas.

Humectación

La función de los hidratantes es impedir la pérdida de agua, mantener la temperatura, reducir la descamación y promover la integridad de la piel. Se recomienda el uso de emolientes en los recién nacidos con la piel seca, fisurada o con descamación y, se aplicará después del baño cuando la piel esté húmeda^(2,13).

Conclusiones

La dermis del recién nacido es más delgada, posee fibras de colágeno más pequeñas y, unas fibras elásticas muy inmaduras, teniendo a su vez una estructura vascular y nerviosa desorganizada, con unas glándulas ecrinas con pobre control de la temperatura y con una secreción sebácea aumentada.

Conocer la estructura y las diferencias de la piel del neonato hace que el médico pueda comprender la causa de las múltiples lesiones benignas transitorias, además, de los cuidados que se deben tener con la piel del recién nacido.

La identificación de lesiones benignas transitorias facilita el reconocimiento de lesiones anormales que pueden comprometer la vida del infante, facilitando la rápida actuación por parte del personal médico, a su vez, evita tratamientos innecesarios que pueden incurrir en iatrogenia y falsas alarmas a los padres.

Referencias bibliográficas

1. Avery GB. Trastornos dermatológicos. En: Macdonald M, Seshia M, editores. Avery neonatología. 7a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2017. p. 1074-90.
2. Cohen B. Neonatal dermatology. En: Pediatric dermatology [internet]. 2011 [citado 2018 nov. 15]. p. 14-67. Disponible en: papers2://publication/uuid/EE98A0EC-AA31-4614-92A9-43FF8BECF755.
3. Reginatto FP, Muller FM, Peruzzo J, Cestari TF. Epidemiology and predisposing factors for erythema toxicum neonatorum and transient neonatal pustular: a multicenter study. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(4):422-6.

4. Monteagudo B, Labandeira J, Cabanillas M, Acevedo A, Toribio J. Prospective study of erythema toxicum neonatorum: epidemiology and predisposing factors. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(2):166-8.
5. Kutlubay Z, Tanakol A, Engyn B, Onel C, Symsek E, Serdaroglu S, et al. Newborn skin: common skin problems. *Medica.* 2017;12(1):42-7.
6. Reginatto F, Cestari T, De Villa D. Benign skin disease with pustules in the newborn. *An Bras Dermatol.* 2016;91(2):124-34.
7. Maroñas-Jiménez L, Krakowski AC. Pediatric acne: clinical patterns and pearls. *Dermatol Clin.* 2016;34(2):195-202.
8. Paloni G, Berti I, Cutrone M. Acropustulosis of infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2013;98(4):F340–F340.
9. Paller A, Mancini A. Cutaneous disorders of the newborn. En: Paller A, Mancini A, editors. *Hurwitz clinical pediatric dermatology.* 5a ed. Canadá: Elsevier; 2016. p. 11-37.
10. Hulsmann AR, Oranje AP. Educational paper: neonatal skin lesions. *Eur J Pediatr.* 2014;173(5):557–66.
11. Valerio E, Barlotta A, Cutrone M, Lorenzon E, Antonazzo L. Harlequin color change: neonatal case series and brief literature review. *AJP Rep.* 2015;5(1):e73-76.
12. Stefanko NS, Drolet BA. Subcutaneous fat necrosis of the newborn and associated hypercalcemia: a systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2019;31(1):24-30.
13. Douma C, Casey D, Greene A. Cuidados de la piel. En: Eichenwald E, Hansen A, Martin C, Stark A, editores. *Cloherly y Stark: manual de neonatología.* 8a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2017. p. 931-40.



XXXXV Curso de
Actualización en Pediatría
"Saberes y argumentos compartidos"



Cursos de actualización, simposios, congresos, diplomados y mucho más.

Centro de Extensión
Facultad de Medicina

(+574) 219 6940 | (+574) 219 6947

✉ cemedicina@udea.edu.co

🌐 <https://extension.medicinaudea.co>



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina