Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

volumen 53 suplemento 3 2015

ISSN 0443-5117

Artículos de opinión

Una reflexión sobre la incertidumbre en el asesoramiento genético
Juan Carlos Huicochea-Montiel *et al.*

Artículos de revisión

Biología molecular y leucemia: E2A-PBX1 y recaída al sistema nervioso central
Juan Carlos Núñez-Enríquez *et al.*

Artículos originales

Neumonía asociada a ventilación en una unidad de cuidados intensivos neonatales
Dassaev Izelo-Flores *et al.*

Duración y frecuencia de complicaciones de los catéteres venosos centrales en recién nacidos
Heladia Josefa García *et al.*

Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía nosocomial en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiovascular
Rocío Elvira Fortanelli-Rodríguez *et al.*

Incluida en:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov http://www.imbiomed.com

http://revistamedica.imss.gob.mx

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social
vol. 53 Supl 3 2015

DIRECTOR GENERAL
José Antonio González Anaya

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS
Javier Dávila Torres

JEFE DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
Germán Enrique Fajardo Dolci

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD
Salvador Casares Queralt

JEFA DE LA DIVISIÓN DE INNOVACIÓN EDUCATIVA
Norma Magdalena Palacios Jiménez

EDITORES EMÉRITOS
Francisco Olvera Esnaurrizar
Juan Manuel Sauceda García
Francisco Espinosa Larrañaga

JEFE DE EDITORES
Manuel Ramiro H.

EDITORES ASOCIADOS
Arturo Fajardo Gutiérrez
María Gabriela Liceaga Craviotto
Laura del Pilar Torres Arreola
Olga Lidia Vera Lastra

CONSEJEROS EMÉRITOS
Silvestre Frenk Freund
Jesús Kumate Rodríguez
Alberto Lifshitz

CONSEJO EDITORIAL
Héctor G. Aguirre Gas
Petróleos Mexicanos
César Athié Gutiérrez
Secretaría de Salud
Víctor Hugo Borja Aburto
Instituto Mexicano del Seguro Social
José Halabe Cherem
Academia Nacional de Medicina
Carlos Lavalle Montalvo
Universidad Nacional Autónoma de México
Abraham Majluf Cruz
Instituto Mexicano del Seguro Social
Marco Antonio Martínez Ríos
Instituto Nacional de Cardiología
Guillermo J. Ruiz Argüelles
Academia Nacional de Medicina
Arturo Zárate Treviño
Instituto Mexicano del Seguro Social

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL
Australia
Paul Z. Zimmet
Colombia
Hugo Castaño Ahumada
EE.UU.
Jaime Davison
Horacio Jinich Brook
Erlo Roth
Luis Horacio Toledo Pereyra
Finlandia
Jaakko Tuomilehto
Inglaterra
Graham R. V. Hughes
España
Carlos Campillo Artero
Uruguay
Blanca Stéffano de Perdomo

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL
Octavio Amancio Chassin
Secretaría de Salud
Roberto Arenas Guzmán
Secretaría de Salud
Lilia Patricia Bustamante Montes
Universidad Autónoma del Estado de México
Alfonso Martín Cueto Manzano
Instituto Mexicano del Seguro Social
Adolfo Chávez Negrete
Instituto Mexicano del Seguro Social
Juan Carlos de la Fuente Zuno
Instituto Mexicano del Seguro Social
María del Carmen García Peña
Instituto Mexicano del Seguro Social
Gerardo Guinto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio Mexicano de Medicina Interna
Rafael Rodríguez Cabrera
Instituto Mexicano del Seguro Social
Javier Santacruz Varela
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Instituto Mexicano del Seguro Social
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina
Miguel Ángel Villasis Keever
Instituto Mexicano del Seguro Social
Arturo Viniegra Osorio
Instituto Mexicano del Seguro Social
Niels Wacher Rodarte
Instituto Mexicano del Seguro Social
Lydia Estela Zerón Gutiérrez
Instituto Mexicano del Seguro Social

VERSIÓN ELECTRÓNICA
Gabriela Ramírez Parra

CUIDADO DE LA EDICIÓN
Iván Álvarez Hernández
Omar Vivas Medrano

DISEÑO GRÁFICO
Mylene Araiza Márquez
Tannia Y. Juárez Rivera

BIBLIOTECÓLOGOS
David J. Espinosa Almaguer
Ana María López Jasso
Alicia Zavala Delgadillo

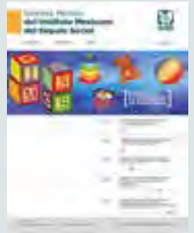
ASISTENTE EDITORIAL
Ivón Luna Robles

REVISTA MÉDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL es una publicación oficial de la Dirección de Prestaciones Médicas. Publicación bimestral editada por la Coordinación de Educación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725 México, D. F. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE, ARTEMISA, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, Europe PubMed Central, EMBASE. Tiraje: 20 000 ejemplares en couché mate de 100 g, más sobrantes para reposición. Versión electrónica disponible a partir del 2 de noviembre de 2015. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2009-012912585200-102, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R. Composición tipográfica en Arial, Gotham, Times New Roman. Impresa en México.

CORRESPONDENCIA DE 2ª CLASE, REG. D.G.C. 015-015-0883
CARACTERÍSTICA: 229441116 ISSN 0443-5117

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 3:S225-336
Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores
Teléfono y fax: (55) 5761 2325
Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

En este número
In this issue



Las imágenes

En portada: *Mágia e inocencia,* ilustración, 2015
En artículo destacado: *Al nacer,* ilustración, 2015
Por Tannia Yadira Juárez Rivera

Clic en los títulos

Editoriales
Editorials

S228
Investigación en pediatría
Research in pediatrics
Julia Rocío Herrera-Márquez,
Héctor Jaime González-Cabello

Artículos de opinión
Opinion articles

S230
Una reflexión sobre la incertidumbre en el asesoramiento genético
Insights about uncertainty in genetic counseling
Juan Carlos Huicochea-Montiel,
Alan Cárdenas-Conejo,
María Teresa Cervantes-Díaz,
María Antonieta de Jesús Araújo-Solís

Artículos de revisión
Review articles

S236
Biología molecular y leucemia: E2A-PBX1 y recaída al sistema nervioso central
Molecular biology and childhood leukemia: E2A-PBX1 and central nervous system relapse
Juan Carlos Núñez-Enríquez,
Juan Manuel Mejía Aranguré

Aportaciones originales
Original contributions

S240
Tumores de region pineal en niños: ¿es la resección total necesaria? Experiencia en un centro de referencia
Pineal region tumors in children: is gross-total resection necessary? A single-center experience
Enrique López-Aguilar,
María del Carmen Garza-González,
Mariana Ortiz-Azpilcueta,
Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola,
Ana Rioscovian-Soto,
Hermilo de la Cruz-Yañez,
Yadira Betanzos-Cabrera

S246
Complicaciones infecciosas en niños con enfermedad renal terminal en terapia sustitutiva
Infectious complications in children with end-stage renal disease on replacement therapy
Néstor Daniel Robles-Vázquez,
María Alejandra Aguilar-Kitsu,
Leticia Mendoza-Guevara,
María Guadalupe Miranda-Novales

S254
Neumonía asociada a ventilación en una unidad de cuidados intensivos neonatales
Ventilator associated pneumonia in a neonatal intensive care unit
Dassaev Izelo-Flores,
Fortino Solórzano-Santos,
María Guadalupe Miranda-Novales

S270
Factores pronósticos relacionados con la mortalidad de niños con atresia de vías biliares
Prognostic factors related to mortality of children with atresia of bile ducts
Zuhy Arlette Monroy-Teniza,
Judith Flores-Calderón,
Miguel Ángel Villasís-Keever

S284
Factores de riesgo cardiovascular en niños con síndrome nefrótico primario
Cardiovascular risk factors in children with primary nephrotic syndrome
Gabriela Alejandra Alegría-Torres,
María Alejandra Aguilar-Kitsu,
María de Jesús Estrada-Loza,
Miguel Ángel Villasís-Keever

Aportaciones originales

S262
Nutrición parenteral en pacientes pediátricos: indicación y complicaciones en tercer nivel
Parenteral nutrition in pediatric patients: indications and complications in third level
Roxana Ríos-González, María Salomé Anaya-Florez,
Jorge Isaac Gutiérrez-Hernández, Segundo Morán-Villota

S294
La hemoglobina glucosilada A1c como prueba diagnóstica para diabetes mellitus en adolescentes con sobrepeso u obesidad
Glycosylated hemoglobin A1c as a diagnostic test for diabetes mellitus in adolescents with overweight and obesity
Aleida Rivera-Hernández,
Jessie Nallely Zurita-Cruz,
Eulalia Garrido-Magaña,
Gigliola Margaretta Fiorentini-Fayad,
Elisa Nishimura-Meguro

S300
Duración y frecuencia de complicaciones de los catéteres venosos centrales en recién nacidos
Survival and complication rate of central venous catheters in newborns
Heladia Josefa García,
Héctor Leonardo Torres-Yáñez

S310
Incidencia de eventos secundarios asociados al uso de catéteres cortos venosos periféricos
Incidence of adverse events associated to the use of peripheral venous catheters
Miguel Armando Buenfil-Vargas,
Guadalupe Judith Espinosa-Vital,
Roberta Rodriguez-Sing,
María Guadalupe Miranda-Novales

S316
Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía nosocomial en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiovascular
Risk factors related to nosocomial pneumonia in pediatric patients undergoing heart surgery
Rocío Elvira Fortanelli-Rodríguez,
Alejandro Gómez-Delgado,
José Manuel Vera-Canelo,
Miguel Ángel Alvarado-Diez,
Guadalupe Miranda-Novales,
María Elena Yuriko Furuya,
Fortino Solórzano-Santos,
José Guillermo Vázquez-Rosales

S324
Factores pronóstico de morbilidad posquirúrgica en pacientes pediátricos con comunicación interventricular aislada
Prognostic factors associated with postoperative morbidity in children with isolated ventricular septal defect
Claudia Olimpia Castro-Rodríguez,
Lydia Rodríguez-Hernández,
María de Jesús Estrada-Loza,
Julia Rocío Herrera-Márquez,
Maricela Gómez-Salvador,
Janet Flores-Lujano,
Juan Carlos Núñez-Enríquez

Investigación en pediatría

Research in pediatrics

In the interest of encouraging the promotion of research done by physicians of the Instituto Mexicano del Seguro Social, in this supplement we publish articles written by residents of different specialties related to critical themes on pediatrics. These residents are guided by affiliated physicians from the Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Keywords: Clinical research, Pediatrics

Con el objetivo de fomentar la difusión de investigaciones que son producto de las tesis de los médicos del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el presente suplemento se publican artículos escritos por residentes de diferentes especialidades relacionadas con temas prioritarios de la pediatría. Estos residentes son dirigidos por médicos adscritos del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Palabras clave: Investigación clínica, Pediatría

Julia Rocío Herrera-Márquez,[a]
Héctor Jaime González-Cabello[b]

[a]División de Investigación
[b]Jefatura de Neonatología

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social,
Distrito Federal, México

Comunicación con: Julia Rocío Herrera Márquez
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22306
Correo electrónico: julia.herreram@imss.gob.mx

Recibido: 14/08/2014
Aceptado: 01/09/2015

En la literatura médica se da por hecho que el quehacer de los científicos se refleja en artículos originales que se difunden a través de publicaciones en revistas científicas periódicas. También se supone que los investigadores están graduados y motivados para esa labor.

El médico tiene al inicio de su carrera poco contacto con la investigación formal y es hasta la especialización que, por motivos curriculares de las residencias médicas, se ve precisado a hacer investigación, la cual culminará en la realización de su tesis. Sin embargo, la mayor parte de esa investigación no se verá culminada con la difusión de sus resultados en publicaciones nacionales y menos aún internacionales.

Actualmente parte de la investigación tiene como prioridad la consolidación profesional más que el beneficio directo en la atención de los pacientes, ya que las líneas de investigación reflejan más el interés personal hacia cierto tema y no la resolución de problemas prioritarios de salud.

A partir del inicio de este milenio, en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), bajo la iniciativa de la Coordinación de Investigación en Salud, se crearon los que se denominaron temas prioritarios de salud, que están estrechamente relacionados con las enfermedades de mayor demanda de atención. Aunque en los hospitales de tercer nivel se incluye la investigación como parte fundamental de su funcionamiento, fue recientemente que se promovió que la investigación en las unidades del IMSS se centrara al menos en el 80 % en estos temas prioritarios y que además pudieran ser apoyados por fondos de financiamiento.

En su trabajo diario, el pediatra realiza su labor asistencial guiado habitualmente por sus conceptos, juicios y creencias personales, lo que no siempre puede fundamentar de manera objetiva. Este especialista lleva a cabo su tarea contando con el respaldo de los conocimientos que ha adquirido en sus lecturas y en su experiencia clínica; sin embargo, con frecuencia enfrenta difíciles problemas diagnósticos o terapéuticos, que resuelve de manera intuitiva de modo pragmático o bien recurriendo a la lectura de bibliografía pertinente, en la que no es raro que se encuentre con controversias en torno a la investigación científica que analiza y, en el mejor de los casos, se decide a realizar una investigación relacionada con el problema clínico al que se enfrenta.

Desde la fundación del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional en 1963, surgió la necesidad de que aparte de dar atención médica de calidad a los niños, la investigación desde ese entonces se realizó por médicos interesados en ella, que iniciaron como tutores de los residentes del hospital, quienes como parte de sus requisitos universitarios para graduarse requerían de una tesis profesional. Dicha producción científica empezó a difundirse por medio de las denominadas "Jornadas de Investigación Científica" que se realizan desde esa fecha de manera casi ininterrumpida. Recientemente se celebró la XXXV Jornada de Investigación.

En aquel entonces los diseños de investigación en la mayor parte de los casos correspondían a series de casos y con el advenimiento y la difusión de la epidemiología clínica en la década de los ochenta (del siglo pasado), se progresó hacia diseños de casos y controles, cohortes e incluso ensayos clínicos controlados. Simultáneamente se creó una unidad de investigación situada en el propio Hospital de Pediatría, cuya primera área de investigación fue la de enfermedades infecciosas y parasitarias. El sismo de 1985 interrumpió parcialmente las labores formales de investigación del hospital, las que se reanudaron a partir de 1992 con la inauguración de las nuevas instalaciones y como parte del modelo de un hospital de alta especialidad. Entonces se crearon siete unidades de investigación nuevas. Este hecho sumó a la producción de investigaciones realizadas por los residentes y médicos asistenciales los recursos y las líneas de investigación de dichas unidades y conjuntó la investigación clínica con la básica, lo que ha enriquecido la diversidad y trascendencia de los conocimientos generados y actualmente es coordinado por el Grupo para la Detección y Aplicación de Resultados Exitosos de la Investigación (GADEI) de la Coordinación de Investigación en Salud.

En la mayor parte de la investigación que se publica en revistas nacionales, como la *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, están incluidos como autores o coautores médicos que durante su residencia desarrollaron esos trabajos como tesis de graduación; a lo largo de los años la calidad de la producción científica se ha ido incrementando en la búsqueda de lograr altos estándares, lo que se ha favorecido por el ambiente hospitalario, la discusión crítica de los casos clínicos complejos con controversia durante su estudio diagnóstico y terapéutico, los cuales han sido analizados durante las visitas diarias, en las que frecuentemente surgen preguntas que no en pocas ocasiones culminan en una pregunta de investigación. A ese ambiente crítico propiciador se ha sumado el esfuerzo del área de Educación e Investigación en salud del hospital, que ha implementado desde hace 15 años seminarios de investigación como parte de las actividades académicas obligatorias que se llevan a cabo por medio de la presentación de protocolos de investigación. Con estas acciones se ha conseguido aumentar la eficiencia terminal.

En este número de nuestra prestigiada revista se publican artículos realizados por residentes de diferentes especialidades, tanto de rama como segunda especialidad, que en su mayoría están relacionados con temas prioritarios de salud del IMSS, con tutores clínicos que son parte del personal médico adscrito del hospital y que incluyen temas sobre medicina interna y pediátrica, cáncer, enfermedades infecciosas, metabólicas y discapacidades, entre otras y resalta la investigación sobre aspectos de la biología molecular en enfermedades infantiles.

Es necesario fomentar foros donde se difundan las investigaciones que son producto de los trabajos de tesis de médicos durante su periodo de especialización, noveles en el área y motivados a prepararse en las disciplinas científicas; de ese grupo un porcentaje que en el hospital es de aproximadamente 10 % decide realizar su maestría y algunos de ellos su doctorado en áreas relacionadas.

Se espera que a partir de esta experiencia, nuestro hospital y otras unidades médicas trabajemos a partir de distintas estrategias para propiciar que la mayor parte de las tesis de graduación de médicos residentes en periodo de especialización concluya con publicación.

Una reflexión sobre la incertidumbre en el asesoramiento genético

Juan Carlos Huicochea-Montiel,[a] Alan Cárdenas-Conejo,[a]
María Teresa Cervantes-Díaz,[a] María Antonieta de Jesús Araújo-Solís[a]

Insights about uncertainty in genetic counseling

Genetic counseling is an information process to help people in the understanding and adaptation to the medical, psychological and family implications of the genetic contribution in diseases. This counseling encompasses all sorts of patients. This represents a challenge in the daily work of the medical geneticist, because giving information in a meaningful way to the patient and his family implies an emotional and psychological burden. Generally we can see two outcomes in the medical practice of genetics, which converge after a diagnosis process: 1) we can face the inability to reach a diagnostic conclusion or 2) we can establish or confirm a diagnosis with certainty, which is the main piece in the genetic counseling. However, in all the situations the uncertainty is a fact, since in the case of those individuals who come in for genetic counseling before symptoms appear or those in prenatal cases, the absence of clinical manifestations and the impossibility to change the course of events lead to the appearance of helplessness and despair. In those cases without diagnostic conclusion, this situation represents a reason for uncertainty, and even in those patients with a diagnosis, certain factors can modify the circumstances in which genetic counseling occurs, such as unpredictability or lack of control. Therefore, it is important to consider the management of uncertainty as an inherent part throughout the process of care in medical genetics. The teaching of medical genetics should also consider the inclusion of topics related to this circumstance.

Keywords	Palabras clave
Genetic counseling	Asesoramiento genético
Uncertainty	Incertidumbre

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

El médico genetista tiene un campo de acción que puede ser muy variado. Actualmente no se circunscribe al ámbito de la dismorfología y el retraso mental, sino que puede abarcar la atención de pacientes con entidades de comienzo en edad adulta, así como diversas enfermedades complejas, entre ellas el cáncer y las enfermedades cardiovasculares comunes. Otra área importante que hay que tomar en cuenta al hablar de la función del genetista clínico es la atención que otorga dentro del área de salud reproductiva y prenatal.[1]

Como en cualquier otra área de la medicina, el resultado de la interacción médico-paciente en genética médica no está excluido de la posibilidad de verse afectado por la influencia de la incertidumbre, y esto puede suceder en cualquier momento durante el proceso de atención en el área clínica.

La incertidumbre médica, es decir, el carecer de certeza sobre cómo proceder frente a un problema de salud de una persona puede provenir de una amplia variedad de situaciones posibles en la práctica clínica diaria. La sensación de estrés o de incomodidad que crea es una constante conocida, aunque puede variar en intensidad. Es similar a la experiencia de la irresolución o indecisión en la vida cotidiana, pero con responsabilidad adicional por el enfermo. Además del aumento de las preocupaciones sobre la seguridad del paciente y la responsabilidad médica, es probable que la incertidumbre también contribuya al costo general de la atención de la salud debido a un aumento en las pruebas solicitadas. Por tanto, es importante aprender a manejar la incertidumbre.

Algunos investigadores han afirmado que la incertidumbre es principalmente una función de la adquisición del conocimiento, el procesamiento y la memoria y refieren que su origen es la insuficiencia de recursos en tres tipos de conocimiento: técnico (conocimientos técnicos o procedimentales inadecuados), personal (no conocer los deseos del paciente) o conceptual (dificultad para aplicar criterios abstractos a situaciones concretas). Otros investigadores sugieren que la experiencia de la incertidumbre es más que un fenómeno cognitivo, pues han identificado dos reacciones relacionadas con el estrés que experimentan los médicos cuando se enfrentan a la incertidumbre: la ansiedad, por la misma incertidumbre, y la preocupación por los malos resultados. Estos conceptos son producto de la aplicación del modelo clásico de Lazarus del estrés, que es notable por su reconocimiento del contexto cultural en el que la incertidumbre clínica tiene lugar (una cultura médica que exige certidumbre) y las reacciones de estrés afectivo que experimentan los médicos cuando sus recursos técnicos, personales o conceptuales no son capaces de satisfacer la demanda de seguridad. Con estos dos puntos de vista, resulta importante realizar un estudio que busque una relación entre estos factores y la aparición de la incertidumbre, además del tipo de respuesta de los médicos ante ella.[2]

[a]Departamento Clínico de Genética Médica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Juan Carlos Huicochea-Montiel
Teléfono: (55) 56 27 69 00, extensión 22281
Correo electrónico: juan.huicochea@imss.gob.mx

Resumen

El asesoramiento genético es un proceso de información para ayudar a las personas a adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de la contribución genética en las enfermedades. Sus escenarios abarcan todo tipo de pacientes. Esto es un reto para el médico genetista, pues otorgar información de manera significativa al paciente y su familia conlleva una carga emotiva y psicológica. Hay dos desenlaces de la práctica médica en el área de la genética que convergen después de un proceso diagnóstico: 1) no llegar a una conclusión diagnóstica y 2) el resultado final confirma un diagnóstico de certeza alrededor del cual trata el asesoramiento genético. No obstante, en todas las situaciones la incertidumbre es un hecho patente, pues en aquellos individuos que acuden antes de la aparición de síntomas o en casos prenatales, la ausencia de manifestaciones clínicas y la imposibilidad de modificar el curso de los acontecimientos propician la aparición de impotencia y desolación. En los casos sin conclusión esto representa una razón de incertidumbre y en aquellos pacientes con un diagnóstico pueden presentarse factores que modifiquen las circunstancias en que se produce el asesoramiento genético, como la imprevisibilidad. Estos factores producen distintos grados de incertidumbre en aquellos que debieran beneficiarse con esta información; por tanto: el manejo de la incertidumbre es inherente al proceso de atención en genética médica. La enseñanza de la genética médica debe incluir tópicos relacionados a esta circunstancia durante el proceso.

En este sentido la incertidumbre se presenta desde el momento en que se han tratado de definir las funciones que lleva a cabo el médico genetista. Al menos en nuestro medio esta función es dual, dado que es el encargado de llevar a cabo el proceso diagnóstico y también el responsable del proceso de comunicación, conocido como *asesoramiento genético*. El tratar de definir la amplitud de este concepto es lo que ha dado lugar a la presencia de incertidumbre, pues para algunos autores el asesoramiento genético no debe ceñirse únicamente a la interacción con los pacientes o familias que padecen una enfermedad genética, considerando tanto los aspectos médicos, como los psicológicos, sociológicos, económicos y otros más, sino que también se puede extender a todo el proceso previo que permitió llegar a un diagnóstico de "certeza". Entonces, la incertidumbre puede manifestarse desde que existen enfoques diferentes sobre la amplitud de acciones que se pueden englobar dentro del asesoramiento genético. Se puede decir que en algunos casos, y dependiendo del escenario clínico, establecer un diagnóstico es el punto final al que se llega después de las sesiones de asesoramiento. Ejemplos de ello son los individuos que se someten a pruebas de tamizaje o diagnóstico presintomático (por ejemplo, en el cáncer de mama familiar) y las parejas que piden diagnóstico prenatal, casos en los que se debe interactuar con ellos previamente a la prueba, y considerar todos los posibles resultados, para, después de ello, tomar la decisión de realizar o no dichos procedimientos.

Sea el enfoque que se tome en relación con el momento en el que la práctica profesional del genetista puede ser llamada asesoramiento genético, este nos permite, como en cualquier otra área de la medicina, una oportunidad para brindar la información necesaria de acuerdo con el padecimiento en cuestión. Es por ello importante recordar la definición más reciente propuesta por la National Society of Genetic Counselors (NSGC), en la cual se establece que el asesoramiento genético es el proceso de ayuda a las personas para entender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de la contribución genética en las enfermedades. Este asesoramiento integra:

- La interpretación de los antecedentes familiares y médicos para evaluar la probabilidad de ocurrencia o recurrencia de la enfermedad.
- Educación acerca de la herencia, pruebas, manejo, prevención, recursos e investigación.
- Asesoramiento para promover las elecciones informadas y la adaptación al riesgo o a la condición.[3]

Entonces, la incertidumbre se puede presentar en la fase de estudio de un paciente debido a las particularidades del proceso y durante la elección de pruebas diagnósticas apropiadas. Asimismo, puede aparecer al momento de llegar al análisis de la información disponible al notar que no fue factible establecer un diagnóstico.

La mayoría de los individuos que acuden para recibir asesoramiento genético son enviados por un médico especialista y algunos otros por petición expresa del paciente o el familiar responsable. Este puede sentirse preocupado debido a que piensa en tomar una decisión equilibrada. Muchos esperan una respuesta completamente tranquilizadora, aunque por

lo general son bastante realistas para comprender que deben estar preparados también para un resultado no deseado. Lo que esperan es que exista una información decisiva que sea consistente con buenas o con malas noticias, lo cual estaría en sintonía con uno de los objetivos del asesoramiento genético (proveer información para la toma de decisiones). Sin embargo, muy raramente se puede dar respuestas definitivas, por lo que la información otorgada puede resultar potencialmente amenazante.[4]

Podemos considerar que la incertidumbre es una característica del proceso de asesoramiento genético, dado que acompaña al médico durante la información sobre el riesgo de recurrencia, el riesgo de enfermedad, su historia natural o su curso clínico. Habrá algunos desenlaces que puedan ser inciertos, porque el curso del padecimiento es variable y no se conocen las probabilidades de ocurrencia de cualquiera de los desenlaces posibles. Por otro lado, habrá otros en los que se conozca la probabilidad de que suceda cada uno de los resultados posibles, pero no se tendrá la certeza de que ocurra uno de ellos. Sin embargo, en ambas situaciones es posible que exista cierta incertidumbre, inherente a la naturaleza probabilística de la predicción en la ocurrencia de un desenlace, debido a que un evento inaudito puede alterar los resultados esperados (altamente probables) o el pronóstico informado.

Por lo tanto, en el área de la genética médica la incertidumbre puede estar presente en múltiples momentos y formas: se puede presentar relacionada con circunstancias prenatales o puede tener relación con eventos a lo largo de la vida. Puede tener muchas dimensiones, tanto biológicas, como psicológicas, sociales, económicas y morales, sin importar el tipo de padecimiento, el momento clínico de la atención o el tipo de pruebas diagnósticas que se realicen.

Desde el punto de vista de la génesis de la incertidumbre, hay reportes que nos hablan del problema que implica el no poder establecer una conclusión sobre el origen de las alteraciones presentes en un paciente con un padecimiento que incluso haya sido estudiado por un buen número de especialistas y al que le hayan realizado diversas pruebas diagnósticas. Este es un factor suficiente de incertidumbre tanto en el paciente o en su familia como en el médico que trata de llegar a un resultado.

En aquellos casos en los que se realizan estudios de investigación genética reciente, puede existir una falta de certeza en cuanto a los resultados debido a la existencia de hallazgos incidentales o reportes de variaciones cuyo significado clínico sea incierto. Los descubrimientos y aplicaciones de la investigación genómica han tenido un desarrollo sorprendente en un lapso de tiempo que se puede considerar corto. Tal es el caso de las tecnologías de secuenciación del DNA. En el área de la genética médica, estos avances se han utilizado en diferentes grupos de pacientes, tanto en aquellos con malformaciones congénitas múltiples con o sin trastornos del desarrollo, como en aquellos con enfermedades complejas o en el estudio de diversos tipos de neoplasias. En esta área la incertidumbre puede estar presente desde la atención prenatal hasta aquella que se otorga a lo largo de toda la vida del individuo, porque, en general, la idea que las personas pueden tener acerca de la información genética es que esta funciona a manera de un mapa de nuestra biología y que sus consecuencias son inmutables e inevitables, de tal modo que al realizar una prueba genética, ya sea predictiva o diagnóstica, sus resultados son inamovibles. Esta idea es difícil de cambiar dentro de la percepción que el paciente tiene en el momento en el que se le otorga el asesoramiento genético.

En el ámbito del diagnóstico prenatal, si el médico genetista informa a la pareja que los resultados son negativos para una enfermedad genética, puede tranquilizar a la pareja, pero en el caso de identificarse una anormalidad, ellos enfrentarán una toma de decisiones importante. Esto resulta difícil sobre todo cuando el resultado es ambiguo debido al amplio margen de expresión de ciertas alteraciones genéticas, su baja frecuencia o un resultado con significado desconocido. Además, el diagnóstico prenatal de una anomalía casi siempre plantea preguntas acerca de lo que un niño con una discapacidad puede significar para los futuros padres, la familia y el entorno en que se desenvuelva, cuáles podrían ser las necesidades y las perspectivas médicas del niño, si la familia va a ser capaz de proporcionar un apoyo adecuado y cómo podrían responder a la decisión de continuar con el embarazo o interrumpirlo.

Las pruebas genéticas para trastornos monogénicos plantean una serie de preguntas similares. Mientras que en algunos casos las alteraciones descubiertas en un gen indican un claro pronóstico de la enfermedad, la mayoría de las enfermedades genéticas son causadas por una combinación de factores genéticos, ambientales y de comportamiento. Las pruebas para estas enfermedades varían en su valor predictivo en función de lo que se conoce sobre la frecuencia de las mutaciones en la población, la probabilidad de que aquellos que portan la o las mutaciones presenten los síntomas, la gravedad y la edad de aparición además del rango de variación en la expresión. Las pruebas genéticas también conllevan riesgos sociales de discriminación para un empleo o en los seguros, la preocupación por la salud de los miembros de la familia y las posibles cargas sociales o psicológicas, todo lo cual puede contribuir a la incertidumbre en la toma de decisiones.

Estas aplicaciones de la tecnología se han ido relacionando de forma progresiva con la función que lleva

a cabo el médico genetista dentro de su faceta de responsable del proceso diagnóstico. Se asume que sean una herramienta que nos permita abordar aquellos casos de pacientes que esperan la conclusión sobre un diagnóstico. Sin embargo, como bien es sabido, el significado clínico de mucha de esta información genómica no es preciso o no tiene el grado de certeza necesario para poder cumplir el objetivo de culminar en el diagnóstico definitivo. De esta manera, las características de la práctica médica en genética humana deben tener presente la existencia de la incertidumbre, de tal modo que para disminuir su efecto se requiere de una comunicación efectiva, particularmente en relación con este conocimiento incompleto que la ciencia aún investiga. Esto es de importancia vital si se quiere brindar un servicio que sea de utilidad, informativo y apropiado para los pacientes y sus familias.[5,6]

Incertidumbre y vulnerabilidad

La incertidumbre no solamente se presenta en el médico sino también en aquellos que acuden a un departamento de genética, ya sea como pacientes, familias o individuos que tengan una relación con un evento de índole genética. El estar enfermo puede provocar una serie de preguntas y reacciones en el individuo; el tener un riesgo para estar enfermo o para transmitir una enfermedad puede inquietar al individuo en relación con las decisiones que ha tomado o con aquellas que podría tomar y que podrían representar una carga o una responsabilidad para otros.

Es difícil darle un significado al estar enfermo o al hecho de tener un riesgo relacionado con el estado de salud o con la transmisión de una alteración hereditaria. Realizar pruebas presintomáticas implica incertidumbre, pues "estar en riesgo" tiene implícita la posibilidad de que surjan más preguntas que las respuestas disponibles.

La información otorgada durante el asesoramiento genético puede considerarse un estresor potencial que se debe tomar en cuenta por las repercusiones psicológicas que puede tener en los individuos que la reciben. El cálculo de probabilidades de afección o de transmisión a la descendencia es uno de los temas centrales del proceso de asesoramiento genético. Entre las preguntas que pueden surgir durante el proceso seguramente estarán aquellas relacionadas con la gravedad de los síntomas de la alteración genética en juego, su grado de injerencia en la vida y en las metas para el futuro del individuo, y eso no puede ser precisado en la mayoría de los casos. Por lo tanto aun y cuando las pruebas genéticas ofrecen posibilidades de información en relación con el cálculo de riesgos antes comentado, dichas pruebas no son determinantes para evaluar todo lo que implicaría una enfermedad genética. Esto mismo puede suceder si se plantea la interrogante sobre la gravedad de la alteración en la descendencia, pues eso no puede predecirse al haber entonces un rango amplio de posibilidades en cuanto a repercusiones. Además de la gravedad, los siguientes aspectos han demostrado tener un importante impacto negativo: la imprevisibilidad, la posibilidad de control, la novedad, la inminencia y la duración/volatilidad.

La *imprevisibilidad* puede referirse a un tipo de evento (y puede tomarse como ambigüedad también), o concernir a la probabilidad de que una enfermedad ocurra en el tiempo. En términos generales, la imprevisibilidad se suma a la tensión experimentada.

La *posibilidad de control* está relacionada con la previsibilidad, pero no es sinónimo de esta. Una previsibilidad baja obstaculiza la posibilidad de control, mientras que para los factores de estrés con alta predictibilidad, el control puede o no ser posible. En el contexto del asesoramiento genético, carecer de la posibilidad de control puede tomar la forma de una ausencia relativa de posibilidades de tratamiento o medidas preventivas.

La *novedad de la información* se refiere a la información que está más allá del alcance de las expectativas de una persona, dado que se pueden dar a conocer resultados completamente inesperados para el individuo. Esto se relaciona con la percepción inicial del riesgo.[4,7]

La *inminencia* es planteada en el contexto de la toma de decisiones y se refiere al momento de recibir asesoramiento genético. Este es el caso de enfermedades de comienzo en el adulto o cuando se alcanza la edad promedio de aparición de síntomas en la familia.

La *duración o volatilidad* se refiere a la naturaleza temporal de las enfermedades. En el caso de las alteraciones genéticas no se cumple esta característica sino que además de perdurar, algunas pueden volverse más graves con el tiempo.

La forma de interpretar los riesgos genera incertidumbre y pueden aparecer varias conductas relacionadas. Conocer que existe un riesgo como algo medible no necesariamente libera al individuo de esa sensación de incertidumbre. La interpretación del riesgo en el sujeto asesorado se ve influida por múltiples causas: factores ambientales, parecido físico con la persona afectada, aspectos de los antecedentes familiares, cuestiones sociales, experiencias personales a nivel emocional e incluso la misma naturaleza humana. Todos ellos se consideran de origen evolutivo y de adaptación con ensayo y error. El riesgo se interpreta en general como una pérdida potencial y un riesgo solo se vuelve significativo cuando la persona lo interpreta.

En otras áreas de la medicina este riesgo se siente "real", pues existe algo que lo sustenta, como los signos y síntomas de la enfermedad o los resultados

anormales de estudios de laboratorio y gabinete. En cambio, en el área de la genética, puede no existir una evidencia concreta de que la enfermedad pueda afectar a un futuro descendiente, sino que esta probabilidad se representa con un número.

La forma en que se le presentan los riesgos al paciente también es un factor que influye en la incertidumbre. Se relaciona también con el tipo de personalidad del individuo, lo que ocasiona que su reacción varíe ante la información recibida. Estas formas de presentarle los riesgos al paciente son: la heurística (actuar con base en las experiencias previas), la representatividad, la disponibilidad y el anclaje.[8]

En algunas regiones tecnológicamente menos desarrolladas del mundo, la incertidumbre es omnipresente y en cierta medida puede ser aceptada como algo inevitable. Pero en occidente, gran parte de la innovación social, médica, tecnológica e institucional está diseñada para minimizar los riesgos de enfermedades. Con la confianza occidental en el albedrío, la razón, la investigación biomédica y la tendencia a centrarse en el futuro, la importancia de controlar el riesgo es para algunos similar a un imperativo moral. Esto ha hecho que los seguros para prácticamente todas las contingencias se conviertan en una normativa para los ricos. Pero el afán por la salud vuelto moda afecta la atención, dado que el médico es más vulnerable a la creciente incertidumbre por la demanda obligada de salud de las personas.

En países donde las cantidades de fondos públicos y privados se dedican a comercializar las pruebas genéticas para el combate de enfermedades, lesiones, accidentes, el sufrimiento y el envejecimiento, estas se perciben por la población como una oportunidad para gestionar responsablemente los riesgos. En efecto puede ser así cuando las pruebas descartan ciertos riesgos con cierto grado de confianza. Sin embargo, toda evaluación de riesgo es altamente estresante debido a su ambigüedad. Por ello es de interés particular hablar de la respuesta del individuo a la forma en que interpreta las cifras de riesgos y probabilidades, en el esfuerzo de ayudarle a reducir el estrés u orientarlo hacia la toma de decisiones.

Abordaje conceptual para manejar la incertidumbre

Es posible adoptar una serie de enfoques diferentes en favor de la importancia y las implicaciones del manejo de la incertidumbre.

Entre los enfoques filosóficos se encuentra el existencialista, según el cual la mayoría de las veces los seres humanos logran cerrar la brecha entre la necesidad de orden y constancia, por un lado, y la realidad inevitable de la existencia solitaria y limitada en un mundo caótico e impredecible por el otro. Por lo tanto, la incertidumbre surge cuando la presentación de un paciente produce una sensación de impotencia en el médico (un producto de la realidad existencial de toda la vida).

Si se adoptase un enfoque psicológico, podríamos decir que la incertidumbre puede surgir debido a un proceso cognitivo (dificultad en la percepción e interpretación de los hechos por parte del médico) o un choque de personalidades o como parte indivisible de la interacción y la comunicación médico-paciente. Por el contrario, la literatura sociológica desafía la suposición de que los seres humanos son responsables de las decisiones racionales y en su lugar se describe el "modelo social de procesos" para la toma de decisiones. El pensamiento racional es una parte importante del proceso, pero no es toda la historia. En vez de equilibrar los pros y los contras de cualquier decisión de forma objetiva y lógica, el modelo de procesos sociales hace hincapié en el contexto más amplio desde el que se toman las decisiones: el riesgo es gestionado y la incertidumbre se trata. La toma de decisiones es vista como un complejo e iterativo proceso social, influenciado por las experiencias personales y por las opiniones y consejos de otros (cuya validez se basa en el nivel de confianza entre el donante y el receptor de la información). Por tanto, la racionalidad juega a veces solo una parte pequeña en un proceso de "construcción del conocimiento" que subyace en la manera como las personas hacen frente a la incertidumbre, conforme toman decisiones clínicas. El proceso de toma de decisiones como parte del manejo de la incertidumbre es algo sobre lo que se ha estudiado ampliamente.[9]

El manejo de la incertidumbre es complejo. Varios estudios y revisiones han identificado estrategias de uso común para la gestión de la incertidumbre que no están comprobadas. Estas incluyen, pero no se limitan a:

- El ejercicio de buenas habilidades de comunicación.
- La articulación de la información sobre los antecedentes que el paciente necesita para interpretar sus síntomas.
- Ser exhaustivo y abierto con el proceso de diagnóstico.
- Negociar un plan con el paciente.
- Permitir la evolución de los hallazgos clínicos.
- Formar un plan de contingencia.

De hecho, el respeto, la empatía y la compasión son esenciales en cualquier relación médico-paciente, por lo que deben facilitar la adquisición de los conocimientos necesarios para abordar tanto la evaluación médica como los aspectos psicosociales necesarios.[10]

Finalmente, las corrientes educativas actuales de los currículos basados en competencias tienen sus raíces en el constructivismo y tomando esta dirección de pensamiento como base del trabajo en el área médica, es importante considerar la influencia no solo de las cuestiones fisiológicas, bioquímicas, de las descripciones morfológicas y mediciones, sino que también es fundamental conocer las percepciones y el entendimiento de la persona afectada y de la familia, así como su ambiente físico y social. De esta manera el médico tendrá sólidas bases para mejorar la comunicación y ayudar a sus pacientes a disminuir su ansiedad durante la atención de la salud, lo que puede mejorar su adaptación a la propia incertidumbre.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Araujo-Solís MA, Huicochea-Montiel JC, Vázquez-Estupiñán MF. La participación del médico genetista en la consulta pediátrica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52 (Supl 2):S94-7.
2. Evans L, David RM, Trotter DRM. Epistemology and uncertainty in primary care: an exploratory Study. Fam Med. 2009;41(5):319-26.
3. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, et al; National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns. 2006 Apr;15(2):77-83.
4. van Zuuren FJ, van Schie ECM, van Baaren NK. Uncertainty in the information provided during genetic counseling. Patient Educ Couns. 1997;32(1):129-39.
5. Lewis C, Skirton H, Jones R. Living without a diagnosis: the parental experience. Genet Test Mol Biomarkers. 2010;14(6):807-15.
6. Cavalli P. Genetic counseling: a medical approach. Genet Test Mol Biomar. 2009; 13(1):1-5.
7. Gillespie C. The experience of risk as 'measured vulnerability': health screening and lay uses of numerical risk. Sociol Health Illn. 2012;34(2):194-207.
8. White MT. Making sense of genetic uncertainty: The role of religion and spirituality. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2009 151C:68-76.
9. O'Riordan M, Dahinden A, Aktürk Z, Ortiz JM, Dağdeviren N, Elwin G, et al. Dealing with uncertainty in general practice: an essential skill for the general practitioner. Qual Prim Care 2011;19(3):175-81.
10. Welberry C. A case of medical uncertainty Am Fam Physician. 2012;85(5):507-8.

Biología molecular y leucemia: E2A-PBX1 y recaída al sistema nervioso central

Juan Carlos Núñez-Enríquez,[a] Juan Manuel Mejía Aranguré[b]

Molecular biology and childhood leukemia: E2A-PBX1 and central nervous system relapse

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer in children. The inclusion of molecular biology techniques in the diagnosis and prognostic stratification of these patients has allowed major treatment achievements in developed countries. One of the best studied gene rearrangements is E2A-PBX1, which predicts isolated central nervous system relapse in patients with ALL. However, further research on the search for new molecular markers related to prognosis of patients with childhood leukemia is required. Such studies need the integration of different disciplines, including epidemiology. Epidemiological studies are needed not only to accelerate the discovery of new molecular markers and new biological signals as to the etiology and pathophysiology of cancer, but also to evaluate the clinical impact of these findings in well-defined populations.

Keywords	Palabras clave
Leukemia	Leucemia linfoide aguda
Child	Niño
Gene rearrangement	Reordenamiento génico
Fusion oncogene proteins	Proteínas de fusión oncogénicas
Local neoplasm recurrence	Recurrencia local de neoplasia

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en niños.[1] En los últimos treinta años se han logrado avances significativos en el tratamiento de la LLA en países desarrollados con tasas de sobrevida libre de eventos a cinco años del 80 %.[2] Dichos avances se han atribuido principalmente a esquemas de quimioterapia basados en la combinación de múltiples fármacos, quimioprofilaxis al sistema nervioso central para prevenir las recaídas a este sitio, intensificación de la quimioterapia convencional y a la estratificación pronóstica de los pacientes con LLA.[3]

Estratificación pronóstica y marcadores moleculares en LLA

La estratificación pronóstica es un elemento indispensable para la elección del tratamiento más adecuado de los niños con LLA.[4] Se realiza con base en el riesgo de recaída asignado al momento del diagnóstico y tomando en cuenta variables como la edad, la cuenta inicial de leucocitos, el inmunofenotipo, alteraciones genéticas específicas y la respuesta inicial al tratamiento de quimioterapia (cuadro I).[5] La finalidad del tratamiento basado en una estratificación pronóstica es evitar las recaídas y aumentar la sobrevida libre de eventos al reducir la intensidad de la quimioterapia en los pacientes con LLA clasificados como de riesgo estándar e incrementando la intensidad de la quimioterapia para los pacientes clasificados como de alto riesgo.[1]

Sin embargo, muchas de las características tomadas en cuenta para estratificar el riesgo de recaída en los pacientes con LLA han ido perdiendo su peso como factores pronósticos debido a las mejoras que se han logrado en la terapia para estos niños. Tal es el caso de los pacientes con inmunofenotipo de células *T*, quienes presentaban tasas de recaída y morbilidad muy elevadas. Actualmente su riesgo de recaída o de muerte en países desarrollados es similar al de los pacientes con un inmunofenotipo pre-B.[6-8]

Además, con los avances en la genética se han descubierto nuevos factores asociados con el pronóstico de los pacientes con LLA, como los rearreglos

[a]Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría
[b]Coordinación de Investigación en Salud

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Juan Carlos Núñez-Enríquez
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22451
Correo electrónico: jcarlos_nu@hotmail.com

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en niños. La inclusión de técnicas de biología molecular en el diagnóstico y la estratificación pronóstica de estos pacientes ha permitido que se logren avances importantes del tratamiento en países desarrollados. Uno de los rearreglos génicos más estudiados es el E2A-PBX1, el cual predice la recaída aislada al sistema nervioso central (SNC) en pacientes con LLA. Es necesaria una mayor investigación acerca de la búsqueda de nuevos marcadores moleculares relacionados con el pronóstico de los pacientes con leucemia infantil. Este tipo de estudios requieren de la integración de diferentes disciplinas del campo de la investigación, entre ellas la epidemiología. Los estudios epidemiológicos son necesarios no solo para acelerar los descubrimientos de nuevos marcadores moleculares y nuevas señales biológicas en cuanto a la etiología y la fisiopatología del cáncer, sino también para para evaluar el impacto clínico de esos descubrimientos en poblaciones bien definidas.

génicos y las anormalidades en el número de cromosomas.[9]

Las anormalidades genéticas más importantes en LLA infantil incluyen la translocación t (12; 21) (p13; q22) que da lugar al rearreglo génico TEL-AML1; al rearreglo génico BCR-ABL que surge de la translocación t (9; 22) (q34; q11); a los rearreglos del gen *MLL* y al rearreglo génico E2A-PBX1. Los pacientes con LLA que sean positivos para TEL-AML1 tienen un pronóstico favorable, mientras que aquellos con la fusión E2A-PBX1 requieren un tratamiento más intensivo para obtener un buen resultado. Por otra parte, los pacientes positivos al rearreglo MLL-AF4 o a BCR-ABL son a menudo candidatos a un trasplante hematopoyético alogénico de células madre en la primera remisión.[10]

Otras alteraciones genéticas asociadas con el pronóstico de los pacientes con LLA son las anomalías cromosómicas de tipo numérico, como la hiperdiploidía asociada con un buen pronóstico y la hipodiploidía asociada con un pronóstico extremadamente pobre.[11]

En esta revisión nos enfocaremos sobre el impacto del rearreglo génico E2A-PBX1sobre el pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA. El principal papel que juega el rearreglo génico E2A-PBX1 tiene que ver en la predicción para las recaídas aisladas al sistema nervioso central (SNC). Se ha referido que las recaídas que ocurren en el SNC fueron por mucho tiempo el mayor obstáculo para lograr mejores tasas de curación en niños con LLA de países desarrollados, ya que el 50 % de los pacientes que recaían a este sitio presentaban segundas recaídas, progresión de la enfermedad o defunción a pesar de recibir dosis intensas de quimioterapia intratecal y sistémica.[12,13,14] Las recaídas a SNC son en su mayoría asintomáticas y difíciles de diagnosticar. El diagnóstico de recaída a SNC se confirma mediante la presencia de blastos en el citocentrifugado de líquido cefalorraquídeo (LCR) o por hallazgos tomográficos específicos.[14]

En una investigación de Pui *et al.* durante el periodo de junio de 2000 a octubre de 2007 se estudiaron 498 pacientes con LLA de 1 a 18 años de edad.[15] Los autores reportaron un riesgo acumulado a cinco años del 2.7 % (IC 95 %: 1.1-4.3) para presentar recaída a SNC. Las características principales de los pacientes fueron las siguientes: el sexo masculino representó al 56 % de los casos con una mediana de edad de 5.3 años, 12 % eran hispanos y presentaban una mediana de leucocitos de 11.700 x mm^3. El inmunofenotipo de células *T* se encontró en el 15.3 % de los pacientes y la frecuencia del rearreglo génico E2A-PBX1 fue de 5.8 %. La recaída a SNC se presentó en el 3 % de los casos estudiados. Los factores pronósticos independientes para recaída aislada a SNC fueron el rearreglo génico E2A-PBX1 (hazard ratio [HR] de 15; IC 95 %: 3.1-73.0; $p = 0.001$), la infiltración leucémica al SNC al momento del diagnóstico (HR 6.4; IC 95 %: 1.7-23.0; $p = 0.005$), la punción lumbar traumática (HR 2.6; IC 95 %: 1.2-5.2; $p = 0.02$), el inmunofenotipo de células *T* (HR 7.7; IC 95 %: 1.4-43.0; $p = 0.02$) y la hiperleucocitosis mayor a 100.000 x mm^3.[15]

A partir de estos factores pronósticos, se iniciaron protocolos de tratamiento (el uso de quimioterapia intratecal más radiación a SNC "profiláctica"), lo cual redujo a menos del 2 % el porcentaje de recaídas a este sitio. Los resultados de este estudio se consideran al día de hoy como uno de los avances más sobresalientes en el tratamiento de los niños con LLA.[15]

Rearreglo génico E2A-PBX1

El gen *E2A* se encuentra en la banda cromosómica 19p13 y 3 en el llamado punto de ruptura de la translocación t (1;19) (q23, p13). Esta es característica de los pacientes con LLA de linaje pre-B y se puede encontrar como una translocación balanceada (1,19) o no balanceada der (19) t (1,19) (q23, p13) con 2 cromosomas normales. La forma más común en pacientes pediátricos con LLA corresponde a la forma no balan-

ceada.[16-18] La prevalencia de este rearreglo génico varía entre el 4 y el 8 % de los pacientes con LLA.[19]

La translocación resultante de la fusión del gen *E2A* (también llamado *TCF3*) en el sitio 19p13 con el gen *PBX1* en el sitio 1q23 resulta en la formación de un factor de transcripción quimérico que a su vez causa una activación anormal y la disfunción del gen homeobox (*PBX1*), lo cual genera la transactivación de varios genes y, finalmente, un fenotipo celular maligno.[16] Los estudios experimentales han demostrado que el rearreglo génico *E2A- PBX1* inicialmente causa un bloqueo de la diferenciación celular normal de progenitores mieloides y paradójicamente induce apoptosis en las líneas celulares Pre-B. Esto a su vez induce una proliferación inmortal del factor de células madre (FCM) pro-timocitos mediante un mecanismo dependiente de transactivación y de funciones de protección del ácido desoxirribonucleico (ADN).[17]

Se ha sugerido por varios autores que la oncogénesis inducida por este mecanismo requiere de un dominio de activación aminoterminal llamado AD1 que se considera esencial para la inmortalización de las células de la médula ósea. Sin embargo, estos mecanismos no han sido demostrados totalmente.[17,18]

Métodos utilizados para detectar el rearreglo génico E2A-PBX1

Los métodos que hasta el momento han demostrado ser adecuados para la detección de dicha alteración genética son el método FISH (cuyas siglas en inglés significan hibridación fluorescente *in situ*), la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR) y la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).[16] Otro método utilizado es el de la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa múltiple (MRT-PCR), que es un método citogenético validado recientemente.[20] Sin embargo, las técnicas usadas para detectar este y otros rearreglos génicos requieren de mucho tiempo para obtener el resultado, por lo que recientemente se han desarrollado técnicas de detección de rearreglos génicos basadas en citometría de flujo con las cuales se obtiene el resultado en un lapso no mayor de cuatro horas.[21]

Conclusiones

La LLA es el cáncer más común en pediatría. La inclusión de técnicas de biología molecular en el diagnóstico y la estratificación pronóstica de estos pacientes ha permitido que se logren avances importantes del tratamiento en países desarrollados. Uno de los rearreglos génicos más estudiados es el E2A-PBX1, el cual predice la recaída aislada al SNC en pacientes con LLA. Actualmente, con el incremento en la intensidad de la quimioterapia en el subgrupo de pacientes con E2A-PBX1 positivo se ha logrado que estos tengan una sobrevida similar a la de pacientes clasificados como de riesgo estándar.[22]

Es necesaria una mayor investigación acerca de la búsqueda de nuevos marcadores moleculares relacionados con el pronóstico de los pacientes con leucemia infantil. Este tipo de estudios requieren de la integración de diferentes disciplinas del campo de la investigación, entre ellas la epidemiología. Los estudios epidemiológicos son necesarios no solo para acelerar los descubrimientos de nuevos marcadores moleculares y nuevas señales biológicas en cuanto a la etiología y la fisiopatología del cáncer, sino también para para evaluar el impacto clínico de esos descubrimientos en poblaciones bien definidas.

Cuadro I Clasificación de riesgo utilizada en el estudio St. Jude Total XV para estratificar el tratamiento en los pacientes con leucemia[5]

Criterio utilizado	Grupo de riesgo (% estimado de pacientes por grupo)		
	Estándar (40 %)	Alto (50 %)	Muy alto (10 %)
Edad	1 a 9.9 años	Aquellos pacientes que no cumplan con los criterios para los grupos de riesgo estándar ni de muy alto riesgo. Incluye a la mayoría de pacientes con inmunofenotipo de células *T*	< 1 año; > 10 años
Cuenta de leucocitos	< 50.000 xmm3		> 100.000 xmm3
Infiltración al SNC (SNC-3)*	No		Sí
Infiltración testicular	No		Sí
Inmunofenotipo	Linaje B		Linaje T
Marcadores moleculares	TEL/AML1 positivo, BCR-ABL negativo, E2A-PBX1 negativo MLL negativo		BCR-ABL positivo
Alteración en el número de cromosomas por célula	Hiperdiploidía (51 a 65 cromosomas)		Hipodiploidía (< 45 cromosomas)
Índice de ADN	> 1.16		< 1:16
Respuesta temprana al tratamiento	Favorable†		Desfavorable‡

* > 5 leucocitos por campo más presencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo o parálisis de nervios craneales al momento del diagnóstico
† < 5 % de blastos al día 15 de inducción a la remisión o < 0.01 % de blastos al día 42
‡ > 1 % de blastos al día 42 de la inducción a la remisión o > 0.1 % de blastos a los cuatro meses de la inducción a la remisión

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo por parte del Fondo de Investigación en Salud (FIS/IMSS/PROT/MD13/1254;FIS/IMSS/PROT/PRIO/14/031) del Instituto Mexicano del Seguro Social y del CONACyT (PDCPN2013-01-215726,FIS/IMSS/PROT/1364).

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no ha sido reportado alguno que esté relacionado con este artículo.

Referencias

1. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphocytic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 538-590.
2. Friedmann AM, Weinstein HJ. The role of prognostic features in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Oncologist. 2000;5(4):321-8.
3. Lazic J, Tosic N, Dokmanovic L, Krstovski N, Rodic P, Pavlovic S, et al. Clinical features of the most common fusion genes in childhood acute lymphoblastic leukemia. Med Oncol. 2010 Jun;27(2):449-53.
4. Ferrando AA, Look AT. Clinical implications of recurring chromosomal and associated molecular abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol. 2000 Oct;37(4):381-95.
5. Chan GCF, Pui CH. Current status of acute lymphoblastic leukaemia in children. HK J Paediatr (New Series). 2003;8:170-3.
6. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Lampert F, Harbott J, Henze G, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. Blood. 1992 Nov 15;80:2471-8.
7. Schorin MA, Blattner S, Gelber RD, Tarbell NJ, Donnely M, Dalton V, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. J Clin Oncol. 1994;12(4):740-7.
8. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, Cherlow JM, Grossman NJ, Kersey JH, et al. Treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia with bulky extramedullary disease and T-cell phenotype or other poor prognostic features: randomized controlled trial from the Children's Cancer Group. Cancer. 1998 Feb 1;82(3):600-12.
9. Crist W, Pullen J, Boyett J, Falletta J, van Eys J, Borowitz M, et al. Clinical and biologic features predict a poor prognosis in acute lymphoid leukemias in infants: a Pediatric Oncology Group study. Blood. 1986;67(1):135-40.
10. Rubnitz JE, Pui CH. Molecular diagnostics in the treatment of leukemia. Curr Opin Hematol. 1999 Jul;6(4):229-35.
11. Harrison CJ. The genetics of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol. 2000 Sep;13(3):427-39.
12. Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1993 May 1;81(9):2237-51.
13. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. Lancet Oncol. 2008 Mar;9(3):257-68.
14. Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. Semin Oncol. 2009 Aug;36(4 Suppl 2):S2-S16.
15. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med. 2009 Jun 25;360(26):2730-41.
16. Braoudaki M, Tzortzatou-Stathopoulou F. Clinical cytogenetics in pediatric acute leukemia: an update. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012 Aug;12(4):230-7. Epub 2012 May 19.
17. Sykes DB, Kamps MP. E2a/Pbx1 induces the rapid proliferation of stem cell factor-dependent murine pro-T cells that cause acute T-lymphoid or myeloid leukemias in mice. Mol Cell Biol. 2004 Feb;24(3):1256-69.
18. Bayly R, Murase T, Hyndman BD, Savage R, Nurmohamed S, Munro K, et al. Critical role for a single leucine residue in leukemia induction by E2A-PBX1. Mol Cell Biol. 2006 Sep;26(17):6442-52.
19. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? Blood. 2012 Aug 9;120(6):1165-74.
20. Cho YU, Chi HS, Park CJ, Jang S, Seo EJ. Rapid detection of prognostically significant fusion transcripts in acute leukemia using simplified multiplex reverse transcription polymerase chain reaction. J Korean Med Sci. 2012;27(10):1155-61.
21. Dekking E, van der Velden VH, Böttcher S, Brüggemann M, Sonneveld E, Koning-Goedheer A, et al. Detection of fusion genes at the protein level in leukemia patients via the flow cytometric immunobead assay. Best Pract Res Clin Haematol. 2010 Sep;23(3):333-45.
22. Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Blood Rev. 2012 May;26(3):123-35. Epub 2012 Mar 20.

Tumores de region pineal en niños: ¿es la resección total necesaria? Experiencia en un centro de referencia

Enrique López-Aguilar,[a] María del Carmen Garza-González,[b] Mariana Ortíz-Azpilcueta,[b] Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola,[c] Ana Rioscovian-Soto,[b] Hermilo de la Cruz-Yañez,[d] Yadira Betanzos-Cabrera[b]

Insights about uncertainty in genetic counseling

Background: Survival of children with pineal region tumors has increased significantly in the last decade; these tumors have an insidious outcome associated with endocrine disorders with high morbidity and mortality, especially after gross resection. The objective was to report the survival, outcome, morbidity and mortality according to type of surgery, histology and treatment in children with pineal region tumors.
Methods: This retrospective study included all patients of 17 years or less with diagnosis of pineal region tumor, who went over a period of 10 years to a children's hospital. A histopathological review was made, and the extent of resection was determined. The survival was also estimated.
Results: Forty-six patients were included, out of which 36 had complete medical records and adequate pathologic material. Gross resection was performed in 24 (66.6 %), and biopsy in 12 (33.3 %); 23 (88 %) patients died; hydroelectrolytic imbalance was the cause of 14 deaths (60 %) and the other nine (39.1 %) were secondary to tumor progression. Ten-years survivals among patients treated with gross resection and biopsy were 52 and 75 %, respectively ($p = 0.7$). Endocrine alterations were observed in 13 patients (36.1 %); in 10 of these (76.9 %) the total resection was performed.
Conclusion: Pineal region tumors in children can be treated with diagnostic biopsy, followed by adjuvant treatment consisting of chemotherapy and radiotherapy.

Keywords	Palabras clave
Pineal neoplasms	Neoplasias pineales
Neuroendocrine tumors	Neoplasias neuroendocrinas

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

Aunque la supervivencia de los niños con tumores de la región pineal ha aumentado significativamente en la última década, estos generalmente están asociados con trastornos endocrinos, sobre todo secundarios a la resección quirúrgica, e inducen una alta morbilidad y mortalidad en estos pacientes.[1]

La glándula pineal es un órgano derivado del techo del diencéfalo que se desarrolla durante el segundo mes de gestación. Esta glándula funciona como un transductor neuroendocrino que sincroniza la liberación hormonal con las fases de luz oscuridad.[1,2]

A consecuencia de la variabilidad histológica de los distintos componentes de la región pineal, existe una amplia representación de tumores que pueden desarrollarse en la región.[1,2,3]

Los tumores de la región pineal son más comunes en niños que en adultos y representan entre 0.4 y 2 % del sistema nervioso central (SNC) de tumores primarios en los niños. Son más frecuentes en niños entre 1 y 12 años y se presentan más en el sexo masculino, con una proporción de 3 a 1. Los tumores en esta región tienen una amplia variabilidad histológica y pueden surgir de tres fuentes de células: las células del parénquima pineal (17 %), el tejido glial que rodea a la glándula pineal o de tejidos embrionarios ectópicos (15 %) y las células germinales totipotenciales (40-65 %) que han migrado a esta región durante la embriogénesis. Cada tipo tiene diferentes características biológicas y de comportamiento.[2,3]

Aunque las metástasis extracraneales no son frecuentes, la incidencia de diseminación leptomeníngea de los tumores del parénquima pineal es significativa y varía en función de la histología tumoral. El 19 % de los pineoblastomas y el 12 % de los tumores de células germinales presentan signos de diseminación a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el momento del diagnóstico. La determinación en el suero y en el LCR de marcadores tumorales es una evaluación preoperatoria de gran utilidad. De forma conjunta con los estudios de neuroimagen, los resultados pueden sugerir la estirpe tumoral. En general se considera que los tumores secretores tienen un comportamiento más agresivo

[a]Jefatura de Servicio de Oncología
[b]Servicio de Oncología
[c]Dirección de Educación e Investigación en Salud
[d]Dirección General

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Enrique López-Aguilar
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22528
Correo electrónico: elopezaguilar@hotmail.com

Resumen

Introducción: la supervivencia de los niños con tumores de la región pineal se ha incrementado en la última década; estos tienen una evolución insidiosa asociada con los desórdenes endocrinológicos y una alta morbilidad y mortalidad, sobre todo después de la resección. El objetivo es reportar la supervivencia, la morbilidad y mortalidad según el tipo de cirugía, la histología y el tratamiento en un grupo de niños con tumores de la región pineal.
Métodos: estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de tumor de la región pineal menores de 17 años de edad que acudieron en un periodo de 10 años a un hospital de pediatría. Se realizó una revisión histopatológica, se determinó la extensión de la resección y se estimó la supervivencia.
Resultados: se incluyeron 46 pacientes, 36 de los cuales tenían expediente completo y material de patología adecuado. La resección total se realizó en 24 (66.6 %) y biopsia en 12 (33.3 %); fallecieron 23 pacientes (88 %) y fue el desequilibrio hidroelectrolítico la causa de 14 defunciones (60 %) y la progresión tumoral la causa de las 9 defunciones restantes (39.1 %). La sobrevida a 10 años de los pacientes tratados con resección total y biopsia fue del 52 y 75 %, respectivamente, con una $p = 0.7$; se presentaron alteraciones endocrinológicas en 13 (36.1%) pacientes de los cuales a 10 (76.9 %) se les realizó la resección de la tumoración.
Conclusión: los tumores de la región pineal en niños se pueden tratar con biopsia diagnóstica seguida de tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia.

y se asocian a un peor pronóstico. La determinación de marcadores tumorales en el suero y el LCR también es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento de estos tumores. En general, las determinaciones en el LCR poseen mayor sensibilidad que las séricas.[3]

Los marcadores tumorales son especialmente útiles en el estudio diagnóstico de los pacientes con tumores germinales, tumores que mantienen características moleculares de su origen embrionario y que, en ocasiones, pueden expresar proteínas como alfafetoproteína y fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica (beta-HGC).

En el estudio de los tumores de la región pineal, es fundamental la realización de pruebas de neuroimagen para evaluar sus características morfológicas, su tamaño, su vascularización y las relaciones anatómicas circundantes.[1,3]

La glándula pineal es una estructura cerebral medial profunda, rodeada de una importante red vascular arterial y venosa y de estructuras centro-encefálicas vitales. Por este motivo, el abordaje quirúrgico de los tumores de la región pineal es de alta complejidad.[3]

Debido a las elevadas cifras de morbimortalidad observada con el tratamiento quirúrgico de los tumores de la región pineal, Torkildsen propuso en 1948 el tratamiento conservador de estos tumores mediante derivación del LCR y radioterapia, reservando la extirpación quirúrgica exclusivamente para los tumores radiorresistentes.[3]

Aunque el diseño de nuevos abordajes quirúrgicos ha reducido las tasas de mortalidad asociadas a cirugía aún observamos una morbilidad y mortalidad elevadas, las cuales se deben al tratamiento quirúrgico secundario, principalmente a alteraciones neuroendócrinas entre las cuales encontramos diabetes insípida (15 %), insuficiencia adenohipofisiaria, trastornos de la termorregulación, trastorno del comportamiento alimenticio, trastorno del sueño y complicaciones neurológicas (signos piramidales, trastornos sensitivos, alteración de la memoria, síndrome extrapiramidal por compromiso de los núcleos de la base, crisis convulsivas).[3,4,5,6]

El manejo de los tumores de la región pineal depende actualmente de diagnóstico histológico preciso, aunque en un gran porcentaje de estas lesiones (cercano al 61 %) el tratamiento se inicia sin la confirmación diagnóstica, ya que la profundidad del tumor y la presencia de estructuras vitales adyacentes constituyen una dificultad para el tratamiento quirúrgico, además de las secuelas neurológicas y neuroendócrinas comentadas, por lo que se prefiere la realización solamente de biopsia de la lesión o incluso el tratamiento conservador, realizando diagnóstico por imagen y con la confirmación por marcadores tumorales en sangre periférica o LCR, con tratamiento conservador con derivación quirúrgica cuando existe hidrocefalia, radioterapia y quimioterapia adyuvante.[6-13]

La resección total oscila entre el 8 y el 83 % en los estudios de la región pineal, aunque las técnicas de imagen y los métodos quirúrgicos para el tratamiento del sistema nervioso central continúan mejorando. Sin embargo las limitaciones quirúrgicas y secuelas posquirúrgicas en estos tumores permanecen, por lo cual es válido realizar en estos pacientes el diagnóstico mediante marcadores tumorales e imagen.[14-19]

Métodos

Este estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México. Se incluyeron todos los pacientes de 17 años de edad o menos en un periodo de 10 años que fueron diagnosticados con tumores de la región pineal.

La herramienta de diagnóstico utilizada para estos pacientes consistió en una historia clínica, los datos clínicos, el examen físico, técnicas de neuroimagen,

tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (MRI).

Todos los pacientes fueron diagnosticados por el estudio histopatológico del material obtenido durante la cirugía (biopsia o resección). La extensión de la resección se determinó a partir del informe del procedimiento, así como de imágenes postoperatorias.

Las laminillas fueron revisadas por un neuropatólogo cegado a la evolución clínica de los pacientes.

Todos los pacientes fueron sometidos a imágenes de rutina después de la cirugía, y durante el tratamiento con quimioterapia y radioterapia después del tratamiento a intervalos apropiados. La quimioterapia adyuvante y la radioterapia se administraron según la evaluación histopatológica. Los horarios de quimioterapia se basaron en la histopatología del tumor, y el régimen de carboplatino vincristina (carboplatino 350 mg/m^2 días 1, 2 y 14, y vincristina 2 mg/m^2 día 1 y 14, cursos repetidos cada cuatro semanas durante 12 meses) se utilizó para los astrocitomas de bajo grado y el régimen de ICE (ifosfamida 2 gr/m^2 días 1, 2 y 3, carboplatino 400 mg/m^2 en el día 1 y etopósido 100 mg/m^2 día 1, 2 y 3 más Mesna 100 % de la dosis correspondiente a ifosfamida días 1, 2, 3, 4, cursos repetidos cada cuatro semanas durante 12 meses) se utilizó para los tumores de células germinales y los pineoblastomas.

La histopatología, el potencial para la siembra metastásica y el grado del tumor fueron tomados en cuenta al calcular la dosis y el alcance de la irradiación que se administraron en el cráneo o eje espinal.

Se calcularon los valores medios y medianos basados en las características demográficas de los pacientes. El método de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la supervivencia global, y una comparación de las curvas de supervivencia para los diferentes grupos se realizó mediante log-rank *test*.

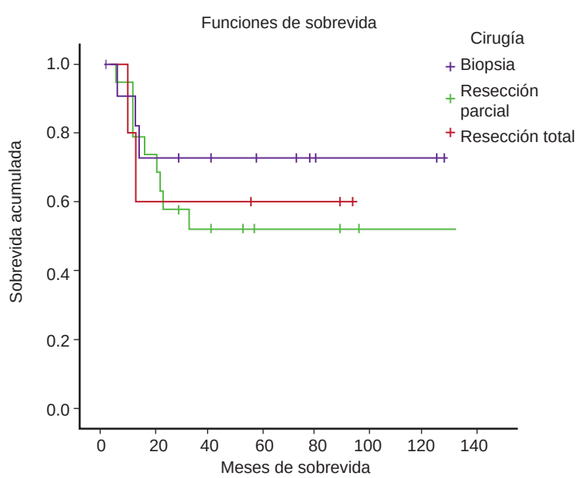


Figura 1 Sobrevida de acuerdo con cirugía de 36 pacientes con tumor de la región pineal

Resultados

De 46 pacientes con el diagnóstico de tumor de la región pineal que fueron atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de 10 años, 36 tenían antecedentes médicos completos y material histopatológico adecuado disponible para su revisión; los restantes 10 pacientes tenían datos clínicos incompletos, por lo que se excluyeron en este estudio retrospectivo.

De los 36 pacientes estudiados 24 (66.6 %) eran varones y 12 (33.3 %) mujeres, con una relación masculino-femenino de 2:1 (cuadro I). La mediana de edad fue de 8.8 años (rango de 1 a 15 años).

Los síntomas de presentación incluyeron signos compatibles con deterioro del flujo del LCR que incluyeron: dolor de cabeza, náuseas y vómitos en 26 pacientes (72.2 %); síndrome de Parinaud (parálisis de la mirada conjugada hacia arriba) en 11 (30.5 %); en cuatro pacientes (11.1%) se presentó síndrome diencefálico (malnutrición, apariencia de alerta, alteración autonómica); se presentaron trastornos visuales en 16 pacientes (44.4 %) y en ocho (22.2 %) diabetes insípida.

Se realizó resección en 24 pacientes (66.6 %) y biopsia solo en 12 (33.3 %).

Los resultados de la revisión histopatológica fueron los siguientes: tumores germinales en 26 pacientes (72 %); tumores del parénquima pineal en ocho (23 %) y se identificaron tumores de origen glial solamente en dos pacientes (5 %).

La quimioterapia adyuvante se administró a los 36 pacientes, de acuerdo con los siguientes esquemas de quimioterapia: los 34 pacientes diagnosticados con un tumor de células germinales y tumores del parénquima pineal (94.4 %) recibieron régimen ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) y a los dos pacientes con tumor glial (5 %) se les administró el régimen que incluía carboplatino más vincristina.

Se administró radioterapia a 32 de los pacientes (88.8 %) con dosis entre 24 y 54 Gy, según su histología, la ubicación y la difusión de su tumor; los otros cuatro (11.1 %) pacientes no eran candidatos, porque uno era menor de dos años de edad y tres tuvieron complicaciones postoperatorias que dieron lugar a la muerte en los cuatro meses posteriores a la cirugía.

En cuanto al estado de los pacientes se reportaron 14 defunciones (38.8 %), de las cuales cinco (35.7 %) fueron secundarias a desequilibrio hidroelectrolítico y las otras nueve (64.2 %) secundarias a progresión tumoral.

Al índice

Cuadro I Características de los pacientes incluidos en el estudio

Paciente	Edad (en meses)	Sexo	QT	Diagnóstico	Cirugía (resección)	Sobrevida (meses)	Estado actual	Síndrome neuroendocrino
1	58	F	ICE	TNEP	Parcial	29	Vivo	No
2	102	M	2	Germinoma	Parcial	75	Vivo	No
3	132	M	ICE	Germinal mixto	Total	10	Muerto	No
4	108	M	2	GERMINOMA	Biopsia	58	Vivo	Diabetes insípida
5	12	F	ICE	TNEP	Biopsia	6	Muerto	No
6	24	M	ICE	TNEP	Parcial	33	Muerto	No
7	132	M	2	Germinoma	Total	94	Vivo	No
8	92	M	ICE	Germinal mixto	Total	56	Vivo	No
9	90	M	ICE	Germinal mixto	Parcial	41	Vivo	No
10	174	M	2	Germinal mixto	Parcial	57	Vivo	No
11	150	M	ICE	Germinoma	Parcial	53	Vivo	No
12	108	M	2	Germinoma	Parcial	76	Vivo	Diabetes insípida
13	67	F	2	Germinal mixto	Parcial	131	Vivo	Diabetes insípida
14	38	F	ICE	TNEP	Parcial	21	Muerto	No
15	152	M	2	Germinoma	Biopsia	80	Vivo	Diabetes insípida
16	183	M	2	Germinoma	Biopsia	73	Vivo	No
17	119	M	2	Germinal mixto	Parcial	96	Vivo	Diabetes insípida
18	126	M	2	Germinal mixto	Total	13	Muerto	No
19	47	M	ICE	Germinal mixto	Parcial	22	Muerto	No
20	68	F	ICE	TNEP	Biopsia	14	Muerto	No
21	180	F	ICE	Germinoma	Parcial	12	Muerto	Diabetes insípida
22	96	M	2	Germinal mixto	Parcial	23	Muerto	No
23	171	M	ICE	Germinal mixto	Parcial	16	Muerto	No
24	108	M	ICE	Germinal mixto	Biopsia	128	Vivo	No
25	120	F	ICE	Germinoma	Biopsia	78	Vivo	No
26	72	F	1	LGA	Biopsia	13	Muerto	Diabetes insípida
27	144	M	ICE	Germinal mixto	Biopsia	125	Vivo	No
28	120	F	ICE	Germinal mixto	Biopsia	41	Vivo	No
29	96	M	1	LGA	Parcial	77	Vivo	Diabetes insípida
30	48	F	ICE	TNEP	Parcial	6	Muerto	Diabetes insípida
31	96	M	ICE	TNEP	Parcial	12	Muerto	Diabetes insípida
32	72	F	ICE	Germinal mixto	Parcial	12	Muerto	Diabetes insípida
33	144	F	ICE	TNEP	Total	89	Muerto	Diabetes insípida
34	120	M	ICE	Germinoma	Biopsia	29	Vivo	No
35	144	M	ICE	Germinoma	Parcial	89	Vivo	Diabetes insípida
36	156	M	ICE	Germinal mixto	Biopsia	2	Muerto	No

TNPE = tumor neuroendoctérmico primitivo; ICE = fosfamida, carboplatino, etopósido; LGA = astrocitoma de bajo grado

De los 36 pacientes 13 (36.1 %) presentaron disfunción de la hipófisis; a 10 de los cuales (76.9 %) se les realizó resección total de la tumoración.

La tasa de supervivencia global al año, a los cinco y a los 10 años fue de 80, 56 y 56 %, respectivamente.

De acuerdo con la histología del tumor la supervivencia global a 10 años entre los pacientes con tumores de células germinales y pineoblastomas, que fueron los dos tipos más comunes de tumores pineales encontrados en este estudio retrospectivo, fue del 72 y

24 % ($p = < 0.05$), respectivamente, por lo que hubo una asociación estadística significativa. Se identificaron dos casos de astrocitomas de la región pineal, uno ha muerto y el otro está vivo después de 10 años.

A 10 años la supervivencia global entre los pacientes tratados con resección total o resección parcial frente a la biopsia fue de 52 y 75 %, respectivamente ($p = 0.7$), sin que hubiera una asociación estadísticamente significativa.

Discusión

Los tumores de la región pineal representan solamente de 0.4 al 2 % de todos los tumores del SNC. Se presentan más frecuentemente en la primera década de la vida lo cual concuerda con el estudio realizado.

En la literatura mundial se reporta que los tumores pineales tienen una relación hombre-mujer similar a la unidad, sin embargo en este estudio se reporta un predominio por el sexo masculino de 2:1.

Los porcentajes en frecuencia de acuerdo con la estirpe histológica de los tumores de la región pineal fueron similares a lo reportado en la literatura (tumores germinales 72 %, tumores del parenquima pineal 24 % y astrocitomas 5 %).

La sintomatología con la cual se presentaron los pacientes fueron síntomas relacionados con deterioro del flujo del líquido cefalorraquídeo, trastornos visuales, síndrome de Parinaud, diabetes insípida y síndrome diencefálico, lo cual coincide con los reportes internacionales.

Muchos pacientes con tumores en la región pineal se presentan con signos y síntomas de hidrocefalia obstructiva y esto a menudo requiere ya sea derivaciones de ventrículo o una tercera ventriculostomía endoscópica, que en muchas ocasiones es la única cirugía realizada en estos pacientes debido a las dificultades quirúrgicas y a la secuelas que se presentan secundarias a la cirugía.

En otros centros especializados en tumores de la región pineal se lleva a cabo la resección quirúrgica entre 8 y 83 % de los casos, lo cual evidencia que hay controversia en cuanto a realizar o no la resección, ya sea parcial o total de la tumoración debido a la morbilidad que conlleva dicho tratamiento. En el presente estudio se realizó la resección parcial o total en el 66.6 % de los pacientes.

Encontramos que en 10 (76.9 %) de los 13 (36.1%) pacientes que presentaron disfunción hipofisiaria con trastornos neuroendocrinos, se realizó resección total de la tumoración, lo cual tiene importancia clínica debido a que se presenta una mayor morbilidad secundaria al procedimiento quirúrgico. Aunque no se logró encontrar una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia, sí encontramos una mayor morbilidad asociada con un tratamiento quirúrgico agresivo (figura 1).

Consideramos que una baja morbilidad y menos efectos secundarios permanentes son el objetivo principal del tratamiento del cáncer infantil, por lo cual este debe de ser lo menos agresivo posible; en los tumores de la región pineal en niños se puede realizar solamente una biopsia diagnóstica seguida de tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia a la cual tienen una buena respuesta dichos tumores y con lo que se logrará una disminución de los efectos secundarios de una cirugía agresiva. Asimismo, en los casos en los que el diagnóstico se puede realizar con marcadores tumorales y los estudios de imagen debemos reservarnos el realizar biopsia e iniciar tratamiento cuanto antes, esto para reducir las secuelas debidas al tratamiento quirúrgico agresivo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Gillheeney SW, Saad A, Chi S, Turner C, Ullrich NJ, Goumnerova L, et al. Outcome of pediatric pineoblastoma after surgery. J Neurooncol 2008;89(1):89-95.
2. Yazici N, Varen A, Söylemezoğlu F, Zorlu F, Kutluk T, Akyüz C, et al. Pineal region tumors in children: a single center experience. Neuropediatrics. 2009;40(1):15-21.
3. Navas-García M, Goig-Revert F, Villarejo-Ortega FJ, Robla J, de Prada I, Madero L et al. Tumores de la región pineal en la edad pediátrica. Presentación de 23 casos y revisión de la bibliografía. Rev Neurol. 2011;52(11)641-52.
4. Kumar P, Tatke M, Sharma A, Singh D. Histological analysis of lesions of the pineal region: a retrospective study of 12 years. Pathol Res Pract. 2006;202(2):85-92.
5. Cho BK, Wang KC, Nam DH, Kim DG, Jung HW, Kim HJ. Pineal tumors: experience with 48 cases over 10 years. Childs Nerv Syst .1998;14(1-2):53-8.
6. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemoter Rep. 1966 Mar;50(3):163-70.
7. Echeverria M, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. Oncologist 2008;13(6):690-9.
8. Ray P, Jallo GI, Kim RY, Kim BS, Wilson S, Kothbauer K, et al. Endoscopic third ventriculostomy for tumor related hydrocephalus in a pediatric population. Neurosurg Focus. 2005;19(6):E28.

9. Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N, Abe H. Management of primary intracranial germinomas: Diagnostic surgery or radical resection. J Neuroeurg. 1997;87(2):262-6.
10. Balmaceda C, Finlay J. Current advances in the diagnosis and management of intracranial germ cell tumors. Curr Neurol Neurosci Rep. 2004;4(3):253-62.
11. Packer RJ. Cohen BH, Cooney K. Intracraneal germ cell tumors. Oncologist. 2000;5(4):312-20.
12. Jubran RF, Finlay J. Central nervous system germ cell tumors. controversies in diagnosis and treatment. Oncology (Williston Park). 2005; 19(6):705-11.
13. Cho BK, Wang KC Nam DH, Kim DG, Jung HW, Kim HJ, et al. Pineal tumors, experience with 48 cases over 10 years. Child Nerv Syst. 1998;14(1):53-8.
14. Kang JK, Jeun SS, Hong YK, Park CK, Son BC, Lee IW. Experience with Pineal region tumors. Childs Nerv Syst. 1998;14(1-2):63-8.
15. Al Hussaini M, Sultan Iyad, Abuirmileh N. Pineal gland tumors: experience from the SEER database. J Neurooncol. 2009; 94(3):351-8. Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804886/
16. Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK, Yachnis AT, Montine TJ, Boyer PJ, et al. Surgical neuropathology update. a review of changes introduced by the WHO classification , 4th edition.. Pathologists 2008; 132(6):993-1007.
17. Konovalov ANPD, Pitskhelauri DI. Principles of treatment of the pineal region tumor. Surg Neurol. 2003;59(4); 250-68.
18. Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, Figarella-Branger D, Dufour H, Peragut JC.. Pineal region tumors and the role of sterotactic biopsy; review of the mortality and morbidity , and diagnostic rates in 370 cases. Neurosurgery 1996; 39(5):907-12.discussion912-4.
19. Gilles FH, Tavaré CJ, Becker LJ, Burger PC, Yates AJ, Pollack IF,et al. Pathologist interobserver variability of histologic features in childhood brain tumors. results from the CCG-945 study. Pediatr Dev Pathol. 2008; 11(2):108-17.

Complicaciones infecciosas en niños con enfermedad renal terminal en terapia sustitutiva

Néstor Daniel Robles-Vázquez,[a] María Alejandra Aguilar-Kitsu,[b]
Leticia Mendoza-Guevara,[c] María Guadalupe Miranda-Novales[d]

Infectious complications in children with end-stage renal disease on replacement therapy

Background: Annually, 5000 children younger than 20 years of age and 200 younger than two-years require treatment for chronic kidney disease (CKD). The objective was to estimate the incidence rate of infectious complications in children requiring renal replacement therapy.
Methods: Retrospective cohort. Patients with a minimum of three months of follow-up in programs of peritoneal dialysis and hemodyalisis were included. The incidence rate for infections associated to replacement therapy was calculated.
Results: 67 patients were analysed. In 88 %, initial therapy for CKD was peritoneal dialysis. A total of 52 episodes of peritonitis occured, with an incidence rate of 0.63 episodes/patient-year. Thirty children (48 %) never had an episode of peritonits during the folow-up. At six months, 90 % of the children had the same peritoneal dialysis catheter, decreasing to 84, 74 and 50 % at 12, 18 and 24 months, respectively. Forty-five children were on hemodialysis, 82 % preceded by peritoneal dialysis. Dialysis treatment time in 25 % of them was longer than 19 months. Twenty-two episodes of catheter-related bacteremia occurred, with an incidence rate of 1 episode/1000 catheter-days or 2.5/1000 hemodyalisis sesions. Twenty-nine patients received a transplant (43 %); two of them died. Median waiting time to transplant was 15 months.
Conclusions: Incidence rate of infectious complications was similar to the rates reported in the literature by other centers. At 20 months, half of the patients had at least one infectious complication.

Keywords	Palabras clave
Chronic kidney failure	Enfermedad renal terminal
Peritoneal dialysis	Diálisis peritoneal
Dialysis	Hemodiálisis

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

En 2002 la Fundación Nacional del Riñón de los Estados Unidos (National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) publicó las directrices para la evaluación, clasificación y estratificación de la enfermedad renal crónica (ERC).[1] El sistema de clasificación identifica cinco estadios de ERC, basados en la filtración glomerular (FG). La ERC se define por la presencia de lesión renal por un tiempo ≥ tres meses, o una tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1.73 m^2 por un tiempo ≥ 3 meses. Aunque esta clasificación se utiliza ampliamente, tiene sus limitaciones para pacientes pediátricos, en quienes la estimación de la filtración glomerular es un reto, en especial en etapas iniciales de la lesión renal. Además la clasificación no puede emplearse antes de los dos años de edad.[2] El término clásico de insuficiencia renal crónica corresponde en esta clasificación a valores de FG entre 15 y 60 mL/min/1,73m^2 (estadios 3 y 4) y el de enfermedad renal crónica terminal (ERT) a valores de FG inferiores a 15 mL/min/1,73m^2 (estadio 5); esta se acompaña, en la mayoría de casos, de los signos y síntomas de la uremia o de la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo en sus distintas modalidades (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal).

En el registro de Estados Unidos (US Renal Data System), los pacientes con ERT menores de 20 años de edad constituyen una pequeña proporción, pero representan un reto ante la gran variedad de manifestaciones extrarrenales y la necesidad del manejo multidisciplinario. Las causas principales son las hereditarias y congénitas, que contribuyen con un 36 % de los casos, en tanto el 23 % se debe a enfermedad glomerular y el 11 % a glomerulonefritis, incluida la vasculitis. Cerca de 40 % recibe trasplante durante el primer año de tratamiento y solo el 4 % fallece. Durante 2007-2011, la tasa de ERT fue de 15.2 por millón.[3] En otros países la información es diversa: en Europa se reporta una tasa de 11 a 20 por millón de habitantes menores de 20 años,[4] en América Latina desde 2.8 a 15.8 por millón de habitantes menores de 18 años y en Asia desde 38 hasta 300 por millón de habitantes en edad pediátrica.[2]

[a]Hospital de Pediatría
[b]Jefatura de Nefrología, Hospital de Pediatría
[c]División de Especialidades, Hospital de Pediatría
[d]Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Coordinación de Investigación en Salud

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: María Guadalupe Miranda-Novales
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22507
Correo electrónico: guadalumiranda@terra.com.mx

Resumen

Introducción: aproximadamente 5000 niños menores de 20 años y 200 menores de dos años inician anualmente tratamiento para enfermedad renal terminal (ERT). Se buscó estimar la incidencia de complicaciones infecciosas en niños con ERT en terapia sustitutiva.
Métodos: cohorte retrospectiva, se incluyeron pacientes en los programas de diálisis peritoneal y hemodiálisis, con seguimiento mínimo de tres meses. Se calculó la densidad de incidencia para las infecciones asociadas a terapia sustitutiva.
Resultados: se analizaron 67 pacientes. En 88 % la terapia inicial fue diálisis peritoneal. Se presentaron 52 eventos de peritonitis y la densidad de incidencia fue de 0.63 episodios/paciente por año. Treinta niños (48 %) nunca tuvieron peritonitis. A los seis meses de seguimiento 90 % de los niños continuaban con el mismo catéter, lo cual disminuyó a 84, 74 y 50 % a los 12, 18 y 24 meses, respectivamente. Cuarenta y cinco niños estuvieron en hemodiálisis, 82 % de ellos precedidos por diálisis peritoneal. El tiempo en hemodiálisis en 25 % fue mayor a 19 meses. Se presentaron 22 eventos de bacteriemia y la densidad de incidencia fue 1 episodio/1000 días-catéter ó 2.5/1000 sesiones de hemodiálisis. Se trasplantaron 29 pacientes (43 %), dos fallecieron. La mediana de espera para trasplante fue de 15 meses.
Conclusiones: la incidencia de complicaciones infecciosas es similar a lo registrado en la literatura. A los 20 meses, la mitad de los pacientes tuvieron al menos una complicación infecciosa.

La mortalidad entre los niños y los adultos en terapia dialítica crónica es superior a la de la población en general. Durante años se ha asumido que la diálisis peritoneal (DP) es la modalidad de tratamiento más segura en términos de riesgo cardiovascular. Sin embargo, recientemente se ha encontrado que el riesgo cardiovascular y la mortalidad en general son por lo menos los mismos o se manifiestan más en los adultos en DP que en hemodiálisis (HD).[5] Los centros de diálisis pediátrica tratan un número relativamente pequeño de niños y adolescentes, por lo que la mayoría de las observaciones referentes a la supervivencia y a las causas de muerte de pacientes en terapia sustitutiva derivan de registros nacionales o internacionales de países desarrollados. Las tasas de mortalidad son menores en comparación con los adultos. Sin embargo, una evaluación de las causas de muerte refleja el exceso de riesgo cardiaco y enfermedad vascular y la alta prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda y dislipidemia entre los niños tratados con terapia de reemplazo renal.[6] Los lactantes y niños pequeños en diálisis tienen una mayor tasa de mortalidad que los niños mayores, lo cual se debe en parte a las comorbilidades.[7] A pesar de la mejora evidente en la supervivencia a largo plazo de los niños y adolescentes con ERT durante los últimos 40 años, se estima que la supervivencia a 10 años es del 80 % para niños con ERT.[8] En México, según la Encuesta Nacional realizada en 1992 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se registró una tasa de 200 pacientes por millón de derechohabientes tratados con diálisis peritoneal.[9] Sin embargo, estudios posteriores señalaron cifras mayores y la necesidad de contar con más recursos para la atención de los pacientes con ERT.[10]

La infección es la segunda causa de muerte entre los pacientes sometidos a diálisis. Las tasas de hospitalización por sepsis son más altas en pacientes en HD.[11] El riesgo de bacteriemia es siete veces superior cuando la HD se realiza a través de un catéter vascular en lugar de aplicarla con una fístula arteriovenosa. La incidencia global de bacteriemia es de 1.2 episodios por cada 1000 días o 2.9 por cada 1000 hemodiálisis.[12] Hasta un 50 % de los pacientes en DP tienen que cambiar a HD en los siguientes 4 o 5 años a causa del fracaso de la técnica.[13] La incidencia de episodios de peritonitis en nuestro medio se ha informado desde 1 cada 4.5 meses/paciente, hasta uno cada 14 meses/paciente. Existen además factores que incrementan el riesgo para peritonitis recurrente.[14]

En México no existe un registro nacional de pacientes en terapia sustitutiva y en particular se desconocen los datos de las complicaciones en la población pediátrica. Por ello se realizó el presente estudio con el objetivo de conocer la frecuencia de complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica terminal en terapia sustitutiva.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el Departamento de Nefrología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de enero de 2005 a diciembre de 2008. Se incluyeron pacientes menores de 17 años, con ERT, en terapia sustitutiva, con un tiempo mínimo de seguimiento dialítico de tres meses. Se descartaron los pacientes con expediente incompleto o que no estaba disponible por alta del paciente a otra unidad médica. Las variables de desenlace que se registraron fueron las complicaciones infecciosas relacionadas con el uso de catéter de DP y catéter de HD. Los datos demográficos, el diagnóstico, el tiempo de evolución y seguimiento, el tipo de terapia dialítica, las terapias subsecuentes, el motivo de cambio

de terapia y las complicaciones fueron obtenidos del expediente clínico. En caso de que el paciente presentara una complicación infecciosa, se corroboró en la sección de bacteriología el aislamiento, la identificación y la sensibilidad del microorganismo.

Las infecciones se clasificaron de la siguiente forma: a) peritonitis, con sintomatología sugestiva (dolor abdominal o líquido peritoneal turbio) o citología de líquido peritoneal con más de 100 leucocitos/mm^3 o cultivo del líquido peritoneal con crecimiento microbiológico; b) bacteriemia, definida por cultivo de sangre positivo, con el mismo microorganismo en muestra obtenida a través del catéter y de vena periférica; c) infección del sitio de salida del catéter, definida como el drenaje, eritema, o dolor en el sitio de salida; d) infección del túnel, definida como inflamación o dolor con o sin eritema en el túnel del catéter.

Para el análisis estadístico se usó estadística descriptiva y curvas de sobrevida de Kaplan-Meier con las que se calculó el tiempo de duración del catéter de diálisis peritoneal. Las tasas de infecciones se calcularon dividiendo el número total de infecciones por el total de tiempo en DP o HD.

El estudio fue aprobado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS y registrado con el número 2009-785-033.

Cuadro I Características generales de la población en estudio (*n* = 67)

	n	%
Género		
Mujer	28	41.8
Hombre	39	58.2
Grupo de edad al momento del diagnóstico		
< 1 año	5	7.4
1-4	6	9
5-9	16	23.9
10-14	36	53.7
> 15	4	6
Causas de ERCT		
Glomerulopatías	35	52.2
Malformación de vías urinarias	25	37.3
Indeterminada / vasculares / otras	4	6.0
Nefropatías hereditarias	3	4.5
Terapia de sustitución renal inicial		
Diálisis peritoneal	59	88
Hemodiálisis	8	12
Total de meses		
Diálisis peritoneal	981	59.5
Hemodiálisis	668	40.5

ERCT = enfermedad renal crónica terminal

Resultados

Durante el periodo de estudio, 80 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, se descartaron 13 por no contar con el expediente clínico completo. Se analizaron los datos de 67 pacientes. El total de seguimiento en meses para diálisis peritoneal fue de 981 meses y para hemodiálisis de 668 meses, con una mediana de 15 y 9 meses para DP y HD, respectivamente. El tiempo mínimo y máximo fue de tres a 41 meses y de tres a 70 meses para DP y HD, respectivamente.

Las características generales de la población en estudio se muestran en el cuadro I. Predominó el género masculino en un 58 %. En 53.7 % de la población la edad del diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal fue de 10 a 14 años. La mediana de edad fue de 11.4 años, la cual abarcó de un mes hasta 15 años tres meses. La etiología predominante de la ERC fueron las glomerulopatías en un 52 %, en segundo lugar las malformaciones de la vía urinaria con 37 % y la causa del resto se debió a enfermedades hereditarias e indeterminadas.

De los pacientes, 88 % (*n* = 59) tuvo la diálisis peritoneal como primer tratamiento de sustitución renal.

Diálisis peritoneal

Durante el seguimiento de su enfermedad, 62 niños estuvieron en algún momento con DP. El tiempo máximo de duración de esta fue de 41 meses, con una mediana de 15 meses. En 34 casos (55 %) fue necesario el cambio de terapia dialítica a HD: 18 por peritonitis que no respondió a tratamiento y 16 por falla en la membrana peritoneal. De ellos, solamente seis (17.6 %) regresaron a DP (cuatro por peritonitis resuelta, uno por colonización del catéter de HD y uno por resolución de la disfunción de catéter de DP).

Se presentaron en total 52 eventos de peritonitis en 62 niños con DP. La densidad de incidencia para peritonitis fue de 0.63 episodios/paciente por año. Treinta niños (48 %) nunca tuvieron un episodio de peritonitis, 17 (27 %) presentaron peritonitis en una ocasión, 13 (21 %) en dos ocasiones y dos (3 %) en tres ocasiones. En estos dos pacientes con tres eventos de peritonitis fue necesario el retiro del catéter y el cambio de terapia dialítica a HD de forma temporal,

con lo que se resolvió la infección en ambos casos: en uno de ellos se aislaron dos cepas diferentes de *Candida sp*. y en el otro caso *Staphylococcus epidermidis* metilcilino-resistente.

La etiología más frecuente de los eventos de peritonitis se debió al *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. En 24 casos (46 %) no se logró determinar agente causal y el resto correspondió a microorganismos Gram negativos y hongos (cuadro II).

Se presentaron 17 casos de infección en sitio de salida de catéter de diálisis peritoneal, 15 de ellos en el primer catéter colocado. Solo en un caso fue necesario el retiro del mismo por granuloma e infección en sitio de salida. La densidad de incidencia de la infección en sitio de salida de diálisis de DP fue de 0.20 episodios/paciente por año.

Se utilizaron 84 catéteres de Tenchkoff. La mediana de duración del catéter fue de 24 meses. A los 6 meses de seguimiento 90 % de los niños continuaban con el mismo catéter, lo cual disminuyó a 84, 74 y 50 % a los 12, 18 y 24 meses, respectivamente. La duración máxima fue de 41 meses (figura 1).

Hemodiálisis

Cuarenta y cinco niños estuvieron en HD. Ocho (18 %) ingresaron de forma inicial a HD y el resto (82 %) tuvo antes una DP. De los ocho niños que de forma inicial fueron sometidos a HD, seis tenían cirugía abdominal por malformación de vías urinarias; en dos de ellos se debió a urgencia dialítica (uno por síndrome urémico hemolítico y otro por hiperkalemia).

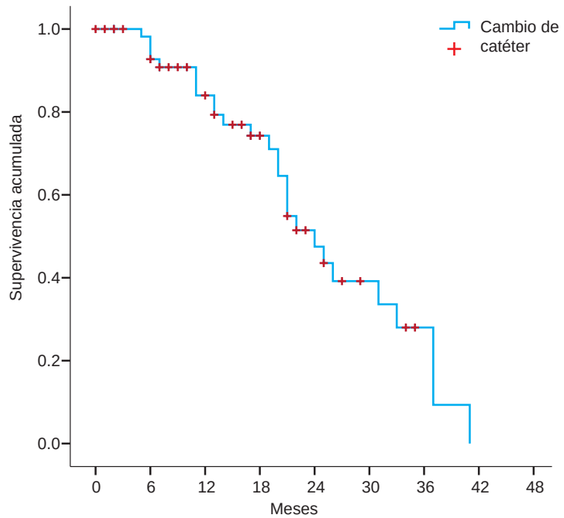
Los niños que requirieron HD se mantuvieron con la misma terapia por un periodo máximo de 70 meses, con una mediana de nueve meses. El tiempo en hemodiálisis en el 25 % de la población fue de más de 19 meses y en un 25 % menor de cuatro meses. Se utilizaron 105 accesos vasculares: 32 catéteres Permacath, 55 Mahurkar y 18 fístulas arteriovenosas.

En cuanto a las complicaciones infecciosas, se presentaron 22 eventos de bacteriemia relacionados con el catéter de HD, uno de ellos posterior a rechazo agudo a trasplante renal con reinicio de HD. La densidad de incidencia para bacteremia relacionada con colonización del catéter de HD fue de 1 episodio/1000 días-catéter o 2.5/1000 sesiones de hemodiálisis (un caso en 30 meses).

Cuadro II Microorganismos aislados en niños con diálisis peritoneal (*n* = 67)

Microorganismos	Peritonitis		Infección en sitio de salida	
	n	%	*n*	%
Cultivo negativo	24	46	5	29
Gram positivos	17	33	8	47
Staphylococcus aureus	7		6	
Staphylococcus epidermidis	5		1	
Staphylococcus haemolyticus	2		1	
Corynebacterium sp	1		0	
Streptococcus spp.	1		0	
Staphylococus hominis	1		0	
Gram negativos	8	15	4	24
Acinetobacter haemolyticus	2		1	
Pseudomonas stutzeri	1		0	
Pseudomonas aeruginosa	0		2	
Sphingophomas paucimobilis	1		0	
Aeromonas hydrophila	1		0	
Stenotrophomonas maltophilia	1		0	
Moraxella catharralis	1		0	
Serratia rubidaea	1		0	
Citrobacter freundii	0		1	
Hongos	3	6	0	
Candida albicans	1		0	
Candida sp	1		0	
Candida ciferrii	1		0	
Total	52		17	

Figura 1 Tiempo de duración del catéter de diálisis peritoneal



En las bacteriemias, tres cuartas partes de los microorganismos involucrados fueron cocos Gram positivos y el resto Gram negativos (cuadro III). Con respecto a las infecciones del sitio de salida de catéter de HD, se registraron 11 casos en 45 pacientes. La densidad de incidencia fue de 0.5/1000 días-catéter (un caso en 60 meses).

Trasplante renal

Se trasplantaron 29 niños (43 %) (33 trasplantes: 28 de donador vivo relacionado y cinco de donador cadavérico). Dos niños fueron trasplantados en dos ocasiones y uno en tres. El 60 % de los que recibieron trasplante renal fueron mujeres. El 63 % tuvo como etiología una glomerulopatía, seguido del 26 % con malformación de la vía urinaria. Se presentaron 11 rechazos del injerto trasplantado: tres agudos y ocho crónicos. De los pacientes con rechazo, cinco reingresaron a HD, dos fallecieron, tres se trasplantaron por segunda ocasión y uno recibió dos trasplantes más. El tiempo mínimo de espera para el trasplante renal fue de cuatro meses y el máximo de 79 meses, con una mediana de 13 meses.

Defunciones

En este grupo de pacientes se presentaron dos defunciones: un paciente de 8 años con malformación de vías urinarias diagnosticada al nacimiento y con terapia de sustitución renal (DP y HD) en los dos últimos años previos al fallecimiento. Murió a los 15 días del trasplante renal de donador cadavérico, por rechazo agudo del injerto y choque séptico. La segunda defunción fue la de una paciente de 17 años con diagnóstico de malformación de vías urinarias y con HD desde los ocho años; ella recibió un trasplante renal de donador vivo relacionado a los 10 años con rechazo crónico del injerto y reingreso a HD a los 16 años. Falleció a los 17 años por choque séptico.

Discusión

La etiología de la ERT en el presente estudio contrasta con la registrada en otros países. En nuestra población la causa más frecuente son las glomerulopatías, mientras que en Estados Unidos y en países europeos, la etiología principal corresponde a las causas quísticas y hereditarias.[15]

La DP sigue siendo la forma más común de terapia sustitutiva que se prescribe inicialmente a los niños con enfermedad renal crónica terminal en todo el mundo.[16] El estudio cooperativo de Trasplante Renal Pediátrico de Norte América (NAPRTCS, por sus siglas en inglés) reporta que el 63 % de los pacientes menores de 21 años reciben DP y el 37 % HD.[17] Para los pacientes incluidos en el presente estudio, encontramos de forma global que el 58 % se encontraba en DP y el 42 % en HD, aunque la terapia inicial para la mayoría de ellos fue la DP. El tiempo de permanencia de los pacientes en DP (con una mediana de 15 meses) fue similar a lo registrado en la cohorte del grupo pediátrico de Norteamérica, en la cual la mitad de los pacientes en DP y en HP cambian de terapia a los 12 meses, y prácticamente ya ninguno persiste en la modalidad inicial a los 36 meses. Sin embargo, y al igual que en otros países desarrollados, la mayoría de los que cambian de terapia reciben un trasplante. El porcentaje de niños que se trasplantaron durante 2011 en E.U.A fue de 69 %,[18] en comparación con el 43 % de nuestro centro.

El mayor tiempo de permanencia en cualquiera de ambas modalidades incrementa la exposición a los catéteres de diálisis peritoneal y de hemodiálisis, a la manipulación necesaria y en consecuencia, a una mayor posibilidad de complicaciones. En la década de los ochenta, la peritonitis asociada a catéter de diálisis era la principal complicación que obligaba a cambiar de DP a HD.[14] Al desarrollarse sistemas dialíticos más seguros, esta complicación disminuyó notoriamente y otros factores, como las comorbilidades del paciente, así como el estado de portador nasofaríngeo de algunos microorganismos, en particular *Staphylococcus aureus*,[19] son los que tienen mayor peso para la presentación de peritonitis. Actualmente, la frecuencia de

Cuadro III Microorganismos aislados en niños con hemodiálisis

Microorganismos	Bacteremias		Infección sitio de salida de catéter	
	n	%	*n*	%
Cultivo negativo	NA		2	18
Gram positivos	17	77	8	73
Staphylococcus aureus	5	4		
Staphylococcus epidermidis	7	3		
Otros *Staphylococcus* coagulasa negativa	4	1		
Streptococcus mitis	1	0		
Gram-negativos	5	23	1	9
Enterobacter cloacae	3		0	
Pseudomonas stutzeri	0		0	
Pseudomonas aeruginosa	0		1	
Serratia marcescens	2		0	
Total	22	100	11	100

episodios de peritonitis es similar a la que se reporta en los registros de Europa y Estados Unidos,[2,20] y corresponde a menos de un episodio por año. Casi la mitad de los pacientes se mantienen libres de peritonitis en tanto esperan el trasplante; en comparación con lo reportado por Schaefer *et al*., el porcentaje en el hospital fue un poco mayor (48 % frente a 40 %).[21] Los microorganismos causantes de las infecciones son en mayor frecuencia *Staphylococcus*, tanto *aureus* como coagulasa negativa. Bradley *et al*., en un estudio de cohorte retrospectiva, donde se incluyen registros de 47 centros pediátricos de 14 países de Europa, América y Asia, encontraron que los microorganismos Gram positivos fueron aislados en el 44 %, los Gram negativos en 25 % y 31 % tuvo cultivo negativo.[22] Se presentaron tres casos de infección por *Candida*, los cuales, por requerir retiro del catéter para lograr la curación, se mantuvieron en HD hasta finalizar su tratamiento. De los pacientes que desarrollaron peritonitis, el 46 % no tuvo aislamiento del microorganismo causal, lo cual dificultó la elección del mejor tratamiento. Una limitante para la recuperación del agente etiológico es la cuenta relativamente baja de bacterias por mL de líquido dializado, lo cual se puede mejorar si se utilizan métodos de concentración; sin embargo, la posibilidad de efectuar estos métodos no está disponible las 24 horas, por lo que el paciente inicia tratamiento al corroborarse el resultado del citoquímico y cuando se envía la muestra para cultivo, la cuenta bacteriana es aún menor, y no se obtiene desarrollo.

En cuanto a los eventos de bacteremia relacionados con catéter de los pacientes en hemodiálisis, la incidencia fue similar a la de estudios en adultos,[23] incluso en unidades donde se han implementado estrictos protocolos para disminuir las infecciones.[24] Es de hacer notar que los microorganismos diferentes a los *Staphylococcus spp*., aislados tanto en pacientes con DP y HD, son diversos y provienen principalmente del ambiente, lo cual indica que se debe poner énfasis en el cuidado de los catéteres, tanto en el hospital, como a nivel domiciliario.[25]

Conclusión

Aun cuando las tasas de incidencia de las complicaciones asociadas a la terapia sustitutiva son bajas y similares a las que se reportan en la literatura por otros centros, la mitad de los pacientes a los 20 meses de seguimiento tuvieron al menos una complicación infecciosa, y a los 40 meses ninguno de ellos continuó en la misma terapia dialítica con la que inició. La opción terapéutica ideal para los pacientes pediátricos es el trasplante renal; sin embargo, desafortunadamente la mayoría de los pacientes no reciben un trasplante y para aquellos que lo reciben el tiempo de espera es superior a un año. De acuerdo con los datos registrados por el Centro Nacional de Trasplantes de la Secretaría de Salud al 2 de julio de 2014, había 10 917 pacientes en espera de un trasplante de riñón en México, y los tiempos de espera promedio van de 24 a 30 meses. Es fundamental fomentar la cultura de la donación de órganos para lograr la reinserción social de los pacientes afectados por enfermedad renal crónica terminal.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Harambat J, van Stralen KJ, Kin JJ, Tizard E J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol. 2012;27(3):363-73.
3. U.S. Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD; 2013. Disponible en http://www.usrds.org/atlas.aspx
4. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. Pediatrics. 2003;111(4 Pt 1):e382-7.
5. Valderrabano F, Jones EHP, Mallick NP. Report on management of renal failure in Europe XXVI, 1993. Nephrol Dial Transplant. 1995;10 Suppl 5:1-25.
6. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Khoury P, Strife CF. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. Pediatr Nephrol. 2001;16(4):318-23.
7. Wood EG, Hand M, Briscoe DM, Donaldson LA, Yiu V, Harley FL, et al. Risk factors for mortality in infants and young children on dialysis. Am J Kidney Dis. 2001;37(3):573-9.
8. McDonald SP, Craig JC; Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. N Eng J Med. 2004;350(26):2654-62.
9. Su-Hernández L, Abascal-Macías A, Méndez-Bueno FJ, Paniagua R, Amato D. Epidemiologic and demographic aspects of peritoneal dialysis in Mexico. Perit Dial Int. 1996;16(4):362-5.
10. Paniagua R, Ramos A, Fabian R, Lagunas J , Amato D. Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. Perit Dial Int. 2007 Jul-Aug;27(4):405-9.
11. Foley RN, Guo H, Snyder JJ, Gilbertson DT, Collins AJ. Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999. J Am Soc Nephrol. 2004;15(4):1038-45.
12. Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S, et al. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. Am J Infect Control. 2004 May;32(3):155-60.
13. Kawaguchi Y, Hasegawa T, Nakayama M, Kubo H, Shigematu T. Issues affecting the longevity of continuous peritoneal dialysis therapy. Kidney Int Suppl. 1997 Nov;62:S105–7.
14. Meza-Pastrana MJ, García-López E, Mendoza-Guevara L, Miranda-Novales MG, Solórzano-Santos F. Factores de riesgo de peritonitis recurrente en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria. Enf Inf Microbiol. 2006;26(2):46-51.
15. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL. CKiD (CKD in Children) prospective cohort study: a review of current findings. Am J Kidney Dis. 2012 Dec;60(6):1002-11.
16. Goldstein SL, Somers MJ, Brophy PD, Bunchman TE, Baum M, Blowey D, et al. The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy (ppCRRT) Registry: design, development and data assessed. Int J Artif Organs. 2004;27(1):9-14.
17. Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987–2010: a report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. Pediatr Transplant. 2013 Mar;17(2):149-57.
18. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2011 Annual Dialysis Report [Internet]. De próxima aparición. Disponible en https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html
19. Amato D, de Jesús Ventura M, Miranda G, Leaños B, Alcántara G, Hurtado ME, et al. Staphylococcal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: colonization with identical strains at exit site, nose, and hands. Am J Kidney Dis. 2001;37(1):43-8.
20. Vidal E, Edefonti A, Murer L, Gianoglio B, Maringhini S, Pecoraro C, et al. Peritoneal dialysis in infants: the experience of the Italian Registry of Paediatric Chronic Dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(1):388-95.
21. Schaefer F, Kandert M, Feneberg R. Methodological issues in assessing the incidence of peritoneal dialysis-associated peritonitis in children. Perit Dial Int. 2002 Mar-Apr;22(2):234-8.
22. Warady BA, Feneberg R, Verrina E, Flynn JT, Müller-Wiefel DE, Besbas N, et al. Peritonitis in children who receive long-term peritoneal dialysis: a prospective evaluation of therapeutic guidelines. J Am Soc Nephrol. 2007;18(7):2172-9.
23. Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S, et al. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. Am J Infect Control. 2004 May;32(3):155-60
24. Al-Said J, Pagaduan A, Murdeshwar S. Successful elimination of hemodialysis-related bacteremia and vascular access infection. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013 Nov;24(6):1228-32.
25. Fysaraki M, Samonis G, Valachis A, Daphnis E, Karageorgopoulos DE, Falagas ME, et al. Incidence, clinical, microbiological features and outcome of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis. Int J Med Sci. 2013 Sep 20;10(12):1632-8.

Al índice

Guía para autores

Los artículos deberán ser enviados a *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06725 México, D. F.; o por correo electrónico a *revista.medica@imss.gob.mx*. Se entregará acuse de recibo al autor e informe del dictamen del Consejo Editorial.

Los manuscritos que se envíen serán trabajos no publicados ni remitidos a otra revista, excepto en forma de resumen. Todo material aceptado para su publicación quedará en propiedad de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, por lo que la reproducción del texto o sus partes requerirá autorización previa de los editores.

(Marque con una X una vez verificado el cumplimiento de cada apartado)

Carátula

- Impresión original a doble espacio en papel tamaño carta.
- Grabación electrónica en un disco etiquetado.
- Numeración consecutiva de cada página.
- Título en español e inglés sin abreviaturas o siglas. Máximo 12 palabras.
  Título corto en español. Máximo seis palabras.
- Nombre completo de los autores, sin abreviaturas, iniciales ni grados académicos.
- Dirección electrónica del autor responsable de la correspon-
- dencia, así como número telefónico.

Resúmenes

- En español, extensión de 1500 caracteres con espacio.
- En inglés, extensión de 1600 caracteres con espacio.
- Organizados en forma estructurada.

Palabras clave

- En español e inglés, correspondientes al *Medical Subject Headings del Index Medicus (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)*. Mínimo tres, máximo cinco.

Texto

- En Arial a 12 puntos, doble espacio, con márgenes superior e inferior de 3 cm, e izquierdo y derecho de 2.5 cm.
- Los nombres genéricos, posología y vías de administración de fármacos, drogas o sustancias químicas están indicados y expresados conforme a la nomenclatura internacional.

Cuadros

- La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Máximo seis en conjunto con las figuras.
- Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- Están integrados al final del archivo de texto, después de las referencias, y realizados con tablas de Word o están importados de Excel

Figuras

- Están consideradas las fotografías, los dibujos, las gráficas y los esquemas. Deben ser máximo seis junto con los cuadros.
- Están identificadas en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- Tienen títulos y explicaciones.
- Se entrega archivo electrónico en formato TIFF o JPG, con una resolución mínima de 300 dpi y máxima de 350 dpi.
- Las gráficas y los esquemas aparecen juntos en un archivo diferente al del texto y en el formato donde fueron originalmente realizadas (PowerPoint, Excel, Corel, Illustrator etcétera).

Referencias

- De 25 a 30 en artículos originales; de 25 a 35 en artículos de revisión; de 20 a 25 en artículos de práctica clínica; de 15 a 20 en reportes breves.
- Estructuradas de acuerdo con los modelos de la *National Library of Medicine* de Estados Unidos (versión en español *http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/Vancouver%202007.pdf)*

Artículos de publicaciones periódicas

Revilla-Monsalve MC, Arreola F, Castro-Martínez G, Escobedo-de la Peña J, Fiorelli S, Gutiérrez C et al. Pruebas de laboratorio útiles para el control de la diabetes mellitus. Hemoglobina glucosilada. Rev Med IMSS. 1995;33(5):501-4.

Libros

Corral-Corral C. El razonamiento médico. Madrid, España: Díaz de Santos; 1994.

Capítulos de libros

Anspaugh S. Educating library users in two-year higher education institution. En: John Lubans Jr, editor. Educating the library user. New York, USA: RR Bowker Company; 1974. p. 69-82.

Versión extensa de las instrucciones para los autores disponible en:
http://revistamedica.imss.gob.mx/

Neumonía asociada a ventilación en una unidad de cuidados intensivos neonatales

Dassaev Izelo-Flores,[a] Fortino Solórzano-Santos,[b]
María Guadalupe Miranda-Novales[c]

Ventilator associated pneumonia in a neonatal intensive care unit

Background: The studies that describe risk factors for the development of ventilator-associated pneumonia (VAP) in newborn infants report dissimilar information, possibly related to the type of intensive care unit and population included. The objective of this study was to identify risk factors for the development of VAP in a neonatal intensive-care unit.
Methods: Case-control study. Patients with the diagnosis of VAP were classified as cases and compared with two controls of the same gestational age, weight, and diagnosis at admission. We analysed the data using descriptive and inferential statistics: chi-squared test, Student's t-test, odds-ratio, 95 % confidence interval and logistic regression analysis.
Results: A total of 45 cases and 90 controls were analysed. The risk factors statistically significant in the univariate analysis were: previous episode of sepsis, reintubation, airway malformation, exclusive parenteral nutrition, and days of mechanical ventilation. In the logistic regression analysis we obtained these data: reintubation (OR 41.26, CI 95 % 11.9-158.4, $p = 0.001$), airway malformation (OR 19.5, CI 95 % 1.34-282.3, $p = 0.029$), and days of mechanical ventilation (OR 8.9, CI 95 % 1.9-40.8, $p = 0.005$). These were the only risk factors independently associated to VAP.
Conclusion: Of the significant risk factors, it is possible to intervene in reintubation events, by securing the endotracheal cannula with an adequate fixation, mobilize the patient ensuring safety, and follow a decannulation protocol to reduce ventilation days.

Keywords	Palabras clave
Ventilator-associated pneumonia	Neumonía asociada al ventilador
Newborn infant	Recién nacido
Nosocomial infections	Infecciones nosocomiales
Neonatal intensive care units	Unidades de cuidado intensivo neonatal

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

La infección nosocomial se define como la condición localizada o generalizada resultante de la reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o su toxina que no estaba presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso del paciente al hospital. Las infecciones bacterianas pueden aparecer desde las 48 a las 72 horas del ingreso del paciente, y las micóticas después de los cinco días de estancia.[1] En las unidades pediátricas de cuidado intensivo, las bacteriemias (28 %), las neumonías (21 %) y las infecciones de las vías urinarias (15 %) ocupan los tres primeros lugares en frecuencia. El rasgo común es la presencia de un dispositivo externo.[2,3]

En diferentes publicaciones, las infecciones más frecuentes que se registran en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN) son las bacteriemias asociadas al uso de catéter y la neumonía asociada a ventilador (NAV).[4-7] En una UCIN de Corea del Sur, Jeong *et al*. reportaron una tasa de incidencia acumulada de infecciones nosocomiales de 30.3 por cada 100 ingresos. Las infecciones más comunes fueron neumonía (28 %), bacteriemias (26 %) y conjuntivitis (22 %).[8] En un estudio de China se registró una tasa de 14.58 % en una UCIN; la densidad de incidencia fue de 19.52 por 1000 días-paciente y la NAV fue la infección más frecuente, con una densidad de incidencia de 48.8 por 1000 días/ventilador.[9] En un trabajo realizado en la UCIN del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante 2008, se registró una densidad de incidencia de 25.6 por 1000 días-paciente, y las infecciones más frecuentes fueron bacteriemia asociada a catéter (35.5 %), en segundo lugar sepsis (28.8 %), en tercero infección de sitio quirúrgico (8.7 %) y en cuarto lugar neumonía (8 %).[10] Uno de los problemas para el registro de la NAV es la carencia de criterio diagnóstico con los recién nacidos: la mayoría de los artículos emplea la definición para menores de un año.[11-12]

La información sobre los factores de riesgo para la NAV es diversa. En el estudio de Elward *et al*. se reportaron como factores con diferencia estadísticamente significativa la edad cronológica del paciente, los síndromes genéticos, la reintubación y el transporte fuera de la unidad de cuidados intensivos.[13] Srinivasan *et al*. encontraron en el análisis multivariado que el sexo femenino, el ingreso para cuidados posquirúrgicos, la alimentación enteral y el uso de narcóticos se asociaron al desarrollo de NAV.[14] En otro estudio con pacientes prematuros extremos se encontró como único factor independiente una infección del torrente sanguíneo que precedió a la neumonía (RM ajustado 3.5; IC 95 % 1.2-10.8).[15] En Tailandia, Petdachai encontró tres factores: cateterización umbilical (RM ajustado 2.5, IC 95 % 1.3-4.7; $p = 0.007$), síndrome de dificultad respiratoria (RM ajustado 2.0, IC 95 % 1.0-3.9; $p = 0.03$) y uso de sonda orogástrica (RM ajustado 3.0, IC 95 % 1.3-7.2; $p = 0.01$).[16] En China, los factores estadísticamente significativos fueron reintubación (RM 5.3, IC 95 % 2.0-14.0), duración de la ventilación mecánica (RM 4.8, IC 95 % 2.2-10.4), tratamiento con opioides (RM 3.8, IC 95 % 1.8-8.5) y succión endotraqueal (RM 3.5, IC 95 % CI 1.6-7.4).[17] Los factores de riesgo registrados y la etiología dependen del tipo de unidad hospitalaria y las características de la población, por lo que el objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo para el desarrollo de NAV en recién nacidos.

[a]Departamento de Infectología, Hospital de Pediatría
[b]Dirección Médica, Hospital de Pediatría
[c]Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Coordinación de Investigación en Salud

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Distrito Federal, México

Comunicación con: María Guadalupe Miranda-Novales
Teléfono: (55) 5627 6900, extensiones 22507 y 21071
Correos electrónicos: guadalumiranda@terra.com.mx, guadalupe.mirandan@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: los estudios que describen factores de riesgo para neumonía asociada a ventilador (NAV) en recién nacidos difieren con relación al tipo de unidad hospitalaria y la población incluida. El objetivo del estudio fue identificar factores de riesgo para desarrollar NAV en una unidad de cuidados intensivos neonatales.
Métodos: Diseño de casos y controles. Se incluyeron pacientes que desarrollaron NAV (casos) para comparar los factores de riesgo y se seleccionaron dos controles por caso con misma edad gestacional, peso y diagnóstico de ingreso similar. Se hizo un análisis de estadística descriptiva e inferencial: prueba de chi-cuadrada, *t* de Student, razón de momios (RM), intervalo de confianza (IC) al 95 % y análisis multivariado de regresión logística.
Resultados: se incluyeron 45 casos y 90 controles. Los factores de riesgo estadísticamente significativos en el análisis univariado fueron: sepsis previa, reitubación, malformación de la vía aérea, alimentación parenteral exclusiva y días de ventilación mecánica. En el análisis multivariado: reintubación (RM 41.26, IC 95 % 11.9-158.4, $p = 0.001$), malformación de la vía aérea (RM 19.5, IC 95 % 1.34-282.3, $p = 0.029$) y días de ventilación (RM 8.9, IC 95 % 1.9-40.8, $p = 0.005$).
Conclusión: de los factores de riesgo encontrados se puede incidir en los eventos de reintubación si se asegura una fijación adecuada de la cánula, se extreman cuidados al movilizar al paciente y se evalúa diariamente a este para disminuir los días de ventilación.

Métodos

El estudio se realizó en la UCIN del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, que es una unidad de tercer nivel de atención que atiende a pacientes provenientes de los hospitales generales de zona del sur del Distrito Federal y de los estados de Guerrero, Querétaro, Chiapas y Morelos. La UCIN se compone de 24 camas. Se realizó un estudio de casos y controles. Se incluyeron pacientes hospitalizados de enero de 2008 a diciembre de 2012 que requirieron de asistencia mecánica a la ventilación por al menos 48 horas. Los pacientes que desarrollaron NAV según los criterios de la Red Nacional de Seguridad en el Cuidado de Salud de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC/NHSN)[12] de los Estados Unidos se clasificaron como casos y los pacientes que no desarrollaron neumonía asociada a ventilación, como controles. Se excluyeron los pacientes con NAV adquirida en otro hospital y los pacientes con neumonía no asociada a ventilador. Se descartaron aquellos pacientes en los que se estableció un diagnóstico diferente a infección como causa de la sintomatología respiratoria. Cuando se ratificó el diagnóstico de NAV, se eligieron dos controles para cada caso, con las siguientes características: misma edad gestacional y peso, motivo de ingreso (médico o quirúrgico), fecha de ingreso ± dos semanas a la fecha de ingreso del caso y al menos 48 horas de uso de asistencia mecánica a la ventilación. Los datos fueron tomados del expediente clínico. Las variables registradas fueron: sepsis nosocomial previa al diagnóstico de neumonía, transfusiones, reintubación, cirugías, malformaciones congénitas de vías respiratorias superiores o inferiores, traslado fuera de la UCIN, ayuno, tipo de alimentación (enteral, parenteral o mixta), uso de sonda orogástrica, uso de bloqueadores de bomba de protones e inhibidores H2, uso de antimicrobianos y duración de la asistencia mecánica a la ventilación. Para el diagnóstico microbiológico se revisó el registro de los cultivos de aspirado bronquial. De acuerdo con el tipo de muestra, se incluyeron los pacientes que tuvieron un registro alto en lavado bronco-alveolar obtenido por broncoscopia $> 10^4$/mL, por cepillado protegido $> 10^3$/mL y por aspirado traqueal $> 10^5$/mL.

Se hizo un cálculo del tamaño de la muestra para detectar una razón de momios significativamente diferente de 1, con los siguientes supuestos: frecuencia de

exposición entre los casos: 0.40; frecuencia de exposición entre los controles: 0.10; razón de momios que se buscaba detectar 2.00; alfa: 0.05, y potencia: 0.80. El resultado fue de 31 casos y 62 controles.

Se empleó estadística descriptiva con cálculo de frecuencias simples y porcentajes. También se echó mano de la estadística inferencial: para la asociación de las variables cualitativas se utilizó chi-cuadrada de Mantel-Haenszel, prueba exacta de Fisher y *t* de Student. Para la comparación de variables cuantitativas, se calculó la razón de momios con intervalos de confianza al 95 % y se efectuó análisis multivariado de regresión logística. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS, versión 20.

Este estudio se realizó dentro de las normas establecidas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, consignadas en el título IV en materia de investigación para la salud, en el articulo 17 del titulo segundo, donde se establece que corresponde a una investigación sin riesgo, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental y no se realizó intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Toda la información se colectó y resguardó de forma confidencial. El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación con el número R-2012-3603-51.

Resultados

Durante el periodo de estudio se colectaron 45 casos que cumplieron los criterios de inclusión, con dos controles por cada caso para un total de 135 pacientes. Para los casos, se obtuvieron 23 pacientes femeninos (51 %) y 22 pacientes masculinos (49 %). A su nacimiento la mediana de peso fue de 1420 gramos, la mediana para la edad gestacional de 32 semanas, el 73 % eran prematuros. Para los días de estancia hospitalaria la mediana fue de 45 días, para los días de ventilación en duración total la mediana resultó de 53 días, y para los días de ventilación antes del diagnóstico de NAV, la mediana resultó en 32 días. Para los controles se obtuvieron 31 pacientes femeninos (34 %) y 59 pacientes masculinos (66 %). A su nacimiento la mediana de peso fue de 1700 gramos, con 62 % de pacientes prematuros. La mediana para la edad gestacional fue de 33 semanas. Para los días de estancia hospitalaria la mediana fue de 18 días, para los días de ventilación en duración total la mediana resultó de 22 días (cuadro I). Los días totales de ventilación, así como los días de estancia hospitalaria fueron mayores en los pacientes con NAV, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

De los diagnósticos al ingreso, la mayor parte de los pacientes tenían cardiopatía y en segundo lugar malformaciones del tracto gastrointestinal (cuadro II).

De los pacientes con diagnóstico de NAV, en 60 % se tuvo aislamiento microbiológico, 40 % de los pacientes tuvieron cultivo negativo, desarrollo bacteriano en cuenta no significativa, o bien, no contaron con muestra en el momento del diagnóstico de neumonía. De los pacientes con aislamiento microbiológico, el 63 % correspondieron a bacilos Gram negativos, de los cuales *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron los más frecuentes. En 22 % se aislaron cocos Gram positivos, y hubo igual frecuencia de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus* coagulasa negativo. En cuatro pacientes se cultivó más de un microorganismo, con dos bacilos Gram negativos por cultivo, por lo que del total de pacientes con aislamiento, 77.7 % tuvieron desarrollo de bacilos Gram negativos (cuadro III).

Cuadro I Características demográficas de la población

Variable	Casos (*n* = 45)		Controles (*n* = 90)	
	n	%	*n*	%
Sexo masculino	22	51	59	66
Sexo femenino	23	49	31	34
Prematurez	33	73	55	62
Defunciones	13	29	10	11
	Mediana	Rango intercuartílico/Mínimo-máximo	Mediana	Rango intercuartílico/Mínimo-máximo
Edad gestacional (en semanas)	32	25-42	33	25-42
Peso (en gramos)	1420	590-3550	1700	640-4040
Días de ventilación (total)	53	15-130	22	6-109
Días de ventilación (antes de la neumonía)	32	7-97	NA	NA
Días de estancia en la UCIN	45	16-130	18	6-109

UCIN = unidad de cuidados intensivos neonatales; NA = no se aplica

Cuadro II Diagnósticos de ingreso

	Casos		Controles	
	n	%	*n*	%
Cardiopatía compleja	10	22	19	21
Conducto arterioso permeable	10	22	23	26
Malformaciones del tracto gastrointestinal	9	20	10	11
Otros*	8	17	10	11
Asfixia perinatal	6	13	17	19
Síndromes genéticos	1	2	5	5
Patología gastrointestinal	1	2	6	7

*Hemorragia intraventricular, incompatibilidad a Rh, lesión de vía aérea, sepsis neonatal

En el análisis univariado, cinco variables resultaron con diferencia estadísticamente significativa: sepsis previa al diagnóstico de neumonía (RM 3.09; IC 95 %: 3.09-8.39, $p = 0.001$), los eventos de reintubación (RM 7.6; IC 95 % 4.18-13.8, $p = 0.0001$), las malformaciones de las vías aéreas, que incluyeron pacientes con fístula traqueo-esofágica, hipoplasia pulmonar, enfermedad adenomatoidea y eventración diafragmática (RM 6.14; IC 95 %: 1.62-25.12, $p = 0.002$), alimentación parenteral exclusiva (RM: 3.32; IC 95 % 1.11-10.04, $p = 0.014$) y los días de ventilación mecánica, con una mediana de 32 frente a una mediana de 22 en los controles, $p = 0.001$ (cuadro IV). El uso de antimicrobianos se registró en 84 % de los pacientes en el grupo de casos y 79 % en el grupo de controles. En el grupo de casos, la indicación fue profiláctica en 24 %, en comparación con 72% en el grupo de controles. Esta diferencia también resultó ser estadísticamente significativa (RM 0.12; IC 95 %: 0.04-0.33, $p < 0.0001$).

En el análisis multivariado se encontró que tres de los seis factores fueron estadísticamente significativos en forma independiente para el desarrollo de NAV. El primero fue la reintubación, con una RM de 41.7 (IC 95 % de 10.97-158.4, $p < 0.0001$); el segundo fueron las alteraciones anatómicas de la vía área, RM de 14.9 (IC 95 %: 1.62-136.7, $p = 0.017$), y el tercero los días de ventilación RM 8.9 (IC 95 %: 1.9-40.8, $p = 0.005$). El desarrollo de NAV se asoció significativamente a una mayor letalidad RM 3.2 (IC 95 % 1.13-9.02, $p = 0.02$). Finalmente, aun cuando el antecedente de transfusión no tuvo significación estadística, la RM fue la más alta de todos los factores analizados en el modelo (RM 64, 15 IC 95 %: 0.722-570.8) (cuadro V).

Discusión

Durante su estancia hospitalaria en las UCI, los pacientes requieren de la instalación de dispositivos médicos para su vigilancia y atención (cánula endotraqueal, catéteres venosos, sonda orogástrica, pleural, urinaria), lo que, aunado a los procedimientos que se realizan, incrementa el riesgo para adquirir infecciones nosocomiales. La UCIN del Hospital de Pediatría es una unidad de referencia para pacientes que requieren en su mayoría tratamiento quirúrgico, ya sea por cardiopatías, malformaciones del tracto gastrointestinal o respiratorio. Como es esperado, la mayoría de los pacientes son prematuros. En este estudio se decidió parear los controles por edad gestacional y peso, ya que de antemano se

Cuadro III Microorganismos aislados en aspirado bronquial

	n	%
Bacilos Gram negativos	17	63
Klebsiella pneumoniae	5	19
Pseudomonas aeruginosa	5	19
Serratia marcescens	2	7
Enterobacter cloacae	2	7
Acinetobacter baumannii	2	7
Escherichia coli	1	4
Cocos Gram positivos	6	22
Staphylococcus aureus	3	11
Staphylococcus coagulasa negativo	3	11
Polimicrobiano	4	15

Cuadro IV Análisis univariado de los factores de riesgo para desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica en recién nacidos

	Casos		Controles			
	M	RI	M	RI		
Días de ventilación mecánica	32	7-97	22	6-109		0.001*
	n	%	*n*	%	RM (IC 95 %)	*p*‡
Sexo						
Masculino	22	49	59	66		
Femenino	23	51	31	34	1.48 (0.99-2.22)	0.95
Episodio de sepsis previo al diagnóstico de neumonía	10	22	3	3	3.09 (1.13-8.39)	0.001†
Transfusiones	42	93	81	90	1.037 (.93-1.15)	0.74
Reintubación	30	67	7	8	7.6 (4.18-13.8)	0.0001
Cirugía	31	69	44	49	1.41 (0.62-3.24)	0.37
Cardiovascular	16	36	33	37	0.95 (0.42-2.14)	0.89
Abdominal	10	22	15	17	1.43 (0.53-3.81)	0.43
Torácica	4	9	5	6	1.66(0.35-7.63)	0.34†
Malformación de vías aéreas§	10	22	4	4	6.14 (1.62-25.16)	0.002†
Traslado fuera de la UCIN	31	69	66	73	0.81 (0.34-1.9)	0.58
Alimentación						
Enteral	12	27	21	23	1.19 (0.48-2.93)	0.67
Parenteral	11	24	8	9	3.32 (1.11-10.04)	0.014
Mixta	22	49	59	66	0.5 (0.23-1.1)	0.06
Sonda orogástrica	43	96	88	98	0.8 (0.58-1.09)	0.52
Uso de inhibidores de secreción gástrica	10	22	22	24	1.5 (0.20-11)	0.59

* *t* de Student
† Prueba de Fisher
‡ Prueba de Mantel-Haenszel
§ Fistula traqueo-esofágica, hipoplasia pulmonar, enfermedad adenomatoidea, eventración diafragmática
M = mediana; RI = rango intercuartílago

ha establecido que los pacientes de menor edad y peso tienen mayor riesgo para adquirir una infección nosocomial.[5] A diferencia de lo que se observa en niños mayores y pacientes adultos, el momento en que se presenta la infección es tardío (a un mes de la asistencia mecánica),[13,15] y por ello la mayoría de los microorganismos causantes de NAV son Gram negativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Acinetobacter spp*). Estos microorganismos han colonizado la vía área del paciente durante su estancia, y son similares a los reportados en otras unidades.[15-17]

De los factores de riesgo que se analizaron en el estudio para el desarrollo de NAV, en el análisis univariado la sepsis previa al diagnóstico de neumonía resultó con diferencia estadísticamente significativa, al igual que en el estudio realizado por Apisarnthanarak[15] con pacientes prematuros extremos, en el cual fue el único factor independiente asociada a NAV (RM ajustada 3.5; IC 95 %: 1.2-10.8). En nuestro estudio, la mediana de la edad gestacional fue de 33 semanas, y fueron pocos los pacientes prematuros extremos. La sepsis previa no fue una condición frecuente, pero sí se encontró con una frecuencia mayor en el grupo de casos que en el de controles (22 % frente a 3 %, $p = 0.001$); sin embargo, este factor se descartó en el análisis multivariado.

La presencia de malformaciones de las vías aéreas (fístula traqueoesofágica, hipoplasia pulmonar, enfermedad adenomatoidea, eventración diafragmática, etcétera) resultó también con diferencia estadísticamente significativa. Una alteración en la formación o la anatomía de las vías aéreas hace más susceptibles a los pacientes por la dificultad para la movilización y la eliminación de secreciones, y, puesto que requieren en su mayoría del uso de equipo de terapia inhalatoria desde el nacimiento, se incrementa la colonización por bacterias patógenas,

Cuadro V Análisis multivariado de regresión logística de los factores de riesgo para neumonía asociada a ventilación

Variables	RM	IC 95 %	*p*
Sexo femenino	3.185	0.508-19.946	0.216
Sepsis previa	5.107	0.397-65.629	0.211
Transfusiones	64.152	0.722-570.817	0.069
Malformación de la vía aérea	19.483	1.344-282.337	0.029
Traslado fuera de la UCIN	0.841	0.112-6.301	0.866
Alimentación parenteral	1.202	0-238-1.519	0.282
Uso de inhibidores	0.956	0.074-12.327	0.972
Uso de antimicrobianos profilácticos	0.573	0.063-5.244	0.622
Reintubación	41.261	11.951-158.401	0.001
Días de ventilación	8.906	1.942-40.840	0.005

RM = razón de momios; IC = intervalo de confianza

que posteriormente causarán infección respiratoria baja.[18] Otros autores no han reportado este factor de riesgo para desarrollo de NAV,[19] posiblemente porque estos pacientes se trasladan a centros de referencia para su atención.

Recientemente, y después de la conclusión de este estudio, se publicó un metaanálisis para revisar los estudios observacionales que registraron factores de riesgo asociados a NAV en recién nacidos. Se incluyeron ocho estudios con 370 casos y 1071 controles. Se encontraron diez factores de riesgo: tiempo de estancia en UCIN (RM 23.45), reintubación (RM 9.18), alimentación enteral (RM 5.59), ventilación mecánica (RM 4.04), transfusión (RM 3.32), peso bajo al nacer (RM 3.16), prematurez (RM 2.66), nutrición parenteral (RM 2.30), displasia broncopulmonar (RM 2.21), e intubación endotraqueal (RM 1.12).[20] Los autores comentan que debido a la cantidad de limitaciones y calidad de los estudios revisados, es necesario confirmar estos factores con un diseño adecuado. Un estudio más, que también se publicó después de este trabajo, señaló como único factor independiente para NAV un peso menor de 626 g.

En el presente estudio se descartó la alimentación parenteral en el análisis multivariado. Se confirmó la extubación y la asistencia a la ventilación, pero evaluada en días (una diferencia de 10 días de ventilación entre el grupo de casos y el grupo de controles), ya que la variable *per se* es una condición necesaria para el diagnóstico de NAV. Ambos son factores que se pueden modificar y se señalan dentro de los puntos importantes para la prevención.[21] De los otros factores, el antecedente de transfusión fue el de mayor riesgo, según la RM, pero no tuvo significación estadística. La amplitud del intervalo de confianza refleja que es necesario incrementar el tamaño de muestra para mejorar la precisión y, de acuerdo con lo encontrado en el metaanálisis, debe evaluarse en estudios subsiguientes. En particular la transfusión de paquete globular se ha señalado en pacientes adultos como un factor asociado a VAP.[22] Estudios publicados después del metaanálisis no han agregado factores adicionales a los ya descritos.[23]

Entre las limitantes de este trabajo, cabe señalar la dificultad para el diagnóstico de NAV en el recién nacido. El diagnóstico anotado se corroboró en la nota de Neonatología, Infectología y en el reporte de la División de Epidemiología Hospitalaria. Ya se mencionó la necesidad de incrementar el tamaño de muestra. El cálculo se realizó con base en dos publicaciones en recién nacidos, tomando la variable con la menor diferencia, y seleccionando dos controles para cada caso. Sin embargo, ante estos resultados y aun cuando se haya incluido un número mayor de casos que los requeridos de acuerdo con el tamaño de muestra, hay que considerar que la diferencia puede ser menor y, por tanto, no detectarse con el tamaño de muestra actual.

Conclusión

Los tres factores independientes asociados al desarrollo de NAV fueron los días de uso de asistencia a la ventilación, las malformaciones de vías aéreas y los eventos de reintubación. De ellos es posible incidir en los eventos de reintubación, al asegurar una fijación adecuada de la cánula endotraqueal, extremar los cuidados al movilizar al paciente y evaluar el momento óptimo para la extubación.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales [Internet]. Mexico;Diario Oficial de la Federación;2005: Disponible en: http://dof.gob.mx/
2. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, et al; Pediatric Prevention Network. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. J Pediatr. 2002;140(4):432-8.
3. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis WR; Pediatric Prevention Network. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. Am J Infect Control. 2001;29(3):152-7.
4. Banerjee SN, Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Jarvis WR; National Nosocomial Infections Surveillance System; Pediatric Prevention Network. Incidence of pediatric and neonatal intensive care unit-acquired infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27(6):561-70.
5. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, et al; Pediatric Prevention Network. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. J Pediatr. 2001;139(6):821-7.
6. Urzedo JE, Levenhagen MM, Pedroso RS, Abdallah VO, Sabino SS, Brito DV. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. Rev Soc Bras Med Trop. 2014;47(3):321-6. Texto libre http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000300321&lng=en&nrm=iso&tlng=en
7. Tekin R, Dal T, Pirinccioglu H, Oygqucu SE. A 4-year surveillance of device-associated nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. Pediatr Neonatol. 2013;54(5):303-8.
8. Jeong IS, Jeong JS, Choi EO. Nosocomial infection in a newborn intensive care unit (NICU), South Korea. BMC Infect Dis. 2006;6:103-10. Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1552075/
9. Cai XD, Cao Y, Chen C, Yang Y, Wang CQ, Zhang L, et al. Investigation of nosocomial infection in the neonatal intensive care unit. Chin J Contemp Pediatr. 2010;12(2):81-4.
10. García H, Martínez-Muñoz AN, Peregrino-Bejarano L. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52 (Suppl 2):S30-7.
11. Bradley JS. Considerations unique to Pediatrics for clinical trial design in hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis. 2010; 51 (Suppl 1):S136-43. Texto libre http://cid.oxfordjournals.org/content/51/Supplement_1/S136.long
12. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008;36(5):309-32.
13. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes. Pediatrics. 2002;109(5);758-64.
14. Srinivasan R, Asselin J, Gildengorin G, Wiener-Kronish J, Flori HR. A prospective study of ventilator-associated pneumonia in children. Pediatrics. 2009;123(4):1108-15.
15. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: Characteristics, risk factors, and outcomes. Pediatrics. 2003;112(6 Pt 1):1283-9.
16. Petdachai W. Ventilator-associated pneumonia in newborn intensive care unit. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004;35(3):724-9.
17. Yuan TM, Chen LH, Yu HM. Risk factors and outcomes for ventilator associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. J Perinat Med. 2007;35(2):334-8.
18. Bigham MT, Amato R, Bondurrant P, Fridriksson J, Krawczeski CD, Raake J, et al. Ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit: characterizing the problem and implementing a sustainable solution. J Pediatr. 2009;154(4):582-7.
19. Afjeh SA, Sabzehei MK, Karimi A, Shiva F, Shamshiri AR. Surveillance of ventilator-associated pneumonia in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcome. Arch Iran Med. 2012;15(9):567-71. Texto libre http://www.ams.ac.ir/AIM/NEWPUB/12/15/9/0012.pdf
20. Tan B, Zhang F, Zhang X, Huang YL, Gao YS, Liu X, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis of observational studies. Eur J Pediatr. 2014;173(4):427-34.
21. Tablan OC1, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health care-associated pneumonia, 2003. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and prevention MMWR Recomm Rep. 2004; 53(RR-3):1-36.
22. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH; CRIT Study Group. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? Crit Care Med. 2004 Mar;32(3):666-74.
23. Kawanishi F, Yoshinaga M, Morita M, Shibata Y, Yamada T, Ooi Y, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in neonatal .1016/j. J Infect Chemoter. 2014;20:627-30

Al índice

Nutrición parenteral en pacientes pediátricos: indicación y complicaciones en tercer nivel

Roxana Ríos-González,[a]
María Salomé Anaya-Florez,[b]
Jorge Isaac Gutiérrez-Hernández,[c]
Segundo Morán-Villota[d]

Parenteral nutrition in pediatric patients: indications and complications in third level

Background: Parenteral nutrition (PN) is a mixture that covers the nutritional needs when enteral nutrition is not an option; however, PN is not free of complications. The aim of our study was to determine the indication and frequency of NP complications in pediatric patients treated at a tertiary center.
Methods: Children receiving PN at the Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI were included. Demographic and anthropometric characteristics were recorded, as well as the reason of indicating PN, the time of administration, and the complications associated to this type of nutrition.
Results: Sixty-nine pediatric patients with PN were included: 33 neonates, 18 infants (between one and 11 months of age), nine preschoolers (from 1 to 5 years of age), and nine children over five years of age. Instructions for initiating the PN were given for the treatment of 71 % of the patients with diseases of the digestive tract who were treated surgically. Complications of PN occurred in 87 % of the children and 76.7 % had more than one complication. Metabolic complications occurred in 98 % of the children while mechanical and infectious complications only in 1 %, respectively.
Conclusions: Parenteral nutrition was indicated more frequently in pediatric patients with digestive diseases treated surgically. Metabolic complications were the main concern in pediatric patients with PN.

Keywords
Parenteral nutrition
Complications
Child health services

Introducción: la nutrición parenteral (NP) es una mezcla que cubre las necesidades nutricionales cuando no es posible lograr esta tarea por la vía enteral en el paciente; sin embargo, no está exenta de complicaciones. El objetivo del estudio fue conocer la indicación y la frecuencia de complicaciones de la NP en pacientes pediátricos atendidos en un centro de tercer nivel.
Métodos: se incluyeron niños que recibieron NP en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se registraron las características demográficas, antropométricas, la causa de la indicación de la NP, su tiempo de administración y las complicaciones asociadas a este tipo de nutrición.
Resultados: se incluyeron 69 pacientes pediátricos: 33 recién nacidos (RN) y 18 lactantes entre uno y 11 meses de edad; nueve preescolares entre uno y cinco años, y nueve niños mayores de cinco años. Las enfermedades del tracto digestivo tratadas quirúrgicamente constituyeron el 71 % de las indicaciones para el inicio de NP. Se presentaron complicaciones en el 87 % de los pacientes y 76.7% tuvieron más de una complicación. Las complicaciones metabólicas representaron 98 %, las mecánicas 1 % y las infecciosas 1 %.
Conclusión: la NP en este centro de tercer nivel se indicó principalmente a pacientes sometidos a cirugía del tracto digestivo.

Palabras clave
Nutrición parenteral
Complicaciones
Servicios de salud del niño

[a]Hospital de Pediatría
[b]Servicio de Nutrición Parenteral y Enteral, Hospital de Pediatría
[c]Servicio de Prematuros, Hospital de Gineco-obstetricia 4
[d]Unidad de Investigación Médica en Gastroenterología, Hospital de Pediatría

[a,b,d]Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Roxana Ríos-González
Teléfono: (52) 57 80 85 85
Correo electrónico: rorg21@yahoo.com.mx

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

La nutrición parenteral (NP) es una mezcla de nutrientes, líquidos y electrolitos que se infunde a través de un catéter venoso[1] para cubrir las necesidades nutricionales cuando no es posible lograrlo por vía enteral.[2,3,4] Puede administrarse a través de una vía venosa periférica o de un catéter central;[3,4] sin embargo, no está exenta de complicaciones.

Las complicaciones de la NP se presentan en más del 50 % de los pacientes[5] y se relacionan con la inserción o contaminación del catéter; con alteraciones metabólicas o hepatobiliares.

Con los catéteres venosos centrales puede haber complicaciones mecánicas relacionadas con la inserción (neumotórax, localización anómala),[3,4,6] ruptura, oclusión y trombosis venosa.[3,4,7] Con los accesos de las venas subclavia o yugular las complicaciones mecánicas que ocurren con mayor frecuencia en niños son neumotórax, hemotórax y punción arterial.[8] La trombosis venosa central es más probable en pacientes con coagulopatía[9] o cáncer.[8,9] La principal limitación para el uso de NP periférica es el desarrollo de tromboflebitis.[10]

La infección puede ocurrirle a un porcentaje de pacientes que va del 1.3 al 26.2 % de aquellos con catéteres venosos centrales para NP,[11] quienes tienen de cuatro[1] a 10 veces[8] mayor riesgo de infecciones relacionadas con el catéter.[1] Los factores de riesgo para bacteriemia o sepsis relacionadas con el catéter incluyen: duración, tipo y número de lúmenes;[12] los catéteres insertados en la yugular interna se asocian a un mayor riesgo de infección que aquellos insertados en la subclavia o femoral.[13] El riesgo de complicaciones infecciosas se incrementa cuando el tiempo de duración del catéter excede cinco días, y aumenta más después de siete días.[8] Los catéteres periféricos pueden colonizarse hasta 30 % cuando se dejan por más de tres días.[14] A los estafilococos coagulasa negativos se les atribuye 60 % de las bacteriemias asociadas a catéter;[11] también se ha reconocido la administración de NP como un factor de riesgo para candidemia.[15]

Las complicaciones metabólicas derivan del déficit o del exceso de alguno de los componentes de la NP.[2,3,4,7]

Las complicaciones hepatobiliares varían desde el incremento de las enzimas hepáticas[16] hasta el desarrollo de cirrosis.[6,16] La disfunción hepática asociada a NP ocurre de dos a tres semanas después de iniciada la NP.[17] Algunos fármacos que se metabolizan a través del citocromo P450 hepático pueden ser hepatotóxicos.[18]

Se reconocen tres patrones de enfermedad hepática asociada con NP: colestasis, esteatosis y disfunción de la vesícula biliar/conductos biliares.[17] La colestasis es la disfunción hepática relacionada con NP más frecuente en niños;[16] la incidencia varía entre 7.4 y 84 %.[16,17] La exposición a NP es uno de los principales factores en el desarrollo de colestasis en recién nacidos (RN) pretérmino.[19]

La incidencia de colecistitis aguda acalculosa durante la NP puede ser de 4[17] hasta el 30 %.[20] En pacientes que reciben NP a largo plazo, se ha reportado una incidencia de 19 a 45 % para colecistitis calculosa.[17] Aunque la frecuencia de complicaciones relacionadas a la administración de NP es mayor al 50 %, la distribución de las causas difiere en distintas series. Las indicaciones y la frecuencia de las complicaciones de la NP difieren en los estudios, probablemente dependiendo de las enfermedades que padecen los pacientes que se reciben en los centros hospitalarios con diferentes niveles de atención. El objetivo de este estudio fue conocer las causas de la indicación de la NP y la frecuencia de las complicaciones asociadas con su administración en un hospital de tercer nivel de atención.

Métodos

Se incluyeron en forma prospectiva los pacientes hospitalizados en diferentes servicios de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo y el 31 de mayo del 2012, con indicación para recibir NP. Se excluyeron aquellos pacientes que al inicio del periodo de estudio ya recibían este tipo de nutrición.

La información que se obtuvo del expediente clínico incluyó datos generales del paciente, diagnósticos clínicos al momento del inicio de la NP, indicación para la misma; datos sobre esta, el catéter y las complicaciones presentadas durante el tiempo de administración, así como medicamentos empleados en el tratamiento del paciente. La NP se administró a través de una vía venosa periférica o de un catéter venoso central y se mantuvo hasta que se consiguió una adecuada transición a la nutrición vía oral o enteral. Antes de iniciar la NP, se tomó una radiografía después de colocar el catéter venoso para determinar la localización de la punta. Durante el periodo de administración de la NP se monitorizaron las siguientes variables bioquímicas: electrólitos séricos, pruebas de función hepática, química sanguínea, colesterol, triglicéridos y se realizó una gasometría en sangre venosa por lo menos una vez por semana.

En relación con el análisis estadístico, los resultados se expresaron en promedios (mínimo-máximo) y porcentajes.

Cuadro I Datos demográficos en 69 pacientes pediátricos con nutrición parenteral

Sexo	Recién nacido (*n* = 33)		De uno a 11 meses (*n* = 18)	De uno a 5 años (*n* = 9)	Más de 5 años (*n* = 9)
	Pretérmino (*n* = 16)	Término (*n* = 17)			
Femenino	9	9	8	5	4
Masculino	7	8	10	4	5
Incremento de peso por día	10 g (mínimo 0, máximo 15.7)	10 g (mínimo 0, máximo 26.8)	19.2 g (mínimo 0, máximo 28.8)	0 g (mínimo 0, máximo 80.9)	7.7 g (mínimo 0, máximo 48.4)

Resultados

El cuadro I muestra las características demográficas de los pacientes y los cambios en el peso corporal después de la administración de la NP.

Fueron incluidos en el estudio un total de 69 pacientes: los RN constituyeron el 47.8 % (*n* = 33) de la población total, de los cuales 48.5 % (*n* = 16) fueron prematuros; los pacientes entre uno y 11 meses de edad representaron 26 % (*n* = 18); los de uno a cinco años 13 % (*n* = 9), al igual que los de más de cinco años de edad.

El 87 % (*n* = 60) de los pacientes presentó incremento ponderal, 13 % (*n* = 9) no tuvo ningún incremento e incluso uno presentó pérdida de 14.3 g por día.

El tiempo promedio de administración de la NP en los RN pretérmino fue de 13 días (mínimo 1 día, máximo 33 días); en los RN de término 10 días (mínimo 1 día, máximo 26 días); en pacientes de uno a 11 meses de edad 17 días (mínimo 1 día, máximo 35 días); en los de uno a cinco años 14 días (mínimo 1 día, máximo 21 días), y en los mayores de cinco años 13 días (mínimo 2 días, máximo 31 días).

El cuadro II muestra las indicaciones de la NP relacionadas con enfermedades del tracto digestivo y el cuadro III las indicaciones por otras enfermedades.

La NP se administró por vía central en 97.1 % (*n* = 67) de los pacientes y por vía periférica en 2.9 % (*n* = 2); requirió venodisección en 52.2 % (*n* = 36) de los casos y percutánea en 47.8 % (*n* = 33). Los accesos venosos empleados fueron: subclavia 31.9 % (*n* = 22); yugular interna 23.2 % (*n* = 16); safena 15.9 % (*n* = 11); yugular externa y basílica 13 % (*n* = 9) cada uno; y tibial 2.9 % (*n* = 2). En el 97 % (*n* = 67) de las ocasiones se utilizó un catéter de poliuretano y en 3 % (*n* = 2) catéter de silicona; con dos lúmenes en 73.9 % (*n* = 51), un lumen 15.9 % (*n* = 11), tres lúmenes 10.1 % (*n* = 7); la punta se localizó en la aurícula en 55.1 % (*n* = 38), en la vena cava superior 24.6 % (*n* = 17), en la vena cava inferior 17.4 % y en el ventrículo derecho 2.9 %.

El catéter se utilizó un promedio de 19.39 días (mínimo 1 día, máximo 141 días); el motivo de su retiro fue transición a la alimentación oral/enteral en 75.4 % (*n* = 52) de los pacientes, por defunción 17.4 % (*n* = 12), extravasación 4.3 % (*n* = 3), infección 1.4 % (*n* = 1) y retiro accidental 1.4 % (*n* = 1).

En el cuadro IV se describen las complicaciones asociadas a la NP. Se presentaron complicaciones en el 87 % (*n* = 60) de los pacientes y 76.7 % (*n* = 46) tuvieron más de una complicación; en total sumaron 204 complicaciones. En la primera semana de NP se presentó el 78.5 % (*n* = 157) de las complicaciones.

Los pacientes presentaron desde una hasta nueve complicaciones simultáneas. En los RN pretérmino el 81.2 % (*n* = 13/16) presentó complicaciones, lo cual contribuyó con el 24.5% (*n* = 50/204) del total de complicaciones; el 88.2 % (*n* = 15/17) de los RN de término tuvo complicaciones que representaron 24 % (*n* = 49/204) del total de complicaciones; 88.9 % (*n* = 6/18) de los pacientes de uno a once meses de edad presentó complicaciones que representaron el 28.9 % (*n* = 59/204) del total; 88.9 % (*n* = 8/9) de los pacientes de uno a cinco años tuvo de una a cinco complicaciones simultáneas, las cuales representaron 9.3 % del total (*n* = 19/204) y en los pacientes de más de cinco años 88.9 % (*n* = 8/9) presentaron complicaciones que constituyeron el 13.2 % del total (*n* = 27/204).

Del total de complicaciones (*n* = 204), las de tipo metabólico representaron 98 % (*n* = 200), mientras que las mecánicas 1 % (*n* = 2) e infecciosas 1 % (*n* = 2). Las complicaciones mecánicas fueron oclusión del catéter venoso central a cuatro días de su colocación y perforación cardiaca con taponamiento en un paciente que falleció un día después de la colocación del catéter. Se presentó bacteriemia relacionada a catéter por *Staphylococcus epidermidis* en dos pacientes, tres y veinticinco días después de su colocación. En el grupo de complicaciones metabólicas la hipofosfatemia representó 22.5 %; en el de las infecciosas la bacteriemia asociada a catéter

Cuadro II Indicaciones de nutrición parenteral por enfermedades del tracto digestivo

	Recién nacidos		De 1 a 11 meses	De 1 a 5 años	Más de 5 años	Total	
	Pretérmino	Término				*n*	%
Patología digestiva	*n* = 13	*n* = 13	*n* = 10	*n* = 6	*n* = 7	49	71
Quirúrgica						20	29
Conducto onfalomesentérico permeable	1						
Atresia esofágica, gastrosquisis, hernia diafragmática, MARA, MARB, atresia duodenal, hernia hiatal, funduplicatura y gastrostomía, perforación gástrica		12					
MARA, MARB, cierre ileostomía, hernia diafragmática, derivación biliodigestiva, transposición de colon			7				
Enterocolitis necrosante	11	1	0	0	0	12	17.4
Alteración de la motilidad intestinal						4	5.8
Obstrucción intestinal	1				1		
Íleo metabólico				1			
Suboclusión intestinal					1		
Quilotórax	0	0	1	1	1	3	4.3
Sangrado de tubo digestivo						2	2.9
Gastropatía hemorrágica			1				
Colitis ulcerativa				1			
Colon neutropénico	0	0	0	2	0	2	2.9
Malabsorción intestinal (diarrea prolongada)	0	0	1	0	0	1	1.4
Enfermedad inflamatoria intestinal	0	0	0	0	1	1	1.4
Pancreatitis grave	0	0	0	0	1	1	1.4
Mucositis por quimioterapia	0	0	0	0	1	1	1.4
Insuficiencia hepática	0	0	0	0	1	1	1.4
Vasculitis con afectación digestiva (dermatomiositis juvenil con pancreatitis y hepatitis)	0	0	0	1	0	1	1.4

MARA = malformación anorrectal alta; MARB = malformación anorrectal baja

constituyó el 100 %, con aislamiento en el mismo porcentaje de *Staphylococcus epidermidis*.

Discusión

Los resultados del estudio confirman que la indicación de NP en un centro de alta especialidad está relacionada principalmente con la realización previa de cirugías por enfermedades congénitas del tracto digestivo y cardiovascular.

En el 87 % de los pacientes se documentó incremento ponderal, aunque solo el 74 % alcanzó entre 10 y 30 g por día,[5] lo cual ha sido reportado en la literatura para los pacientes con NP. En el 13 % no hubo incremento de peso e incluso se presentó pérdida ponderal; sin embargo, esto representa un porcentaje inferior al informado por Perdomo *et al.*[5] Los pacientes de uno a 11 meses de edad fueron el grupo etario que presentó mayor incremento de peso.

Las enfermedades congénitas del tracto digestivo tratadas quirúrgicamente fueron la causa más frecuente para la indicación de NP. Es conveniente recordar que los pacientes con disfunción permanente del tracto intestinal pueden requerir NP de por vida.[5] Lo anterior concuerda con lo reportado en el estudio de Izquierdo *et al.*[21] en pacientes menores de 16 años de edad, pero excluyendo RN. Al igual que en otra serie realizada en un hospital de alta especialidad, la cirugía del tracto digestivo precedió en el 43.5 % la indicación de NP; en otras series las enfermedades extradigestivas constituyeron la principal indicación de NP.[5,22]

Considerando el tiempo previsto de ayuno, la mayor parte de los pacientes (97.1 %) recibió NP a través de una vía venosa central, al igual que lo informado por Izquierdo *et al.*[21]

Un estudio prospectivo en neonatos con NP reportó complicaciones en el 48 %,[5] otro estudio retrolectivo, 61 %[22] y un estudio retrospectivo, más reciente que los anteriores, realizado en pacientes menores de 16 años de edad (excluyendo los RN), reportó 27.3 %.[21] A diferencia de los estudios antes referidos, el presente estudio incluyó todos los grupos etarios, lo cual podría explicar la diferencia observada en la frecuencia de las complicaciones de la NP.

Durante la administración de la NP, la mayor proporción de los pacientes (76.7 %) presentó más de una complicación simultánea; en nuestro estudio el grupo etario más vulnerable fue el de los pacientes de uno a 11 meses de edad, ya que además de que el 88.9 % de ellos presentaron complicaciones, tuvieron el mayor número simultáneo de estas.

Las complicaciones más frecuentes fueron las metabólicas (98 %), cuyo porcentaje fue superior al reportado por Perdomo *et al.* (60 %).[5]

Entre las complicaciones metabólicas, a diferencia de lo informado en otros estudios en los que la hiperglucemia fue la complicación metabólica más frecuente, reportada en 48[5] y 52 %,[22] en este estudio ocupó el tercer lugar (16.5 %), probablemente debido a un mejor control sobre el aporte de glucosa como componente de la NP, y por tanto, la eliminación del exceso en infusión de la misma como principal causa de hiperglucemia.

La hipofosfatemia fue la complicación metabólica más frecuente (22.5 %); sin embargo, a pesar de ser característica del síndrome de realimentación, no formó parte del mismo en ninguno de nuestros pacientes. El ayuno pudo ser una de las principales causas para la depleción de fósforo sérico. Otros factores que pudieron contribuir fueron la malabsorción, el uso de diuréticos o corticosteroides, entre otros, por lo que es importante en estudios futuros identificar los factores de riesgo para incidir y reducir así su frecuencia, además de vigilar los componentes individuales de la solución de la NP.

La frecuencia encontrada de hipertrigliceridemia en nuestros pacientes (8.5 %) fue similar a la reportada en la literatura, en la que varía entre un 6 y un 38 %.[23] La sepsis podría explicar parcialmente el mayor número de casos, ya que en esta circunstancia no se produce carnitina, proteína necesaria para el metabolismo de los ácidos grasos a nivel mitocondrial, lo cual disminuye el aclaramiento de lípidos.

La colestasis se encontró con menor frecuencia (2.5 %) respecto a lo comunicado por otros autores, quienes la reportaron en 11[22] y 14 %.[5] Consideramos que el origen de la colestasis en nuestros pacientes fue multifactorial y estuvo relacionado con un nivel bajo

Cuadro III Indicaciones de nutrición parenteral por enfermedades extradigestivas

	Recién nacidos		De 1 a 11 meses	De 1 a 5 años	Más de 5 años	Total	
	Pretérmino	Término				*n*	%
Patología extradigestiva	*n* = 3	*n* = 4	*n* = 8	*n* = 3	*n* = 2	20	29
Quirúrgica						10	14.5
Cardiopatía cianógena						7	10.1
Tetralogía de Fallot, transposición de grandes arterias, atresia pulmonar, anomalía de Ebstein		4					
Interrupción del arco aórtico, atresia pulmonar			3				
Cardiopatía acianógena						2	2.9
Persistencia del conducto arterioso	1						
CIA, CIV			1				
Oncológica				1		1	1.4
Cardiopatía acianógena						4	5.8
CIA, PCA			2				
PCA	2						
Sepsis grave	0	0	1	1	1	3	4.3
Falla orgánica múltiple	0	0	1	0	0	1	1.4
Falla respiratoria	0	0	0	0	1	1	1.4
Trauma abdominal cerrado	0	0	0	1	0	1	1.4

CIA = comunicación interauricular; CIV = comunicación interventricular; PCA = conducto arterioso persistente

Cuadro IV Complicaciones de nutrición parenteral por grupo etario en 69 pacientes pediátricos

	Recién nacidos		De 1 a 11 meses (59)	De 1 a 5 años (19)	De más de 5 años (27)	Total *N* = 204	
	Pretérmino (50)	Término (49)				*n*	%
Metabólicas	48	49	59	19	25	200	98
Hipofosfatemia	12	11	15	3	4	45	22
Hipokalemia	9	10	10	3	5	37	18.1
Hiperglucemia	6	8	11	4	4	33	16.2
Hipertrigliceridemia	5	7	3	1	1	17	8.3
Hiperkalemia	1	2	7	3	2	15	7.3
Hipercolesterolemia	3	6	0	1	1	11	5.4
Hipoglucemia	2	1	3	1	0	7	3.4
Acidosis metabólica	3	1	3	0	0	7	3.4
Hiponatremia	2	1	2	1	0	6	2.9
Hipomagnesemia	3	0	0	1	2	6	2.9
Colestasis	2	2	1	0	0	5	2.4
Hipernatremia	0	0	1	0	3	4	2
Hiperfosfatemia	0	0	2	1	1	4	2
Hipocalcemia	0	0	1	0	2	3	1.5
Infecciosas	1	0	0	0	1	2	1
Bacteriemia relacionada a catéter	1	0	0	0	1	2	1
Mecánicas	1	0	0	0	1	2	1
Oclusión	0	0	0	0	1	1	0.5
Perforación cardiaca con taponamiento	1	0	0	0	0	1	0.5

de albúmina[17] y sepsis,[16,24,25] pues no todos la desarrollaron a partir de la segunda semana de la administración de la NP y no existió un claro predominio de factores como prematurez o bajo peso.[16,17,18,19,25]

Llama la atención la reducida frecuencia de complicaciones infecciosas relacionadas con el catéter venoso (1 %) en comparación con la reportada en otros estudios, donde la incidencia de bacteriemia/sepsis relacionadas con el catéter alcanzó 16.5 %.[21] Es conveniente mencionar que la duración promedio del catéter fue mayor de siete días[8] y un buen número de ellos fueron colocados en la vena yugular interna (23.2 %);[13] sin embargo, la frecuencia de complicaciones infecciosas fue baja, probablemente debido a que no se utilizaron catéteres de polietileno o polipropileno,[2] al retiro inmediato de los mismos cuando cesó su indicación y a la mejoría en la aplicación de las estrategias de prevención de infecciones. Lo anterior confirma la necesidad de un estricto apego a los programas destinados a la prevención de infecciones nosocomiales, particularmente las relacionadas con el uso de catéteres venosos, con énfasis en las acciones relacionadas con la meta internacional número cinco para la seguridad del paciente: "Reducir el riesgo de infecciones asociadas con la atención del paciente", a través de un programa efectivo de lavado de manos.

El *Staphylococcus epidermidis* fue el microorganismo causante de bacteriemia asociada a catéter, acorde a lo reportado en otros estudios;[2,3,4,6] contrasta el aislamiento en el 100 % de los casos con otras series en las cuales solo se aisló máximo en 60 %.[11,21]

En nuestro estudio, a pesar de que la mayor parte de los accesos venosos fueron en venas centrales (68.1 %), no se encontraron complicaciones mecánicas relacionadas con la inserción del catéter (neumotórax, hemotórax, punción arterial),[8] lo cual sugiere una adecuada técnica de colocación. La frecuencia de complicaciones mecánicas asociadas con la permanencia del catéter (1 %) fue menor a la informada en otros estudios, en los que la oclusión se encontró en 6 %.[5]

Las complicaciones derivadas del desequilibrio de alguno de los componentes de la solución de NP[2,3,4,7] son las más frecuentes en los pacientes pediátricos; sin embargo, debe considerarse también que la gran mayoría de ellos tienen patologías complejas de base, las cuales los hacen susceptibles a ellas.

Conclusión

Con base en los resultados, podemos concluir que la indicación de NP en este centro de tercer nivel está relacionada principalmente con cirugías que se realizan para el tratamiento de enfermedades congénitas del tracto digestivo y padecimientos cardiovasculares, y que las complicaciones más frecuentes de la NP son las metabólicas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no ha sido reportado alguno que esté relacionado con este artículo.

Referencias

1. Schwartz LK, Cusson G, Semrad C. Parenteral nutrition 102: Complications, monitoring, and home use. Gastrointest Endos. 2009;70(1):142-4.
2. Grupo de estandarización de la SENPE. Documento de consenso nutrición parenteral pediátrica. Nutr hosp. Disponible en http://www.senpe.com/GRUPOS/estandarizacion/GEP_SENPE_ConsensoNPP_VL.pdf
3. Gomis-Muñoz P, Gómez-López L, Martínez-Costa C, Moreno-Villares JM, Pedrón-Giner C, Pérez-Portabella-Maristany C et al. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. Nutr Hosp. 2007;22(6):710-9.
4. Moreno-Villares J, Gutiérrez-Junquera C. Nutrición parenteral. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP. 2010. Disponible en http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/parenteral.pdf
5. Perdomo-Hernández M, Flores-McClellan A. Complicaciones de la nutrición parenteral total en el recién nacido. Rev Med Post UNAH. 2002;7(1):68-73.
6. Moreno JM. Enteral and parenteral nutrition in pediatrics. Endocrinol Nutr. 2004;51(4):183-96.
7. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41 (Suppl2):S76-84.
8. de Jonge RC, Polderman KH, Gemke RJ. Central venous catheter use in the pediatric patient: mechanical and infectious complications. Pediatr Crit Care Med. 2005;6(3):329-39.
9. DiBaise JK, Scolapio JS. Home parenteral and enteral nutrition. Gastroenterol Clin North Am. 2007;36:123-44.
10. Anderson AD, Palmer D, MacFie J. Peripheral parenteral nutrition. Br J Surg. 2003;90(9)1048-54.
11. Opilla M. Epidemiology of bloodstream infection associated with parenteral nutrition. Am J Infect Control. 2008;36(10):S173.e5-S173.e8.
12. Goede MR, Coopersmith CM. Catheter-related bloodstream infection. Surg Clin North Am. 2009;89(2):463-74.
13. Miller DL, O'Grady NP. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: Recommendations relevant to interventional radiology. J Vasc Interv Radiol. 2003;14(9 Pt 2):S355-8.
14. Velaphi S. Nutritional requirements and parenteral nutrition in preterm infants. S Afr J Clin Nutr. 2011;24(3):S27-31.
15. Cano MV, Perz JF, Craig AS, Liu M, Lyon GM, Brandt ME, et al. Candidemia in pediatric outpatients receiving home total parenteral nutrition. Med Mycol. 2005;43(3):219-25.
16. uglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, Fregnan S, Leogrande G, Guglielmi A, et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. Clin Liver Dis. 2008;12(1):97-110.
17. Kwan V, George J. Liver disease due to parenteral and enteral nutrition. Clin Liver Dis. 2004;8(4):893-913.
18. Moreno-Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. Nutr Hosp. 2008;23(Supl 2):25-33.
19. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. J Pediatr. 2008;152(1):59-62.
20. Barie PS, Eachempati SR. Acute acalculous cholecystitis. Gastroenterol Clin North Am. 2010;39(2):343-57.
21. Izquierdo-García E, Fernández-Ferreiro A, Gomis-Muñoz P, Herreros-de Tejada A, Moreno-Villares JM. ¿Es útil conocer las características de la nutrición parenteral en un hospital terciario pediátrico?. An Pediatr (Barc). 2010;72(2):116-20.
22. Torres-Lira S, Neri-Moreno M, Retana-Ugalde R. Complicaciones de la nutrición parenteral total en neonatos. Rev Mex Pediatr. 2000;67(3):107-10.
23. Llop J, Vuelta M, Sabin P. Triglicéridos y nutrición parenteral. Endocrinol Nutr. 2005;52(6):290-6.
24. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 2. Am J Health-Syst Pharm. 2004;61(19):2050-9.
25. Ukleja A, Romano MM. Complications of parenteral nutrition. Gastroenterol Clin North Am. 2007;36(1):23-46.

Factores pronósticos relacionados con la mortalidad de niños con atresia de vías biliares

Zuhy Arlette Monroy-Teniza,[a] Judith Flores-Calderón,[b]
Miguel Ángel Villasís-Keever[c]

Prognostic factors related to mortality of children with atresia of bile ducts

Background: The biliary atresia (BA) is the end result of a destructive and idiopathic inflammatory process affecting the intrahepatic and extrahepatic bile ducts, leading to fibrosis and biliary cirrhosis. The objective was to identify factors associated with mortality in children with BA.
Methods: Observational, longitudinal, analytical and retrospective study carried out in patients with biliary atresia treated between 2008 and 2012 in a tertiary care hospital from the Instituto Mexicano del Seguro Social.
Results: A total of 66 patients with BA; 49 were girls (74.2 %), 47 underwent hepatic portoenterostomy (or Kasai procedure: KP), the age at delivery was 4.5 months.
When comparing the groups with and without KP, the lower age at the time of delivery, the age of diagnosis, a lower score on the PELD score and the Child-Pugh for the group with Kasai were statistically significant. Patients who died had a PELD score statistically higher (median 20) than those who lived (median 13), p = 0.004. The factor directly related with the mortality was the history of KP with an OR of 0.17 (95 % CI 0.04-0.71, p = 0.016).
Conclusions: The prognosis of children with BA remains gloomy because they are diagnosed in late stages. The most important factor associated with mortality in these patients is to perform KP.

Keywords	Palabras clave
Biliary atresia	Atresia biliar
Mortality	Mortalidad
Prognosis	Pronóstico
Hepatic portoenterostomy	Portoenterostomía hepática

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

La atresia de vías biliares (AVB) es el resultado final de un proceso destructivo, idiopático e inflamatorio que afecta los conductos biliares intra y extrahepáticos, dando lugar a la fibrosis y obliteración del tracto biliar y al eventual desarrollo de cirrosis biliar.[1] La obliteración fibrosa puede involucrar el sistema biliar extrahepático entero o solo alguna parte del mismo, con daño concomitante y fibrosis biliar intrahepática, por lo que el término extrahepático ha caído en desuso.[2] La AVB es una de las causas más comunes de ictericia colestásica en los primeros meses de vida y junto con la hepatitis neonatal representan la mayoría de los casos, por lo que su diagnóstico temprano es de vital importancia.

La AVB afecta a 1 de cada 10 000-19 000 recién nacidos vivos, con un predominio en el sexo femenino.[3] El reporte de la incidencia de AVB muestra algunas variaciones regionales y es más elevada en Asia que en el resto del mundo; por ejemplo: la enfermedad se diagnostica en aproximadamente 5-6 de cada 100 000 recién nacidos vivos en Europa y Estados Unidos de Norteamérica, mientras que en Japón se diagnostican 10.6 de cada 100 000.[4,5] En México no contamos con datos duros respecto a la incidencia de esta enfermedad. En algunas series se han documentado variaciones estacionales y asociación a razas,[6] pero no se ha determinado algún patrón genético de transmisión.[7,8]

La AVB se clasifica en dos grupos; la forma fetal o embrionaria, también llamada "temprana" o forma sindrómica, representa entre 10 y 20 % de los casos y se asocia con malformaciones congénitas, como asplenia, poliesplenia, defectos cardiovasculares, *situs inversus*, malrotación intestinal, atresia de intestino delgado, anomalías de la unión colédoco-pancreática, así como con anormalidades de la vena porta o la arteria hepática. En este grupo, entre 5 y 10 % de los casos presentan dilatación quística de los remanentes biliares, conocidos como atresia biliar quística. La otra forma es la perinatal o posnatal, que se conoce también como tardía o no sindromática, la cual representa del 80 al 90 % de todos los casos y generalmente ocurre como una anomalía aislada.[9,10]

[a]Servicio de Gastroenterología y Nutrición
[b]Jefatura de Gastroenterología
[c]Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Zuhy Arlette Monroy-Teniza
Teléfono: (55) 3928 6658
Correo electrónico: zuhy12@gmail.com

Resumen

Introducción: la atresia de vías biliares (AVB) es el resultado final de un proceso destructivo, idiopático e inflamatorio que afecta los conductos biliares intra y extrahepáticos, dando lugar a fibrosis y progresivamente a cirrosis biliar. El objetivo fue identificar los factores relacionados con la mortalidad en niños con AVB.
Métodos: estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo aplicado a pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares atendidos entre los años 2008 y 2012 en hospital de tercer nivel.
Resultados: se incluyeron un total de 66 pacientes con AVB; 49 (74.2 %) fueron niñas. Solo se realizó operación de Kasai a 47, la edad al momento del envío fue de 4.5 meses. Al comparar los grupos con y sin Kasai, resultaron estadísticamente significativas la edad menor al momento del envío y la edad del diagnóstico, así como un menor puntaje en el PELD score y en el CHILD-PUGH para el grupo con Kasai. Los pacientes que fallecieron tuvieron una calificación de PELD estadísticamente mayor (mediana 20) que los que vivieron (mediana 13), p = 0.004. El factor relacionado directamente con la mortalidad, fue el antecedente de cirugía de Kasai con una RM de 0.17 (IC 95 %: 0.04-0.71; p = 0.016).
Conclusiones: el pronóstico de los niños con AVB continúa siendo sombrío, dado que se diagnostican en etapas tardías. El factor más importante relacionado con la mortalidad en estos pacientes es la realización de cirugía de Kasai.

La Asociación Japonesa de Cirujanos Pediatras propuso una clasificación anatómica de la AVB según la localización de la atresia (figura 1). En el tipo I la atresia es a nivel del colédoco (aproximadamente 12 % de los casos), en el tipo II se encuentra a nivel del conducto hepático común (2.5 % de los casos), y en el tipo III, que es el tipo más frecuente (alrededor del 85 %), la atresia se localiza en la *porta hepatis*.[11]

Por su etiología, la AVB es la respuesta fenotípica del hígado neonatal y los conductos biliares a una variedad de factores prenatales y perinatales que perturban el desarrollo normal o la maduración del árbol biliar y que ocurre durante un periodo específico de tiempo (prenatal o antes de los tres meses de edad), en un medio ambiente de susceptibilidad genética o inmunológica a esta enfermedad (figura 2).[12,13]

Se han postulado múltiples factores prenatales o perinatales para explicar la patogénesis de la enfermedad (cuadro I).[13]

Se ha considerado que una causa puede ser alteración del sistema inmune, al detectarse gran número de células T CD8+ y linfocitos NK (relacionados con la obstrucción biliar), lo cual no se presenta en otras enfermedades colestásicas neonatales.[14]

Cuadro clínico de pacientes con AVB

Los niños afectados generalmente son recién nacidos de término y de peso normal al nacimiento, con una ganancia de peso aparentemente normal durante las primeras semanas de vida, por lo que se requiere de una alta sospecha para el diagnóstico temprano. No existe una prueba de tamizaje confiable; sin embargo, la vigilancia durante los primeros días de vida de la coloración de las evacuaciones por tarjetas colorimétricas para la detección de acolia o hipocolia han demostrado ser de utilidad para un diagnóstico más temprano.[15]

Los exámenes de laboratorio son inespecíficos; los niveles de bilirrubinas, transaminasas, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina son similares a otras formas de colestasis neonatal. En etapa temprana las pruebas de síntesis hepática (como albúmina y tiempos de coagulación) son normales, pero progresivamente se van alterando conforme avanza la enfermedad, principalmente en los casos en que no se restablece el flujo biliar después del procedimiento de Kasai.[1] La prueba de la sonda es una técnica que permite visualizar directamente la presencia de bilis a nivel intestinal. Consiste en la instalación de una sonda abierta a drenaje por 24 horas a nivel de la segunda porción del duodeno; el diagnóstico de AVB se sospecha al no encontrarse bilis. Esta prueba ha caído en desuso, sin embargo es fácil de realizar y útil en particular cuando no se cuenta con otros recursos diagnósticos.[16] Por otro lado, mediante ultrasonido abdominal, el hallazgo de

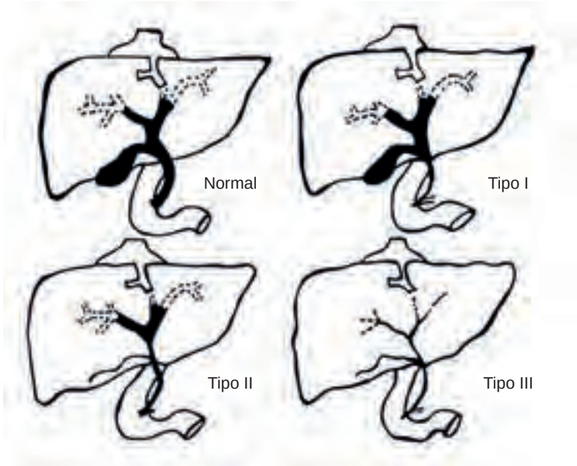


Figura 1 Tipos de atresia de vías biliares basado en la clasificación de la Sociedad Japonesa de Cirujanos Pediatras

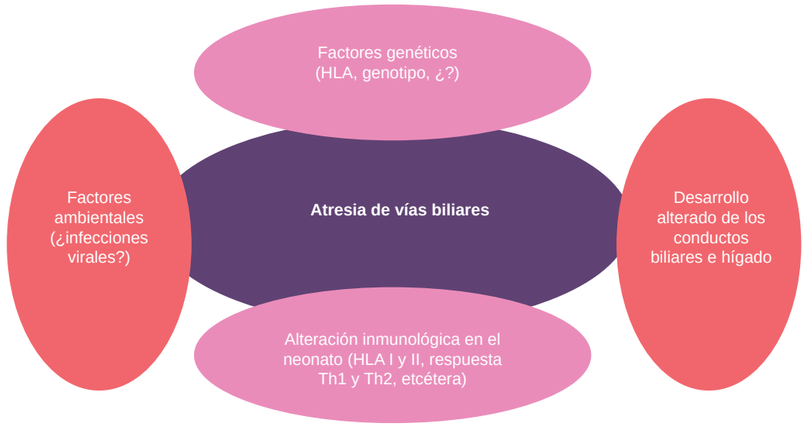


Figura 2 Interacción propuesta de factores que resultan en la expresión fenotípica de la atresia de vías biliares

ausencia de vesicula biliar, vestigios de la misma o el signo del "cordón triangular" pueden sugerir AVB. Este estudio es útil para buscar intencionadamente poliesplenia que se asocia con AVB.[17] El gammagrama de excreción hepatobiliar tiene una especificidad entre 50 y 74 % y una sensibilidad del 95 %; es útil si se demuestra que el isótopo no pasa al intestino delgado, con lo que puede apoyarse el diagnóstico de AVB.[18] En aquellos casos en que los estudios bioquímicos y de gabinete no han sido concluyentes es recomendable hacer una laparatomía exploradora con colangiografía transoperatoria para no retrasar el diagnóstico. La biopsia hepática permite un diagnóstico correcto en un 90 % de los casos; los hallazgos histológicos clásicos son la presencia de edema y cambios inflamatorios en los tractos portales, proliferación de conductos biliares y tapones biliares.[19] Si la biopsia no es concluyente y hay persistencia de la acolia, está indicada la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.[20]

Tratamiento de los pacientes con AVB

La AVB es una urgencia quirúrgica. El procedimiento de Kasai (portoenterostomía de Roux en *Y*) es la técnica estándar inicial para el tratamiento de la AVB. La cirugía involucra una escisión completa del árbol biliar extrahepático con una transección de la placa portal fibrosa cerca del hilio hepático, con el fin de establecer una continuidad bilio-entérica con la *Y* de Roux en yeyuno y permitir el drenaje biliar.[21,22] La edad en que se realiza la cirugía es el factor pronóstico más importante para la sobrevida; se reporta aproximadamente hasta un 60 % de restablecimiento del flujo biliar a los 90 días de vida extrauterina.[23]

El tratamiento médico postoperatorio debe incluir el apoyo nutricional con suplemento de vitaminas liposolubles y fórmula semielemental que contenga triglicéridos de cadena media.[24] El uso de medicamentos coleréticos, tales como el ácido ursodesoxicólico, ha sido recomendado a dosis de 15 a 30 mg/kg/día. Se ha demostrado que el uso de antibióticos profilácticos disminuye la frecuencia de cuadros de colangitis postoperatoria, que se presenta hasta en 50 % de los casos durante los primeros dos años de vida. La profilaxis a largo plazo está indicada cuando hay recurrencia de la colangitis.[25] Los esteroides después de la cirugía de Kasai también se han utilizado para aumentar el flujo biliar por su efecto antiinflamatorio, inmunológico y colerético; sin embargo, no hay estudios suficientes que prueben su utilidad.[26]

Cuando la enfermedad progresa a cirrosis, el manejo se enfoca a las complicaciones de esta, como la hipertensión portal, la ascitis, el sangrado, las infecciones y la encefalopatía. Para la ascitis se usará la restricción de sodio, diuréticos y, en algunos casos, paracentesis evacuadora y *shunts* portosistémicos. En cuanto a la encefalopatía hepática, se identificarán y eliminarán sus factores precipitantes, como los sangrados de tubo digestivo, las infecciones y las hemorragias, con lo que se restringirá la ingesta de proteínas y se administrarán medidas antiamonio (por ejemplo, antibióticos orales y lactulosa). Para la coagulopatía, se administran vitamina K o transfusiones de plasma fresco congelado.

Finalmente, el trasplante hepático es el último recurso que se utiliza cuando falla el procedimiento de Kasai, manifestado por una descompensación hepatocelular progresiva, alteración de la síntesis hepática

Cuadro I Factores involucrados en la patogénesis de la atresia de vías biliares

Virales
Reovirus tipo 3
Rotavirus
Citomegalovirus
Papilomavirus
Otros
Inmunológicos
Sobreexpresión de moléculas de adhesión en el epitelio biliar
Expresión aberrante de HLA clases I y II
Expresión del ligando Fas e incremento de la apoptosis de las células del epitelio de los conductos biliares
Microquimerismo materno (células inflamatorias y del epitelio biliar)
Respuesta Th1 y Th2
Respuesta inmunológica innata (células *natural killer* y los receptores tipo Toll)
Insultos vasculares
Hipertrofia de la media de las ramas de las arterias hepáticas por histopatología y estudios de imagen
Genéticos, metabólicos
Gen *CFC1*/Proteína CRYPTIC
Gen *VEGF*
Señalización Jagged/Notch
Gen inversión (inv)
Deficiencia de la alfa-1-antitripsina
Excesiva activación de la vía del Hedgehog
Ambientales, misceláneos
Uso de drogas durante el periodo gestacional (anfetaminas, alcohol)
Fitotoxinas, micotoxinas
Toxinas industriales
Diabetes gestacional, edad materna

y el desarrollo de coagulopatía e hipertensión portal intratable con hemorragia gastrointestinal recurrente o hiperesplenismo. Los pacientes trasplantados requieren de terapia inmunosupresora combinada a base de esteroides, tacrolimus, ciclosporina, antimetabolitos e inmunomoduladores.[1]

Supervivencia de los pacientes con AVB

Si no se realiza la portoenterostomía de Kasai, la AVB es una enfermedad invariablemente fatal en los primeros años de vida, pues de 50 a 80 % de los pacientes morirán de cirrosis biliar a la edad de un año, y de 90 a 100 % morirán a los tres años de edad. Estos niños desarrollan cirrosis y sucumben ante la falla en la síntesis hepática o ante las complicaciones de la hipertensión portal.[27,28]

La portoenterostomía de Kasai parece tener la mayor probabilidad de restablecimiento del flujo biliar y la mayor supervivencia a largo plazo con el hígado nativo del niño. Se reporta una supervivencia a cinco años del 40.8 % si la cirugía se realiza a una edad de menos de 45 días de vida, mientras que después de esta edad la supervivencia es del 31.2 %; a 10 años puede llegar también a ser del 40.8 y 25.7 %, respectivamente.[29,30]

En otros estudios se ha reportado que los niños que han tenido una portoenterostomía exitosa pueden sobrevivir más de 10 años con su hígado nativo y lograr una buena calidad de vida. Su supervivencia sin trasplante hepático es aproximadamente del 55.8 % a los dos años,[31] 46 % a 5 años, 40 % a 10 años[32] y hasta de 15 a 44 % a 20 años. Se han llegado a observar pacientes adultos con su hígado nativo (aunque con hipertensión portal, cirrosis biliar y colangitis) que incluso tienen descendencia.[33]

En una revisión de 30 niños con AVB en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional, atendidos entre enero del 2005 y junio del 2007 para describir la tasa de supervivencia, se encontró que al 85 % que se le realizó Kasai antes de las 12 semanas de vida tuvo una sobrevida con hígado nativo de 46 % a los cinco años.[34] En el Centro Médico La Raza se reportaron 31

casos con AVB entre 1999 al 2004, a 21 se les realizó cirugía de Kasai, de los cuales 14 fallecieron en promedio a los 2.9 años de vida.[35] En estos dos reportes no se analizaron los factores relacionados con el pronóstico, pero conviene señalar que la información de estos dos estudios se obtuvo de resúmenes de trabajos en congresos.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para los pacientes que experimentan una falla del procedimiento de Kasai. La supervivencia que se ha reportado en pacientes trasplantados es variable, de acuerdo con la publicación; por ejemplo, en una cohorte de 41 pacientes holandeses trasplantados entre 1998 y 2008, la supervivencia a cuatro años fue del 80 % (IC 95 %: 67-93),[28] mientras que en Estados Unidos la supervivencia a cinco años de 1549 pacientes con trasplante hepático entre 1987 y 1995 fue del 82.1 %,[36] y fue del 76 % a cinco años en 1293 pacientes de acuerdo con el Registro Europeo de Trasplante Hepático.[37] En una cohorte de pacientes franceses se describe que la supervivencia a 10 años fue del 67.6 %.[29]

Factores de supervivencia en niños con AVB

Los pacientes con AVB a los que no se les realiza derivación de Kasai o trasplante hepático progresan hasta enfermedad hepática terminal durante el primer año de vida y mueren de complicaciones propias de la misma, favorecidas por la importante desnutrición, la insuficiencia hepática progresiva y los procesos infecciosos asociados.[1,38]

Por otro lado, los factores pronósticos para que, a pesar de la realización del procedimiento de Kasai, los pacientes continúen con colestasis, incluyen el tipo anatómico de atresia biliar (tipo III) y su histología (conductos biliares ausentes o pequeños en la placa portal), las características de los restos de los conductos biliares extrahepáticos, la edad de realización del procedimiento de Kasai, el número y la severidad de los episodios de colangitis postoperatoria, el grado de fibrosis al momento del procedimiento, la experiencia del centro quirúrgico en el manejo de estos pacientes y la falla para establecer el flujo biliar.[29] Se ha mencionado que los niveles de bilirrubina total > 2 mg/dL después de tres meses de la portoenterostomía pueden predecir una mala evolución, por lo cual en estos niños se debería plantear un tratamiento alternativo, como el trasplante hepático.[31] Además en México se han mencionado como factores asociados a mal pronóstico el sexo masculino, la encefalopatía hepática, la infección por citomegalovirus (CMV) y los hallazgos en la biopsia al momento de la cirugía.[34,35] Otros factores que pueden influir en la supervivencia son la presencia de complicaciones durante el postoperatorio, como la colangitis ascendente o las relacionadas con cirrosis biliar y falla hepática. El impacto de medicamentos postoperatorios (terapia esteroide, ácido ursodesoxicólico, antibioticoprofilaxis de colangitis) está aún en debate y no hay suficientes datos sólidos para sus claras recomendaciones.[39] Los pacientes con síndrome de malformación esplénica son diagnosticados más tempranamente, pero sus resultados son peores que aquellos sin estas malformaciones asociadas.[31]

Desgraciadamente la AVB es una enfermedad progresiva con la que, incluso con una portoenterostomía exitosa, todos los niños desarrollarán inflamación progresiva, fibrosis portal, fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos en varios grados, lo cual dará paso a la cirrosis biliar, hipertensión portal en menor o mayor grado y la necesidad del trasplante hepático a un 70-80 % de los pacientes,[29] por lo que a este tipo de pacientes les corresponde casi la mitad de los trasplantes hepáticos realizados en niños. El PELD score (Pediatric End-Stage Liver Disease) es una escala que contiene cinco variables (edad del paciente, albúmina, bilirrubina total, INR y el grado de falla para crecer) que en la actualidad se utiliza para identificar a los pacientes que tienen una mayor disfunción hepática, a fin de priorizar el trasplante hepático a quienes tienen mayor riesgo de muerte; los sujetos con una mayor puntuación (hasta de 40 puntos) son los que tienen un mayor estado de gravedad.[40]

La alta mortalidad previa al trasplante se ha asociado con una larga espera en la lista de trasplante, con la falta de donadores y con una referencia tardía, por lo cual los pacientes fallecen por causas relacionadas de forma directa o indirecta con la enfermedad hepática avanzada, como la sepsis (principalmente), la insuficiencia hepática, el sangrado gastrointestinal y la desnutrición severa.[38]

El trasplante hepático puede salvar la vida de los pacientes con AVB y, como ya se comentó, está indicado en pacientes con cirrosis descompensada y enfermedad hepática terminal cuando no se realizó portoenterostomía por un diagnóstico tardío, o en quienes la portoenterostomía falló para restablecer el flujo biliar hepatointestinal, a pesar de una "exitosa" portoenterostomía inicial.[1] Los resultados pueden variar significativamente de acuerdo con la experiencia quirúrgica de los centros de trasplante hepático; sin embargo, las condiciones prequirúrgicas del paciente que determinan un impacto en los resultados son principalmente su estado nutricional y la insuficiencia hepática avanzada.[29] Otros factores de riesgo de mortalidad asociados con el trasplante hepático están relacionados con la situación prequirúrgica del paciente (como desnutrición, falla renal o hipertensión portal, tratamiento de soporte), la edad de realización de la cirugía de Kasai o del trasplante,

factores relacionados con la técnica quirúrgica, la puntuación del PELD, la calidad del injerto y el tipo de terapia inmunosupresora.[28,32,39,41,42]

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue identificar los factores relacionados con la mortalidad en niños con diagnóstico de AVB.

Métodos

Estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo (de cohorte retrospectiva) en el que participaron todos los recién nacidos y lactantes con diagnóstico de atresia de vías biliares, atendidos entre 2008 y 2012, en el Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. El muestreo se hizo por casos consecutivos. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares (datos clínicos, histopatológicos y quirúrgicos de certeza), de ambos sexos, con peso mayor a 1500 g, diagnóstico de colestasis (definida como bilirrubina conjugada > 20 % del total o ≥ 2 mg/dL), y con seguimiento al menos de dos meses a partir de la primera evaluación en este hospital.

Se excluyeron los pacientes con falla hepática aguda sin diagnóstico preciso, los que tuvieron diagnóstico de cáncer y aquellos con antecedente de uso de drogas (por ejemplo, anticonvulsivos) o NPT asociados a colestasis.

Asimismo, fueron descartados los pacientes a los que, durante su seguimiento, se les realizara algún otro diagnóstico que cursara con colestasis (por ejemplo, quiste de colédoco).

Resultados

Durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2012, solo 66 pacientes con atresia de vías biliares (AVB) cumplieron con los criterios de selección. En el cuadro II se muestran las características generales de los 66 pacientes incluidos. Se puede observar que la mediana de edad de nuestros pacientes al momento del envío fue de 4.5 meses, habiendo pacientes desde un mes hasta 13 años y 1 mes de edad. La mayoría fueron del sexo femenino (74.2 %). Mientras que, en general, el motivo de envío fue para complementación diagnóstica por datos iniciales de colestasis; también se refirieron pacientes ya con diagnóstico confirmado de AVB para ingresar al programa de trasplante hepático, o bien, pacientes que requirieran atención por complicaciones, en especial aquella relacionada con hipertensión portal. El lugar de referencia de los niños en la gran mayoría fue de estados distintos al Distrito Federal, sin un franco predominio del norte o sur de la República Mexicana.

En general, los pacientes en su primera evaluación ya contaban con antecedentes de importancia, como cuadros de encefalopatía hepática en cuatro de ellos (6 %), colangitis en 12 (18.1 %), 16 (24 %) con sangrado de tubo digestivo alto, 52 (78.7 %) con hipertensión portal, 18 (27.2 %) presentaban algún grado de desnutrición, 11 (16.6 %) con Child-Pugh A, 47 (71.2 %) con Child-Pugh B y 8 (12.1 %) con Child-Pugh C. Diecisiete pacientes (25.7 %) presentaton un PELD score > 20.

En cuanto al tiempo de vigilancia de los pacientes, a partir de la primera fecha de evaluación esta es variable, con una mediana de ocho meses, una mínima de dos meses y hasta una máxima de casi 17 años. Generalmente, se otorgan evaluaciones mensuales, bimestrales o anuales, dependiendo del caso de cada paciente. Del total de pacientes incluidos, la mediana fue de cinco evaluaciones por consulta externa, pero hubo casos con dos y otros hasta con 16 evaluaciones.

Durante el seguimiento se lograron trasplantar 10 pacientes. En el momento de la última evaluación, 55 pacientes (83.3 %) seguían vivos y 11 (16.6 %) habían fallecido.

Evolución de los pacientes con AVB con y sin cirugía de Kasai

En virtud que se observó que las condiciones clínicas y la evolución de los pacientes fueron diferentes, se consideró conveniente describir el seguimiento en dos grupos, tomando en cuenta si eran sometidos o no a cirugía de Kasai. De acuerdo con lo descrito en el cuadro III, solo 47 de 66 pacientes tuvieron cirugía de Kasai, con una edad mínima al momento del envío de un mes para ese grupo y un máximo de 157 meses; este último valor correspondió a una paciente de 13 años enviada de otra unidad para seguimiento. En el otro grupo sin cirugía de Kasai, la edad mínima de envío fue de dos meses, con una máxima de 18 meses de edad. La mediana de edad del diagnóstico en el grupo con Kasai fue de mes y medio de edad, con una mínima de un mes y una máxima de cinco meses. La mediana de diagnóstico para el grupo sin cirugía de Kasai fue de cuatro meses, con una mínima de un mes y una máxima de 10 meses. Dentro del grupo con cirugía de Kasai, 27.6 % tenía algún grado de desnutrición a su ingreso, por lo que el porcentaje del grupo sin considerar a este último subgrupo fue de 26.3 %.

Dentro del grupo con portoenterostomía de Kasai, la edad mínima para practicar la cirugía fue de 19 días y la máxima de 154 días, con una mediana de 61 días. Más del 60 % de pacientes fue intervenido quirúrgicamente en otra unidad dife-

Cuadro II Características generales de los 66 pacientes con atresia de vías biliares

Característica	Mediana	Mínimo-máximo
Edad al diagnóstico (en meses)	3	1-10
Edad al envío (en meses)	4.5	1-157
Tiempo de vigilancia (en meses)	8	2-202
Número de evaluaciones	5	2-16
	n	%
Sexo		
Femenino	49	74.2
Masculino	17	25.7
Lugar de origen		
Distrito Federal	14	21.2
Estados del sur de México	25	37.8
Estados del Norte de México	23	34.8
Se ignora	4	6
Antecedentes previos a su llegada		
Encefalopatía	4	6
Colangitis	12	18.1
Sangrado de tubo digestivo alto	16	24.2
Hipertensión portal	52	78.7
Desnutrición	18	27.2
Child-Pugh		
A	11	16.6
B	47	71.2
C	8	12.1
Cirugía de Kasai	47	71.2
Estado clínico al momento de la última evaluación		
Vivo	55	83.3
Muerto	11	16.6

rente del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Al término del seguimiento en el año 2012, la mortalidad fue mayor para el grupo sin cirugía de Kasai, con un 15.7 %, comparado con el 2.12 %. Se sometieron a trasplante hepático cuatro pacientes sin cirugía de Kasai y seis con Kasai. Más del 78 % de pacientes con Kasai sobrevivieron al término del seguimiento con complicaciones como cirrosis hepática e hipertensión portal.

En cuanto a sus antecedentes previos a la primera evaluación, el grupo que tenía el procedimiento de Kasai ya había presentado colangitis en más del 25 % de pacientes y algún episodio de sangrado de tubo digestivo alto (27.6 %), mientras que en los pacientes del grupo sin Kasai predominó la encefalopatía (10.5 %) y ya cursaban con algún grado de cirrosis e hipertensión portal (100 y 94.7 %, respectivamente). No se identificaron antecedentes de síndrome hepatopulmonar o hepatorrenal.

A su ingreso para atención en este hospital, 11 pacientes (23.4 %) a los que se les realizó Kasai tenían un Child A, 34 de ellos (72.3 %) un Child B, y dentro del grupo sin Kasai predominó el Child C, el cual se encontró en seis pacientes (31.5 %).

El PELD score tuvo la puntuación más alta en el grupo sin Kasai, con una mediana de 27, una mínima de 8 y una máxima de 45 puntos.

Hasta un 73.6 % (14 pacientes) del grupo sin cirugía de Kasai no contaron con biopsia hepática. De este grupo dos de ellos (10.5 %) tenían una estadificación Metavir de F2 y tres pacientes (15.7 %) fueron F3. Del grupo con cirugía de Kasai solo uno (2.12 %) se encontraba en F1, cinco (10.6 %) en F2 y 17 (36.1 %) en F3. No se encontró en F4 ningún paciente de primera vez que se haya sometido a biopsia.

En la comparación de ambos grupos con y sin cirugía de Kasai, fueron estadísticamente significativos la menor edad al momento del envío y del diagnóstico

Cuadro III Comparación de las características de los 66 pacientes con atresia de vías biliares, de acuerdo con la realización de cirugía de Kasai

Característica	Con Kasai *n* = 47		Sin Kasai *n* = 19		*p*
	Mediana	Mín-máx	Mediana	Mín-máx	
Edad al momento del envío (en meses)	26.6	1-157	5	2-18	< 0.001
Edad del diagnóstico (en meses)	1.5	1-5	4	1-10	< 0.001
Edad de cirugía Kasai (en días)	61	19-164	0	0	--
PELD	16	-10-29	27	8-45	< 0.001
	n	%	n	%	
Lugar donde se hizo la cirugía					
HP CMN	30	63.8			
Otro	17	36.1			
Pacientes con desnutrición	13	27.6	5	26.3	0.58
Condición en última evaluación					0.65
Defunción	1	2.1	3	15.7	
Trasplante	6	12.7	4	21	
Pérdida de seguimiento	3	6.3	0	0	
Paciente vivo	37	78.7	12	63.1	
Antecedentes					0.08
Colangitis	12	25.5	0	0	
Peritonitis	0	0	0	0	
Encefalopatía	2	4.2	2	10.5	
STDA	13	27.6	3	15.7	
HTP	34	73.2	18	94.7	
Cirrosis	44	93.6	19	100	
Child-Pugh					0.02
A	11	23.4	0	0	
B	34	72.3	13	68.4	
C	2	4.2	6	31.5	
Metavir*					0.02
F0	0	0	0	0	
F1	1	2.1	0	0	
F2	5	10.6	2	10.5	
F3	17	36.1	3	15.7	
F4	0	0	0	0	

PELD = pediatric end-stage liver disease; HP CMN = Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI; STDA = sangrado de tubo digestivo alto; HTP = hipertensión portal

* Se realizó biopsia a 23 pacientes con Kasai (48.9%) y a cinco (26.3%) a los que no se les realizó Kasai

dentro del grupo con el procedimiento, así como un menor puntaje en el PELD score y Child-Pugh para el mismo grupo.

En la figura 3 para la estadificación por Child-Pugh, se puede observar que el grupo con cirugía de Kasai (que fue el que tenía mayor número de pacientes) ini-

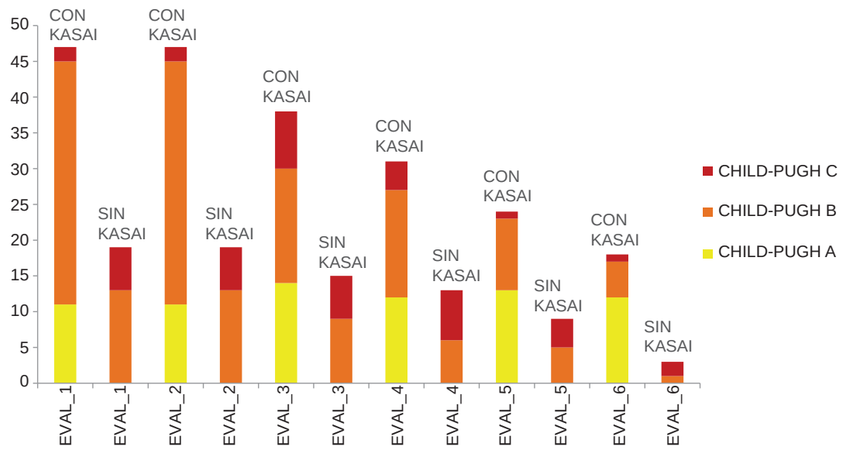


Figura 3 Evolución del Child-Pugh en pacientes con AVB a través del tiempo

cialmente contaba con más niños con un Child-Pugh B y en su evolución, pese a la pérdida de pacientes, se incrementó el número de niños con Child-Pugh A. Por otro lado, dentro del grupo sin Kasai desde el inicio del seguimiento no hubo pacientes con Child-Pugh A y al final del seguimiento, además de tener una mayor pérdida de pacientes, los que quedaron tenían principalmente un Child-Pugh C.

En la figura 4, que muestra la puntuación PELD, se evidencia que los valores más bajos a lo largo del tiempo fueron para el grupo con Kasai y los más altos para el que no contó con el mismo. Se observa que todos los pacientes con Kasai a su ingreso tuvieron un PELD score menor de 20, caso opuesto, todos los pacientes sin Kasai a su ingreso, tenían una puntuación mayor, lo que los obligaba a ser colocados en la lista de trasplante hepático.

Asimismo, la supervivencia global estimada por curvas de Kaplan-Meier fue de 5.6 años (IC 95 % 4.5-6.6).

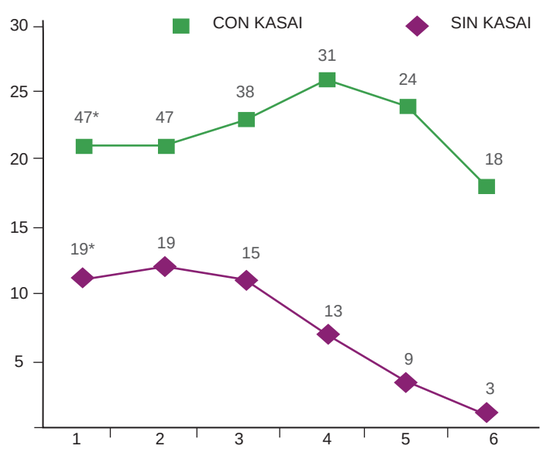


Figura 4 Evolución del PELD score en pacientes con AVB a través del tiempo

Factores relacionados con la mortalidad en niños con AVB

En el cuadro IV se describen los factores relacionados con la mortalidad. Se observa que la proporción de pacientes en quienes se realizó cirugía de Kasai y murieron fue estadísticamente menor que la de los que vivieron (36.4 % frente a 78.2 %); sin embargo, la edad al momento de su realización fue similar entre uno y otro grupo. Asimismo, los pacientes que fallecieron tuvieron una calificación de PELD estadísticamente mayor (mediana 20) que los que vivieron (mediana 13), $p = 0.04$.

Otro punto que hay que destacar es el referente a que fue mayor la frecuencia de sangrado de tubo digestivo en el grupo de sobrevivientes, lo cual se explica porque en estos pacientes se realizaron intervenciones para tratar y prevenir ese sangrado.

También es conveniente señalar que solamente a 28 pacientes se les tomó biopsia hepática; en el cuadro IV se observa que no hubo diferencia en los hallazgos de acuerdo con la clasificación por Metavir; sin embargo, solo a cuatro de 11 pacientes que fallecieron se les realizó biopsia.

Cuadro IV Factores relacionados con la mortalidad en 66 niños con atresia de vías biliares, al momento de la primera evaluación

Característica	Vivos *n* = 55		Muertos *n* = 11		*p*
	Mediana	Mín-máx	Mediana	Mín-máx	
Edad al diagnóstico (en meses)	3	3-10	2	1-7	0.75
Edad al hacer cirugía Kasai (en semanas)	10.5	2.7-22	10.8	10.3-11.3	0.98
Albúmina (en mg/dL)	3.4	1.9-4.3	3.3	2.1-4.3	0.90
Bilirrubinas totales (en mg/dL)	9.1	0.5-41	10.3	1.5-20	0.38
Tiempo protrombina (en segundos)	13	3.5-120	15	11.2-40.2	0.05
INR	1.2	0.9-4.7	1.3	1.0-4.7	0.10
PELD	13	-10-35	20	6-45	0.04
	n	%	*n*	%	
Sexo					0.45
Masculino	13	23.6	4	36.4	
Femenino	42	76.4	7	63.6	
Cirugía de Kasai	43	78.2	4	36.4	0.01
Desnutrición	16	29.1	2	18.2	0.37
Colangitis	11	20	1	9.1	0.35
Encefalopatía	4	7.3	0	0	0.47
STDA	16	29.1	0	0	0.03
HTP	44	80	8	72.7	0.42
Child					0.21
A	10	18.2	1	9.1	
B	40	63.6	7	63.6	
C	5	27.3	3	27.3	
Metavir*					0.39
F0	0	0	0	0	
F1	1	4.2	0	0	
F2	7	29.2	0	0	
F3	16	66.7	4	100	
F4	0	0	0	0	

INR = International Normalized Ratio; PELD = Pediatric End-stage Liver Disease; STDA = sangrado de tubo digestivo alto; HTP = hipertensión portal
*Se realizó biopsia a 24 pacientes vivos (43.6 %) y a 4 (36.3 %) que fallecieron

Para determinar cuál de los factores se relacionaba directamente con la mortalidad, se llevó a cabo un análisis multivariado tipo regresión logística con las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado. Los resultados mostraron que la realización de Kasai fue la única variable que resultó significativa: RM 0.17 (IC 95 %: 0.04-0.71; $p = 0.016$). Como se observa en el cuadro V, no hubo alguna diferencia estadísticamente significativa al comparar los grupos con y sin Kasai, tanto vivos como muertos, lo que se atribuye a que los grupos no tienen una distribución homogénea.

Discusión

Los resultados de este estudio nos permiten disponer de un panorama amplio de lo que actualmente está ocurriendo en nuestro medio con respecto al proceso de atención y pronóstico de los niños con AVB. Si

Cuadro V Factores relacionados con la mortalidad al momento de la primera evaluación, según la realización de la cirugía de Kasai

Característica	Con Kasai				*p*	Sin Kasai				*p*
	Vivos *n* = 43		Muertos *n* = 4			Vivos *n* = 12		Muertos *n* = 7		
	Med	Mín-máx	Med	Mín-máx		Med	Mín-máx	Med	Mín-máx	
Edad al diagnóstico (en meses)	2	1-5	2	1-2	0.30	4	3-10	5	1-7	0.65
Edad al recibir cirugía (en días)	74	19-154	76	72-79	1.0	--	--	--	--	--
PELD	11	-10-35	9.5	6-17	1.0	17.5	11-29	29	8-45	0.10
	n	%	*n*	%		*n*	%	n	%	
Sexo					0.18					0.82
Masculino	9	20.9	2	50		4	33.3	2	28.5	
Femenino	34	79	2	50		8	66.6	5	71.4	
Desnutrición	12	27.9	1	25	1.0	4	33.3	1	14.2	0.66
Colangitis	11	25.5	1	25	1.0	0	0	0	0	0
Encefalopatía	2	4.65	0	0	0.36	2	16.6	0	0	1.0
STDA	13	30.2	0	0	1.0	3	25	0	0	0.61
HTP	32	74.4	2	50	0.06	12	100	6	85-7	0.53
Child					0.90					0.61
A	10	23.2	1	25		0	0	0	0	
B	31	72	3	75		9	75	4	57.1	
C	2	4.6	0	0		3	25	3	42.8	
Metavir*					0.79					1.0
F0	0	0	0	0		0	0	0	0	
F1	1	2.3	0	0		0	0	0	0	
F2	5	11.6	0	0		2	16.6	0	0	
F3	14	32.5	3	75		2	16.6	1	14.2	
F4	0	0	0	0		0	0	0	0	

PELD = pediatric end-stage liver disease; STDA = sangrado de tubo digestivo alto
HTP = hipertensión portal
* Se realizó biopsia a 24 pacientes vivos (43.6 %) y a 4 (36.3 %) que fallecieron

bien en términos generales los datos concuerdan con las afirmaciones de otros autores en el mundo, este estudio nos permite reconocer que es necesario continuar con las estrategias encaminadas a la detección temprana de esta enfermedad a fin de otorgar un tratamiento apropiado a este grupo de niños.

Es conveniente hacer algunas consideraciones sobre algunos puntos relacionados con las variables analizadas. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes atendidos en nuestro hospital fueron del sexo femenino, como se ha reportado alrededor del mundo a pesar de las múltiples diferencias en cuanto a incidencia entre los diferentes países. No podemos realizar un cálculo de la incidencia para nuestro país debido al sesgo que existe en nuestro caso, pues en este hospital solo se atiende a población derechohabiente al seguro social del sur del país; sin embargo, sí se evidenció un incremento progresivo en el número de casos atendidos en nuestro hospital, pues este va de cuatro casos en el 2009 hasta 16 en el 2012. Por otro lado, en la revisión de expedientes no se pudo encontrar algún caso de AVB de forma sindrómica, ya que no se documentó la presencia de malformaciones congénitas asociadas en algún caso, ni a nivel cardiológico o digestivo principalmente. A pesar de los reportes en la literatura en cuanto a la clasificación anatómica de la AVB encontrada en el periodo transquirúrgico por los cirujanos, esta no se realiza en nuestros registros quirúrgicos, por lo que no se puede realizar un cálculo de la frecuencia de los diferentes tipos anatómicos existentes, aunque damos por hecho que el tipo más frecuente es el III, como lo reportado en algunas series y por la descripción macroscópica que se llega a realizar a nivel de la *porta hepatis*, la cual para nuestra desgracia, es la de peor pronóstico según la literatura mundial.

Un punto que no se pudo determinar es el posible factor etiológico o las posibles causas de esta enfermedad, que, aunque no es el objetivo de este estudio, podemos mencionar que algunos pacientes cursaron con infección por CMV, la edad materna varió ampliamente, hubo diferentes procesos infecciosos no asociados, etcétera.

En cuanto a la condición de los niños al momento de la primera valoración en este hospital, es de llamar la atención que la mayoría de ellos fueron de término y con un peso adecuado al nacimiento para la edad gestacional. Posteriormente, cuando llegaron a este hospital, la mayoría presentaba algún grado de desnutrición. También se pudo determinar la variabilidad de los datos bioquímicos con que cursaban los niños, los cuales en muchos casos se relacionaron con el antecedente de haber realizado cirugía de Kasai, que fue el factor más importante como protector para la mortalidad.

Los pacientes con AVB atendidos en este hospital ingresan a una edad avanzada para la realización de la cirugía de Kasai, ya que su mediana de edad es de 4.5 meses, por lo cual esta operación se lleva a cabo a los 75 días de vida, con lo que, de acuerdo con la literatura, su supervivencia será aproximadamente del 31.2 % a los cinco años y del 25.7 % a los 10. Los casos que tuvieron una portoenterostomía exitosa que se realizó a menor edad son los pacientes que se encuentran vivos, aunque presentan datos clínicos de cirrosis biliar e hipertensión portal, por lo cual reciben en la actualidad manejo específico para estas complicaciones. De hecho, un buen número de estos pacientes han sido egresados del hospital con su hígado nativo por presentar más de 17 años de edad pero con algún grado de cirrosis. Hay una gran diferencia con las publicaciones de otros países, como Japón, en donde la cirugía derivativa se realiza a edades más tempranas y sus índices de supervivencia son mayores.

Un punto relevante son los 10 casos que se lograron llevar a trasplante hepático. Si bien, la supervivencia fue del 30 %, en la actualidad y después de más de un año de seguimiento, estos tres casos tienen buenas condiciones clínicas en general.

Al comparar grupos con y sin Kasai en el estudio, resultaron estadísticamente significativas la edad al momento del envío, la edad de realización del diagnóstico, la puntuación del PELD score y del Child-Pugh, lo cual favorece la mayor supervivencia y el menor número de complicaciones, acorde a lo reportado en la literatura mundial. No se analizaron los niveles de bilirrubinas en un momento específico después del Kasai, por falta de uniformidad en cuanto a solicitar la medición de esta variable en todos los niños al mismo tiempo; sin embargo, sí se documentó la disminución de la misma a través del seguimiento.

También es importante reconocer que las debilidades de este trabajo se deben a la muestra sesgada por ser una institución de derechohabientes que no representa de forma confiable a la población. Además, los pacientes que se pierden durante el seguimiento ocasionan de cierto modo una pérdida de información valiosa en cuanto a su pronóstico. Por otro lado, las fortalezas de este trabajo estriban en que se realizó en un periodo de tiempo considerable, se analizaron profundamente las características de los pacientes y se recurrió a registros previos de los que se tomó toda la información necesaria. Es un trabajo que no se había realizado en esta institución y que nos ayuda a darnos una visión general de la situación actual de los pacientes con atresia de vías biliares para tomar las medidas necesarias para su diagnóstico a edades más tempranas, sobretodo en lugares alejados del Distrito Federal, en donde podemos ver que la mortalidad fue mayor

Conclusiones

Podemos afirmar que el pronóstico de los niños con AVB continúa siendo sombrío, dado que este padecimiento se diagnostica en etapas tardías, lo cual los lleva a presentar complicaciones y la muerte a una edad temprana. El factor más importante relacionado con la mortalidad es hacer la cirugía de Kasai. Todos los pacientes con AVB al llegar a nuestro hospital tienen ya algún grado de daño hepático y la mayoría se encuentra con un CHILD B y C (83 %). En el momento de la última evaluación, la mayoría de los pacientes del grupo con Kasai se encontraba en CHILD A (66 %) y el otro grupo en CHILD C (66 %).

Por lo anterior, lo que nos queda es insistir en el reconocimiento temprano de los niños con esta enfermedad, para su envío y tratamiento oportuno con el objetivo de disminuir su mortalidad y mejorar su calidad de vida.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Balistreri WF, Bezerra JA, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver Disease in Children. 3rd ed. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2007. p. 247-69.
2. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. Hepatology.1996;23(6):1682-92.
3. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recomendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004 Aug;39(2):115-28.
4. Strickland AD, Shannon K. Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia: time-space clustering. J Pediatr. 1982;100(5):749-53.
5. Yoon PW, Bresse JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. Pediatrics. 1997;99(3):376-82.
6. Ayas MF, Hillemeler AC, Olson AD. Lack of evidence for seasonal variation in extrahepatic biliary atresia during infancy. J Clin Gastroenterol. 1996;22(4):292-4.
7. Silveira TH, Salzano FM, Donaldson PT, Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1993;16(2):114-7.
8. Jurado A, Jara P, Camarena C, Hierro L, Lahoz C, Palomino P. Is extrahepatic biliary atresia an HLA-associated disease?. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997 Nov; 25(5):557-8.
9. Baumann U, Ure B. Biliary Atresia. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012 Jun;36(3):257-9.
10. Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. Surgery. 1993;113(6):662-8.
11. Ibrahim M, Miyano T, Ohi R, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K, et al . Japanese Biliary Atresia Registry, 1989 to 1994. Tohoku J Exp Med. 1997;181(1):85-95.
12. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003 Jul;37(1):4-21.
13. Moreira RK, Cabral R, Cowles RA, Lobrito SJ. Biliary atresia: a multidisciplinary approach to diagnosis and management. Arch Pathol Lab Med. 2012 Jul;136(7):746-60.
14. Guo C, Zhu J, Pu CL, Deng YH, Zhang MM. Combinatory effects of hepatic CD8+ and NK lymphocytes in bile duct injury from biliary atresia. Pediatr Res. 2012;71(6):638-44. Epub 2012 Feb 14.
15. Wildhaber BE. Screening for biliary atresia: Swiss stool color card. Hepatology. 2011 Jul;54(1):367-8.
16. Larrosa-Haro A, Caro-López AM, Coello-Ramírez P, Zavala-Ocampo J, Vázquez-Camacho G. Duodenal tube test in the diagnosis of biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 32(3):311-5.
17. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. Radiology. 2007 Sep;244(3):845-51.
18. Gilmour SM, Hershkop M, Reifen R. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. J Nucl Med. 1997;38(8):1279-82.
19. Russo P, Magee JC, Biotnott J, Bove KE, Raghunathan T, Finegold M, et al. Design and validation of biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(4):357-62.
20. Shteyer E, Wengrower D, Benuri-Silbiger I, Gozal D, Wilchanski M, Goldin E. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in neonatal cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Aug;55(2):142-5.
21. Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic porto-enterostomy and its modifications. Prog Pediatr Surg. 1974;6:5-52.
22. Ohi R. Biliary atresia. A surgical perspective. Clin Liver Dis. 2000 Nov;4(4): 779-804.
23. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K, et al. Five- and 10-years survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. J Pediatr Surg. 2003;38(7):997-1000.
24. Shen YM, Wu JF, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Liu YW, et al. A pilot study of an oral absorbable fat-soluble vitamin formulation in pediatric patients with cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012. Disponible en http://www.docguide.com/pilot-study-oral-absorbable-fat-soluble-vitamin-formulation-pediatric-patients-cholestasis
25. Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. World J Pediatr. 2008 Feb;4(1):14-9.
26. Sarkhy A, Schreiber RA, Milner RA, Barker CC. Does adjuvant steroid therapy post-Kasai portoenterostomy improve outcome of biliary atresia? Systematic review and meta-analysis. Can J Gastroenterol. 2011;25(8):440-4.
27. Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ, et al. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. Arch Surg. 1996;131(5):493-6.
28. De Vries W, de Langen ZJ, Groen H, Scheenstra R, Peeters PM, Hulscher JB, et al. Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. J Pediatr. 2012; 160: 638-44.
29. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver trasplantion: French national study from 1986 to 1996. Hepatology.1999 Sep;30(3):606-11.
30. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Reding R, Auvert B. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia?. J Pediatr. 2001;138(2):224-8.
31. Shneider BL, Brown MB, Haber B Whitington PF, Schwarz K, Squires R, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. J Pediatr. 2006;148(4):467-74.
32. Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N, et al. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. J Pediatr Surg. 2011;46(9):1689-94.
33. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K, et al. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai Operation:>20-year experience at a Children's Hospital. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48(4):443-50.
34. Rodríguez González P, Exiga González B, Flores Calderón J, Madrazo de la Garza JA. Infección por citomegalovirus como factor de mal pronóstico en pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares y derivación de Kasai antes de los 90 días de vida (no. de trabajo:188). Rev Gastroenterol Mex. 2006;71 Supl 2:104.
35. Velazco R, Castro L, Cerdan L, Chávez JA, Juárez E, Casillas J, et al. Atresia de vías biliares y factores pronósticos (No. de trabajo: 144). Rev Gastroenterol Mex. 2006;71 Supl 2:101.
36. UNOS. 1997 SR & OPTN annual report. Richmond: United Network for Organ Sharing, 1997.
37. European Liver Transplant Registry. ELTR report 1997. Villejuif: European Liver Transplant Registry, 1998.
38. De Vries W, de Langen ZJ, Aronson DC, Hulscher JB, Peeters PM, Jansen-Kalma P, et al. Mortality of biliary atresia in children not undergoing liver transplantation in the Netherlands. Pediatr Transplant. 2011 Mar;15(2):176-83.
39. Chardot C, Serinet MO. Prognosis of biliary atresia: what can be further improved?. J Pediatr. 2006;148(4):432-5.
40. McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Selection of pediatric candidates under the PELD system. Liver Transpl. 2004;10(10 Suppl 2):S23-30.
41. Alexopoulos SP, Merrill M, Kin C, Matsouka L, Dorey F, Conception W, et al. The impact of hepatic portoenterostomy on liver transplantation for the treatment of biliary atresia: early failure adversely affects outcome. Pediatr Transplant. 2012 Jun;16(4):373-8.
42. Barshes NR, Lee TC, Balkrishanan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: the U.S. experience. Liver Transpl. 2005; 11(10):1193-200.

Factores de riesgo cardiovascular en niños con síndrome nefrótico primario

Gabriela Alejandra Alegría-Torres,[a] María Alejandra Aguilar-Kitsu,[b]
María de Jesús Estrada-Loza,[c] Miguel Ángel Villasís-Keever[d]

Cardiovascular risk factors in children with primary nephrotic syndrome

Background: It has been suggested that patients with nephrotic syndrome (NS) have an increased frequency of cardiovascular risk factors. The aim of this study was to determine the frequency of cardiovascular risk factors in children with primary NS.
Methods: Cross-sectional, descriptive and prospective study. Fifty-five patients with primary NS were included. The presence of overweight/obesity, hypertension, dyslipidemias, hyperglycemia, elevated C-reactive protein and carotid intima-media thickness (IMT) was evaluated. The treatment time, the type of treatment and the number of relapses were analyzed. For statistical analysis chi-square and Spearman's rho were used.
Results: The most frequent cardiovascular risk factor was increased carotid IMT (98.1 %), followed by hypertriglyceridemia (54.4 %) and total cholesterol (40 %). Patients with corticosensitive NS had fewer risk factors compared with patients with steroid-resistant NS. There was also a positive correlation of longer time of evolution and number of relapses with the increase in the number of factors.
Conclusions: Ninety-eight % of children with primary NS had at least one cardiovascular risk factor. Certain clinical features, such as steroid-resistant NS, and the time of evolution and treatment, seem to be related to the presence of larger number of risk factors.

Keywords	Palabras clave
Carotid intima-media thickness	Grosor íntima-media carotídeo
Nephrotic syndrome	Síndrome nefrótico
Obesity	Obesidad
Hypertension	Hipertensión
Dyslipidemias	Dislipidemias

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

El síndrome nefrótico (SN) se caracteriza por la presencia de edema, proteinuria, hipoalbuminemia e hiperlipidemia.[1] En los niños, el 90 % de los casos corresponde a SN primario o idiopático, es decir, cuando el síndrome no es parte de alguna otra enfermedad causal, como lupus eritematoso sistémico, sífilis, hepatitis B, VIH entre otras.[1,2] El SN primario presenta anualmente de dos a siete nuevos casos por cada 100 000 niños menores de 18 años, con una prevalencia de 12 a 16 por cada 100 000.[1-4] Alrededor del 90 % se diagnostica entre los dos y los 10 años de edad, y es más frecuente en el varón, en una proporción de 2:1, pero esta predisposición del sexo masculino se pierde en la adolescencia.[5]

El dato cardinal del SN es la proteinuria nefrótica, definida por valores de cociente urinario proteína/creatinina > 2 mg/dL en muestras aisladas de orina, o bien por proteinuria > 40 mg/m^2/h en orina de 24 horas.[3,4] La proteinuria es relativamente selectiva para la albúmina, lo que lleva a hipoalbuminemia (albúmina < 2.5 g/dL).[5,6] Un componente del SN es la hiperlipidemia, que en la mayoría de los pacientes es temporal y desaparece con la remisión.[1-4] Sin embargo, Kisiazek *et al*. reportaron que hasta un 74 % persiste con niveles anormales de lípidos a pesar de lograr la remisión del SN.[7]

La base del tratamiento del SN idiopático son los esteroides. El esquema habitual consiste en la administración de prednisona oral 60 mg/m^2/día entre cuatro y seis semanas, seguido de 40 mg/m^2 los días alternos, con descenso paulatino en un rango que va de 2 a 5 meses. Bajo este esquema, tomando en cuenta la respuesta a corticoesteroides, el SN se clasifica en corticosensible, corticorresistente o corticodependiente.[3,4] La frecuencia del SN corticosensible es aproximadamente del 80 %, mientras que la del corticorresistente es de alrededor del 20 %.[1-3] Dentro del grupo corticosensible, de 70 a 90 % de los pacientes desarrolla una o más recaídas y hasta en el 60 % puede evolucionar con recaídas frecuentes o corticodependencia.[2-4] De no lograrse la remisión o de tratarse de un SN corticodependiente se emplean

[a]Servicio de Nefrología
[b]Jefatura del Servicio de Nefrología
[c]Servicio de Cardiología
[d]Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Miguel Ángel Villasís-Keever
Correo electrónico: miguel.villasis@imss.gob.mx
Teléfono: (55) 56 27 69 00, extensión 22501

Resumen

Introducción: se ha propuesto que los pacientes con síndrome nefrótico (SN) tienen con mayor frecuencia factores de riesgo cardiovascular. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en niños con SN primario.
Métodos: estudio transversal, descriptivo y prospectivo. Se incluyeron 55 pacientes con SN primario. Se evaluó la presencia de sobrepeso/obesidad, hipertensión, dislipidemia, hiperglicemia, elevación de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad y el incremento en el grosor intimo-medial carotídeo (GIM). Se analizó el tipo de SN, el tiempo de evolución, el tratamiento actual y el número de recaídas. Para el análisis estadístico se utilizó chi cuadrada y rho de Spearman.
Resultados: el factor de riesgo cardiovascular más frecuente fue el incremento del GIM carotídeo (98.1 %), seguido de hipertrigliceridemia (54.4 %) y de hipercolesterolemia total (40 %). Los pacientes con SN corticosensible tuvieron menor número de factores de riesgo comparados con los corticorresistentes. Además hubo una correlación positiva de mayor tiempo de evolución y número de recaídas con el incremento de factores.
Conclusiones: el 98 % de los niños con SN primario tuvieron al menos un factor de riesgo cardiovascular. Ciertas características clínicas como ser corticorresistentes y el tiempo de evolución y tratamiento parecen estar relacionadas con la presencia de un mayor número de factores de riesgo.

fármacos de segunda línea, como ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato, clorambucil.[3,4]

Por otro lado, al igual que en otras enfermedades, se ha detectado que este grupo de pacientes puede tener un riesgo cardiovascular incrementado. Así, se ha estudiado la presencia de factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la hipertensión arterial sistémica (HAS), las dislipidemias y alteraciones del metabolismo de la glucosa, que en conjunto constituyen el llamado síndrome metabólico.[8,9] Asimismo, existen reportes del comportamiento de otros factores en este grupo de pacientes, tales como la determinación de la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad, (cuyo nivel > 3 mg/L se considera como un factor de riesgo), o bien, la medición del grosor íntimo-medial (GIM) carotídeo, mediante ultrasonido en modo B.[10,11] Todos estos factores constituyen la base fisiopatogénica de las enfermedades cardiovasculares.[8,9,12,13]

En población pediátrica con SN existen algunos estudios sobre la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular. Tkaczyk *et al*. estudiaron marcadores de disfunción endotelial (trombomodulina, factor Von Willebrand y factor activador del inhibidor de plasminógeno 1) en 132 niños entre 2 y 18 años de edad en diferentes etapas de la enfermedad, y encontraron que estos biomarcardores se incrementaban durante las recaídas, y que disminuyeron en etapas posteriores, pero siempre se mantuvieron más elevados que en el grupo de niños sanos.[14] En el 2005, Pelkowska y Sancewicz concluyeron que los pacientes con SN corticodependientes y corticorresistentes tenían disfunción endotelial, tras estudiar el grado de dilatación de la arteria braquial mediada por flujo en 41 sujetos de nueve a 20.3 años de edad, a los que dividieron en dos grupos: el primero con 24 pacientes en remisión, catalogados como corticodependientes o corticorresistentes; mientras que en el segundo fueron 17 pacientes en recaída. En ambos grupos el flujo de la arteria braquial se encontraba por debajo de los valores normales (63 y 52 %, respectivamente).[15] Posteriormente, en el 2006 Ksiazek *et al*. estudiaron la incidencia de aterosclerosis en 50 niños con SN idiopático de 5.8 a 16.5 años de edad, en quienes el promedio de tiempo de evolución de la enfermedad era de 7.8 años. Se midió el GIM en la carótida común y en la arteria femoral; se encontró que en alrededor del 75 % existía incremento del GIM de la carótida.[16]

Por otro lado, también se ha identificado que la obesidad y la HAS son factores de riesgo cardiovascular, pero relacionado con el uso de esteroides.[5] Por ejemplo, Nakamura *et al*. estudiaron el índice de masa corporal (IMC) de 30 niños japoneses con SN corticosensible; reportaron una frecuencia de obesidad del 28.6 al 31 % y observaron una relación del IMC con la dosis y el tiempo de exposición al esteroide.[17] Con respecto a la HAS, se ha descrito que alrededor del 50 % de los pacientes con SN pueden cursar con HAS, la cual se puede asociar o al uso de esteroide o también a un estado de hipervolemia.[5]

La información existente sobre la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular en niños con SN primario es limitada, por lo que el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de sobrepeso/obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, elevación de proteína C reactiva de alta sensibilidad y aumento del grosor íntimo-medial carotídeo en niños con síndrome nefrótico primario.

Métodos

Estudio observacional, transversal, descriptivo y prolectivo. Se llevó a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el servicio de Nefrología Pediátrica, de septiembre del 2013 a enero del 2014. Se incluye-

ron pacientes con SN primario, de más de ocho semanas de evolución, de 1 a 16 años de edad y de ambos sexos. Se excluyeron los pacientes con depuración de creatinina < 60 mL/min/1.73m^{2}sc, pacientes con datos clínicos de proceso infeccioso o con edema. La selección de los pacientes fue de tipo no probabilístico, de casos consecutivos, conforme acudieron a valoración a la consulta de nefrología y quienes aceptaron participar en el estudio.

Antes del inicio del estudio, el proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Salud del hospital. Para la participación, a los padres del paciente se les solicitó firma de consentimiento informado, mientras que los pacientes mayores de ocho años firmaron carta de asentimiento informado.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, estado de nutrición (según el IMC se consideró como obesidad cuando se encontraron en el percentil ≥ 95 para el sexo y la edad; sobrepeso entre percentil 85 y 94), albúmina sérica, proteinuria. El SN se clasificó de acuerdo con las definiciones de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group,[3] en: corticosensible (recaídas frecuentes o infrecuentes), corticodependiente y corticorresistente. Otras de las variables fueron el tiempo de evolución del SN (tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el momento del estudio), tratamiento actual, estado clínico (remisión o activo) y el número de recaídas. En cuanto a las definiciones para la hipercolesterolemia total, hipercolesterolemia LDL, niveles bajos de HDL e hipertrigliceridemia se tomaron en cuenta las guías de la Academia Americana de Pediatría.[18] Asimismo, se consideró que había hiperglicemia si los niveles eran > 100 mg/dL, incremento en niveles de PCR de alta sensibilidad con cifras > 3 mg/L e hipertensión arterial cuando la TA fue ≥ percentil 95 para la talla y la edad.[19]

Una vez aprobado el estudio, se identificó a los pacientes con diagnóstico de SN primario que cumplían con los criterios de inclusión. A los pacientes que aceptaron se les realizó medición de peso, talla, tensión arterial por método auscultatorio (previa estandarización) y toma de muestra sanguínea en ayuno y de orina para la determinación de lípidos, glucosa, creatinina, PCR de alta sensibilidad y albúmina en sangre, así como la determinación de proteínas en orina de 24 horas. Estas pruebas se procesaron en el laboratorio central. Un solo investigador realizó la medición del GIM carotídeo a través de USG Doppler en ambas carótidas comunes con base en las recomendaciones de los consensos internacionales de radiología.[20] Se realizaron tres mediciones en cada carótida y se obtuvo un promedio de las mediciones. Se empleó un ultrasonido de alta resolución Phillips sonos 5500 y transductor > 7 mHz con optimización de ganancias; se percentiló el GIM carotídeo y a partir de los datos de Shroff *et al*.[21] se consideró incremento en el GIM cuando fue ≥ al percentil 90 para la edad. Previo a la medición de GIM carotídeo en los niños con SN se estandarizó la medición en 12 niños sanos con edad de 1 a 13 años. A todos los niños se les realizó un ecocardiograma convencional trastorácico con transductor de 5 mHz. Se consideró como hipertrofia ventricular izquierda (HVI) una masa ventricular > 110 gramos.

En relación con el análisis estadístico, el análisis descriptivo se realizó de acuerdo con la escala de medición de cada una de las variables, calculando medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables con escala cualitativa se presentan con números absolutos y porcentajes, mientras que las cuantitativas, con mediana como medida de tendencia central y, como medidas de dispersión, valores mínimo y máximo. Se realizó correlación de las variables cuantitativas con rho de Spearman, mientras que la comparación de los factores cardiovasculares con las características de los pacientes se hizo con chi cuadrada. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 55 niños con diagnóstico de SN primario, cuyas características clínicas y bioquímicas se describen en el cuadro I. Predominó el sexo masculino con un 67.3 % frente a un 32.7 % del sexo femenino, con una mediana para la edad de ocho años (rango de uno a 16 años). De los 55 casos, el tiempo de la enfermedad osciló de dos a 156 meses, con una mediana de 39 meses. De los pacientes, 14 se catalogaron como corticosensibles (24.4 %), 17 como corticodependientes (30.9 %) y 24 como corticorresistentes (43.6 %). Cuarenta y ocho pacientes se encontraban en remisión y siete pacientes activos pero sin edema; estos últimos tenían comportamiento corticorresistente. Con relación a la variedad histológica, 53 pacientes contaban para el momento del estudio con biopsia renal, de los cuales el 38.1 % tuvo variedad de cambios mínimos, 36.3 % proliferación mesangial y 21 % glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Las características bioquímicas y ecocardiográficas se describen en el cuadro II, en donde se observa que la mediana para la albúmina, proteinuria, glucosa, lípidos y PCR se encontraba dentro de valores normales.

Con relación al tratamiento actual, 30 pacientes (54.5 %) tuvieron tratamiento a base de inhibidor de calcineurina (28 con ciclosporina y dos con tacrolimus), 28 (50.9 %) recibían esteroide, 11 (20 %) ciclofosfamida, siete (12 %) se encontraron sin tratamiento

Cuadro I Características clínicas e histológicas de los pacientes con síndrome nefrótico

Características	*N* = 55	
	Mediana	Mínimo-máximo
Edad (años)	8	1-16
Sexo		
Femenino	18	32.7*
Masculino	37	67.3*
IMC (kg/m^2)	17.5	14.6-39.7
Tensión arterial sistólica (mmHg)	100	80-134
Tensión arterial diastólica (mmHg)	68	50-89
Tipo de síndrome nefrótico		
Corticosensible	14	24.45*
Recaídas infrecuentes	10	
Recaídas frecuentes	4	
Corticodependiente	17	30.90*
Corticorresistente	24	43.63*
Variedad histológica del síndrome nefrótico†		
Cambios mínimos	21	38.1*
Proliferación mesangial	20	36.3*
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	12	21*
Tiempo de enfermedad (meses)	39	2-156
Tiempo en lograr la primera remisión (semanas)	10.5	1-288
Número de recaídas	3.5	0-15
Estado clínico		
Remisión	48	87.2*
Activo	7	12.7*

*Valores expresados como frecuencias absolutas y porcentajes
†Cinco pacientes no tuvieron estudio

farmacológico, dos (3.6 %) mofetil micofenolato y otros dos (3.6 %) enalapril como antiproteinúrico. De los 28 casos que recibían esteroides, el 89 % tomaba algún otro inmunosupresor.

Medición del GIM carotídeo y valoraciones ecocardiográficas

A los 55 pacientes se les midió el GIM carotídeo y se les realizó una valoración ecocardiográfica; después de hacer esta encontramos que el 98 % se encontraba con un GIM por arriba del percentil 97 para la edad, con una mediana de 1.2 mm (mínimo de 0.3 mm y máximo de 3 mm), y aunque no fue estadísticamente significativa ($p = 0.15$), se observó una mediana de 1.0 mm en los corticosensibles frente a 1.2 mm en los corticorresistentes. El único caso en el que el GIM carotídeo se encontró dentro de valores de referencia normales fue el de un paciente con menos de seis meses de evolución del SN, clasificado como corticosensible y sin otros factores de riesgo cardiovascular. Además se evidenció que 14 (25.4 %) de los 55 pacientes tenían una masa ventricular mayor a 110 g (con una variación en los 55 niños de 28 a 191 gramos), lo que se traduce como hipertrofia ventricular izquierda.

Factores de riesgo cardiovascular

Se documentó que el 98.1% de los casos tenía un GIM carotídeo mayor al percentil 97 para la edad,

Cuadro II Características bioquímicas y GIM carotídeo de 55 niños con síndrome nefrótico primario

Características	Mediana	Mínimo-máximo
Albúmina (g/dL)	4.4	1.6-5.2
Proteinuria (mg/m^2/h)	3.2	0.13-295.7
Glucosa (mg/dL)	83.3	63.1-118
Colesterol total (mg/dL)	171.2	99-574.6
Colesterol HDL (mg/dL)	51.8	20.92-127.73
Colesterol LDL (mg/dL)	83.9	43.60-426.35
Triglicéridos (mg/dL)	108	39-414
GIM carotídeo (mm)	1.2	0.3-3
PCR (mg/L)	0.63	0-15.98

GIM carotídeo = grosor intimo-medial carotídeo; colesterol HDL = lipoproteína de alta densidad; colesterol LDL = lipoproteína de baja densidad; PCR = proteína C reactiva

54.5 % hipertrigliceridemia, 40 % hipercolesterolemia total, 29 % colesterol LDL elevado, 23.6 % obesidad, 40 % en conjunto sobrepeso/obesidad, 16.3 % PCR mayor a 3 mg/L, 12.7 % HAS y 5.4 % HDL bajo (cuadro III).

Como se muestra en la figura 1, en los 54 pacientes en los que se detectó algún factor de riesgo (desde uno hasta seis factores), lo más frecuente fueron dos factores (30 %) seguido de tres factores (20 %). La combinación más frecuente de estos factores fue el incremento del GIM carotídeo más la hipertrigliceridemia (47 %).

Al realizar la comparación de la población dividiéndolos según la respuesta a esteroide (cuadro IV), observamos que los pacientes corticosensibles tuvieron menor frecuencia de obesidad, HAS, hipercolesterolemia total, HDL bajo e hipertrigliceridemia. Sin embargo, solamente la hipertrigliceridemia tuvo significación estadística.

Además se observó que en los pacientes corticosensibles hubo menor número de factores de riesgo cardiovascular, ya que el 70 % tenía dos o menos factores de riesgo a diferencia de los corticorresistentes, de los que el 62.4 % de los casos tenían tres o más, aunque no fue estadísticamente significativo.

Tomando en cuenta si los pacientes se encontraban en remisión o no, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia total y el colesterol LDL fueron más frecuentes en los activos, pero solo la hipertrigliceridemia y el colesterol LDL tuvieron significación estadística.

También se encontró que aunque no existe relación entre el GIM carotídeo y el tiempo de evolución del SN (rho = 0.021, p = 0.87), sí lo hay entre el tiempo de evolución y el IMC (rho = 0.37, p = 0.005), la TAD (rho = 0.30, p = 0.02), la masa ventricular (rho = 0.33, p = 0.13) y la PCR (rho = 0.23, p = 0.08) (figura 2). También observamos una tendencia de que a mayor número de recaídas hay mayor número de factores de riesgo cardiovascular (rho = 0.27, p = 0.05).

Discusión

En este estudio hemos explorado la frecuencia de algunos factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales, como obesidad, HAS, dislipidemia, PCR de alta sensibilidad y se ha buscado la presencia de aterosclerosis subclínica a través de la determinación del GIM carotídeo en pacientes con SN primario de edad pediátrica y en población mexicana, la cual hasta el momento no se había estudiado.

Los pacientes con SN primario reciben terapia con esteroide durante un tiempo que oscila entre 4 y 28 semanas,[5] lo que puede favorecer el incremento en el IMC y por lo tanto la presencia de obesidad. En el 2010 Nakamura *et al.* estudiaron de manera retrospectiva a 30 niños japoneses con SN primario con la finalidad de evaluar los cambios en el IMC después de terminada la terapia con esteroide, para lo que dividieron a su población en aquellos que se mantuvieron obesos (grupo 1) y aquellos que disminuyeron de

Cuadro III Factores de riesgo cardiovascular en niños con síndrome nefrótico primario

Factores de riesgo	*N = 55*	
	n	%
GIM carotídeo > percentil 97	54	98.1
Hipertrigliceridemia	30	54.5
Hipercolesterolemia total	22	40
Colesterol LDL elevado	16	29.0
Obesidad	13	23.6
PCR > 3 mg/L	9	16.3
Hipertensión arterial	7	12.7
Colesterol HDL bajo	3	5.4

GIM carotídeo = grosor intimo-medial carotídeo; colesterol LDL elevado = lipoproteína de alta densidad elevada; PCR = proteína C reactiva; colesterol HDL = lipoproteína de alta densidad baja

peso (grupo 2); después de un seguimiento de 19 y 17 meses, respectivamente, estos autores encontraron una frecuencia de obesidad de 28.6 % para el grupo 1 y del 31 % para el grupo 2; concluyeron que el grupo con mayor retención de peso tuvo mayor dosis y tiempo de exposición al esteroide.[17] En nuestro estudio pudimos documentar una frecuencia de obesidad del 23 % y que existe correlación entre el IMC y el tiempo de evolución de la enfermedad, datos concordantes con la literatura referida.

La HAS también es una de las complicaciones de los pacientes con SN. Está presente entre el 13 y el 51 % de los casos, y se puede asociar a la hipervolemia y a los efectos adversos del esteroide y a la ciclosporina;[5] sin embargo, se espera que las cifras tensionales mejoren al lograr la remisión. En nuestro estudio la frecuencia de HAS fue del 12.7 %. Dicha frecuencia es similar a lo que reportaron Candan *et al.* en el 2014, quienes estudiaron a 37 niños de 7.9 a 18.8 años de edad con SN primario corticorresistente y los compararon con un grupo control de 22 niños sanos; incluyeron niños tanto en remisión como en recaída pero con una TFG > 90 mL/min/1.73m^{2}sc. Su objetivo principal fue la búsqueda de enfermedad cardiovascular subclínica a través de la determinación de la masa ventricular izquierda, el incremento en el GIM y la velocidad de presión de pulso, así como la monitorización de forma ambulatoria durante 24 horas de la TA. Además obtuvieron el promedio durante el último año de la proteinuria, de la concentración sérica de colesterol total, LDL, triglicéridos, y albúmina, midieron PCR de alta sensibilidad, ferritina y fibrinógeno, calcularon la dosis acumulada de esteroide y de ciclosporina. Este grupo encontró una frecuencia de HAS del 14 %; sin embargo, los investigadores midieron la TA a través de la monitorización cada media hora durante el día y cada hora durante la noche por 24 horas, y a diferencia de nuestra población de estudio, la

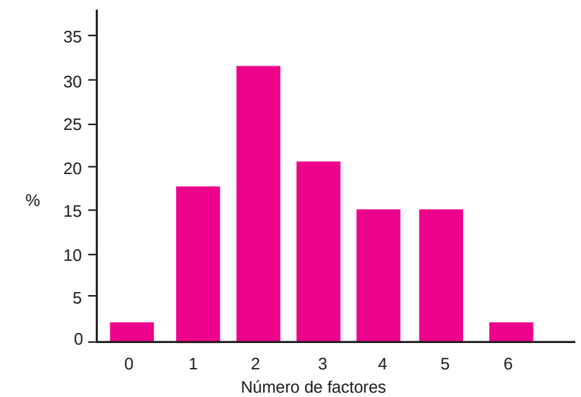


Figura 1 Número de factores de riesgo cardiovascular en niños con síndrome nefrótico primario

Cuadro IV Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular según la respuesta a esteroide

Factores de riesgo	Corticosensible *n* = 14		Corticodependiente *n* = 17		Corticorresistente *n* = 24		*p**
	n	%	*n*	%	*n*	%	
Colesterol HDL bajo	0	0	1	5.8	2	8.3	0.54
Colesterol LDL elevado	4	28.5	5	29.4	7	29.1	0.99
GIM carotídeo> p97	13	92.8	17	100	24	100	0.15
Hipercolesterolemia total	4	28.5	6	35.2	12	50	0.83
Hipertensión arterial	1	7.1	2	11.7	4	16.6	0.69
Hipertrigliceridemia	4	28.5	9	52.9	17	70.8	0.041
Obesidad	2	14.2	5	29.4	6	25	0.86
PCR > 3 mg/L	1	7.1	5	29.4	3	12.5	0.61
Número de factores de riesgo							
0-2	10	71.4	8	47.0	9	37.4	0.38
3-4	3	21.4	6	35.3	10	41.6	
5-6	1	7.6	3	17.6	5	20.8	

* Se empleó chi cuadrada

mayoría de sus casos se encontraban con manejo a base de IECA o ARA II. Un hallazgo que destaca de este estudio es que la hipertensión arterial fue predominantemente nocturna y que existió una alta prevalencia en la ausencia del descenso esperado de la TA durante el sueño.[22] En nuestro estudio, si bien no encontramos una frecuencia tan elevada de HAS, nuestros pacientes no estaban en una fase edematosa; sin embargo, la determinación de la TA se hizo en un solo momento.

Por otro lado aunque no fue parte de nuestros objetivos la medición de la masa ventricular izquierda, sí se realizó a todos los niños como parte de la valoración ecocardiográfica, y documentamos una frecuencia de HVI del 30 %. Este hallazgo es similar a lo reportado recientemente por Hooman *et al.* en el 2013. Este último grupo estudió el GIM carotídeo y la masa ventricular izquierda en 51 niños con SN primario, quienes tenían por lo menos un año de evolución de la enfermedad, una TFG mayor a 20 mL/min/1.73m^{2}sc. En el estudio incluyeron a niños corticosensibles, corticodependientes y cortirresistentes (y excluyeron a niños con edema) y los compararon con un grupo de 75 niños sanos; encontraron que el 41.7 % de los niños con SN tenían HVI, (valor de $p < 0{,}001$), y que había correlación entre la HVI y la rigidez carotídea ($p = 0.005$), la proteinuria ($p = < 0.001$) y la HAS ($p = 0.019$). El análisis multivariado reveló que el índice de masa ventricular fue afectado principalmente por la HAS ($p = 0.004$). Además sugieren que los cambios en los parámetros de carótida ocurren tempranamente antes de que la HVI aparezca.[23] En nuestro estudio de los 14 pacientes con HVI ninguno se encontró hipertenso al momento del estudio; sin embargo, esta hipertrofia pudiera explicarse por un estado de hipertensión en algún momento de su enfermedad; por otro lado, no podemos decir que la HAS sea la única causa por la que un paciente con SN pueda tener HVI, ya que esta también puede ser explicada por microtrombosis pulmonar subclínica, por la dislipidemia y por la obesidad. Estas dos últimas condiciones sí se encontraron en nuestros pacientes, ya que de los 14 casos con HVI, el 43 % tenía obesidad, 57 % sobrepeso, 50 % tenía hipertrigliceridemia y el 43 % hipercolesterolemia total.

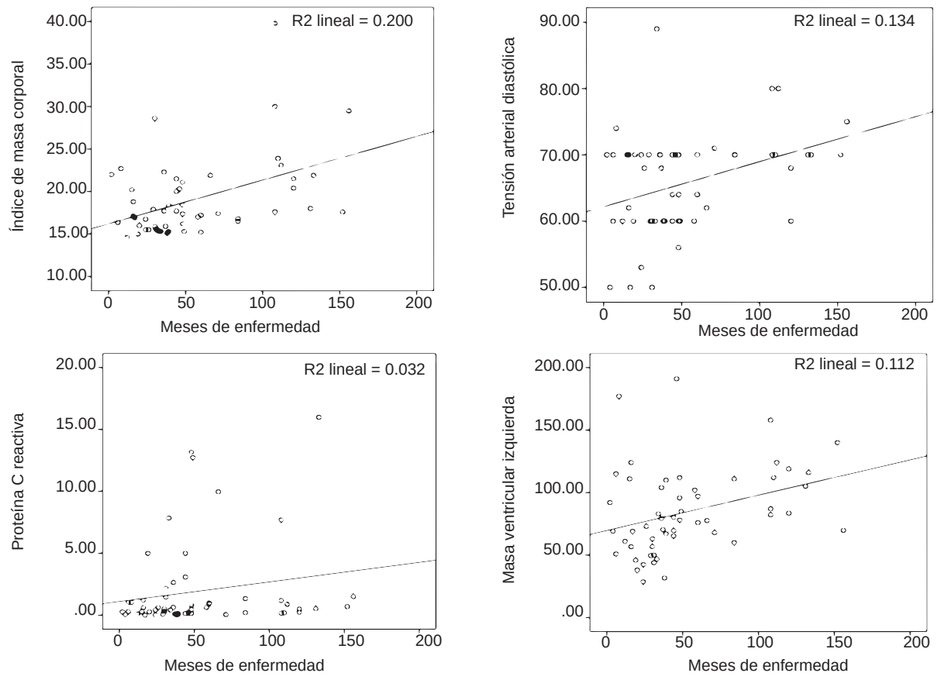


Figura 2 Correlación entre factores de riesgo cardiovascular y el tiempo de evolución del SN primario

La dislipidemia es una condición esperada en niños con SN y es la anormalidad lipídica más común gracias a la concentración elevada de colesterol total y de colesterol LDL. Dichas anormalidades se relacionan con la hipoalbuminemia, la cual condiciona la reducción de la presión oncótica plasmática y, a su vez, el incremento en la síntesis hepática de lipoproteínas de baja densidad (LDL), el incremento de la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA-reductasa (HMGCoAr), el aumento de la viscosidad sanguínea y la depuración exagerada de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la lecitin-colesterol acetiltransferasa (LCAT).[1,2,4,12] Sin embargo, se espera que se resuelva al lograrse la remisión.[1-5]

Kziazek *et al*. publicaron en el 2009 un estudio realizado a 50 pacientes con SN primario en remisión, en el que buscaban la correlación entre la persistencia de anormalidades lipídicas durante la remisión del SN y el polimorfismo genético de las proteínas involucradas en el metabolismo de las lipoproteínas, en el que incluyeron un total de 50 niños con SN primario, de los cuales 12 eran corticorresistentes y 38 corticodependientes, con un tiempo de enfermedad de 2.6 a 13.8 años. En 46 casos el perfil lipídico se evaluó tras ocho semanas de remisión y en cuatro durante la remisión parcial. La frecuencia de la dislipidemia fue del 74 %.[7] En el mismo estudio de Candan *et al.,* estos autores evaluaron la presencia de dislipidemia y reportaron que el 54 % tenía hipercolesterolemia total > 200 mg/dL, 11 % tenía HDL < 35 mg/dL y 43 % LDL > 130 mg/dL, aunque hay que hacer mención que el 37 % de la población estudiada se encontraba con hipoalbuminemia y proteinuria.[22] En nuestra población de estudio la anormalidad lipídica más frecuente fue la hipertrigliceridemia con un 54.4 %, seguida de la hipercolesterolemia total en un 40 % y en tercer lugar el LDL elevado en un 29 %.

En el 2008 Tkaczy *et al*. reportaron que la mayoría de los niños con SN idiopático tenían concentraciones elevadas de marcadores de lesión endotelial. Dichas conclusiones fueron obtenidas al estudiar a 132 niños con SN entre 2 y 18 años de edad, a los que dividieron en cuatro grupos: un grupo en la fase aguda de la enfermedad, con proteinuria en rango nefrótico; otro grupo durante la remisión pero aún con manejo esteroideo; otro en remisión libre de esteroides entre cinco y diez meses, y un cuarto grupo en remisión y libre de esteroides por más de dos años. A todos les hicieron la medición sérica de trombomodulina, inhibidor de plasminógeno activado y actividad del factor de von Willebrand, todos ellos propuestos como marcadores de lesión endotelial. Estas mediciones las compararon con un grupo control de 41 niños sanos y encontraron que los tres marcadores estudiados estabán elevados, independientemente del momento de la enfermedad, aunque esta elevación fue más pronunciada tempranamente en las recaídas; sin embargo, tanto la trombomodulina como el inhibidor de plasminógeno activado disminuyen conforme se logra la remisión y con el paso del tiempo, pero nunca llegan a valores normales, a diferencia del factor de von Willlebrand que todo el tiempo permanece elevado. Esta condición podría acelerar el proceso de aterogénesis en los pacientes con SN.[14]

Otros de los marcadores bioquímicos propuestos para la detección de lesión endotelial y aterosclerosis subclínica es la determinación de la PCR de alta sensiblidad. Actualmente su elevación se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido la utilidad de la medición de la PCR en niños obesos o hipercolesterolémicos, y se ha relacionado la concentración de PCR > 3 mg/L con cifras de TA sistólica mayores en niños y adolescentes.[24] Además se ha propuesto que en niños con sobrepeso u obesidad los niveles elevados de PCR se asocian a incremento en el GIM. Sin embargo, los resultados no son consistentes; en Chile, Acevedo *et al.*, en 112 niños sanos, con edad promedio de 11.3 años, midieron PCR ultrasensible, dilatación de la arteria braquial y el GIM carotídeo mediante ultrasonido, y reportaron una correlación significativa entre los niveles de PCR y el grado de adiposidad, pero no con parámetros de aterosclerosis subclínica.[25]

En niños con SN primario Hooman *et al.* (en el estudio citado con anterioridad) no encontraron correlación entre la PCR y los datos de enfermedad cardiovascular, con una media de la concentración sérica de PCR de alta sensibilidad de 0.4 mg/L.[23] En nuestro estudio también se determinó la concentración sérica de PCR de alta sensibilidad como un factor de riesgo cardiovascular, y encontramos que un 16 % de la población tenía niveles mayores a 3 mg/L, con una mediana de 0.63 mg/L, frecuencia que pudiéramos pensar se encontraría más elevada tomando en cuenta la proporción con que se encontró la presencia de obesidad, dislipidemia e incremento en el GIM carotídeo; sin embargo, cabe hacer mención que de los nueve pacientes con PCR elevada, dos tenían obesidad y dos hipercolesterolemia total.

Se considera que el SN idiopático en la población adulta puede ser un factor de riesgo importante para la aterosclerosis acelerada; sin embargo, el rol de este síndrome en el desarrollo de aterosclerosis en niños no es claro: se piensa que los periodos de anormalidades lipídica y la exposición a esteroide, así como el tiempo de evolución de la enfermedad podrían incrementar el riesgo de aterosclerosis prematura.[22]

Existen pocos estudios diseñados para conocer la morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares en adultos que padecieron SN primario. Al respecto Lechner *et al.*, en el 2004, después de estudiar una cohorte de 40 de 62 pacientes con edad entre 25 y 53 años de edad, con antecedente de SN corticosensible/corticodependiente durante la infancia, con el objetivo de conocer la frecuencia de eventos cardiovasculares (EVC), encontraron una frecuencia de ECV similar a la población general con la misma edad (8 %), los casos que presentaron infarto agudo al miocardio (tres) tenían otros factores de riesgo como DM2, HAS, dislipidemia y uno de ellos además consumo de cocaína, y no hubo muertes por alguna causa atribuida a ECV.[26]

Por otro lado, además de la exposición a esteroides y la dislipidemia, los pacientes con SN tienen con frecuencia factores de riesgo adicionales como HAS, obesidad, inflamación, largo tiempo con uso de inmunosupresores como ciclosporina A; Candan *et al.* encontraron en su estudio del 2014 que los niños con SN primario tenían valores significativamente más altos del GIM carotídeo, de la velocidad de presión de pulso aórtico y en la masa ventricular, comparados con el grupo control ($p < 0.001$ para todos). La media de GIM carotídeo fue de 0.44 ± 0.22 mm frente a 0.30 ± 0.03 mm en el grupo control, $p = 0.001$; ocho pacientes (22 %) tenían un incremento en el GIM. Además encontraron correlación solamente entre el incremento del GIM y la presencia de proteinuria elevada después de un análisis de regresión multivariada (R2 = 0.141, beta = 0.375, $p = 0.022$). Un dato importante a resaltar en este estudio es que el 50 % de los casos se encontraban con IECA/ARA II y un 31 % con estatinas, lo que puede tener impacto sobre sus resultados al ser fármacos a los que se les ha asociado con un efecto potencialmente protector de aterosclerosis.[22]

Hooman *et al.*, en su publicación del 2013, reportaron que la media del GIM carotídeo en niños con SN fue de 0.42 mm (+ 0.14), mientras que en los controles fue de 0.37(+ 0.08). El factor que influyó sobre el incremento en el GIM fue la duración de la enfermedad ($p < 0.05$) y no encontraron diferencias significativas entre los corticosensibles, corticodependientes ni corticorresistentes en este estudio. Al igual que en el de Candan *et al.,* la mayoría de los niños con SN tenían manejo con IECA o ARA II y el 47 % de estatinas.[23] En nuestro estudio hemos encontrado que el 98.1 % de la población tiene un incremento en el GIM carotídeo, con una mediana muy por arriba de los valores considerados como normales en la población pediátrica, e incluso con los valores obtenidos en los casos de niños sanos con los que se estandarizó la medición del GIM en este estudio. Asimismo no encontramos correlación entre el GIM y la respuesta al esteriode, pero tampoco con el tiempo de evolución como lo encontró Hooman; una diferencia en nuestra población con respecto a los pacientes estudiados por Candan *et al.* y Hooman *et al.* es que solo el 3.6 % de nuestros casos se encontraban con IECA y ningún paciente tenía manejo con estatinas.

Una limitación de este estudio, que se debe tomar en consideración para la interpretación de los resultados, es, por un lado, el tamaño de la muestra, que pudo afectar el análisis estadístico. Otra limitante es que se trata de un estudio transversal que no fue diseñado para determinar cuáles factores están involucrados en la causalidad; además, tiene variables de confusión no exploradas, como los antecedentes familiares de hipercolesterolemia, antecedentes familiares de HAS, las dosis de inmunosupresores, la dosis acumulada del esteroide, los hábitos dietéticos, el manejo y el estado clínico y bioquímico previo a su seguimiento en esta unidad. Por otro lado, los resultados obtenidos no se pueden generalizar a todos los casos de SN, ya que nuestra población de estudio tiene como característica en la mayoría de los casos que fue referida para su atención a esta unidad por falta de respuesta al manejo con esteroide después de un tiempo de tratamiento en sus hospitales generales. Sin embargo, las fortalezas de este estudio residen en que se incluyeron pacientes con diferente comportamiento clínico y bioquímico, se incluyeron casos con un largo periodo de la enfermedad y una sola persona realizó la valoración del GIM carotídeo y de la ecocardiografía.

Conclusión

En este estudio ~ 98 % de los niños con SN primario tiene por lo menos un factor de riesgo cardiovascular debido al incremento en el GIM carotídeo, 50 % tiene dos o tres factores de riesgo cardiovascular, cuya combinación más frecuente es el incremento en el GIM carotídeo y la dislipidemia. El segundo y el tercer factor de riesgo más frecuentes fueron la dislipidemia (55 %) y el sobrepeso/obesidad (40 %), respectivamente. Ciertas características clínicas, como ser corticorresistentes y el número de recaídas, parecen estar relacionadas con la presencia de un mayor número de factores de riesgo cardiovascular.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Santos F. Síndrome nefrótico. Na Pediatr Contin. 2004;2:223-9.
2. Academia Mexicana de Pediatría, Comité de Expertos en Nefrología. Síndrome nefrótico en niños. Bol Med Hosp Infant Mex. 2000;57:522-36.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO ClinicalPracticeGuidelineforGlomerulonephritis. Kidney inter. Suppl. 2012;2:139-274.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía práctica clínica diagnóstico y tratamiento del síndrome nefrótico primário en niños. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013.
5. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagari S, Smoyer W, Mahan J, et al. Management of childhood honest nephrotic syndrome. Pediatrics. 2009;124:747-57.
6. Gordillo R, Spitzer A. The nephrotic syndrome. Pediatr. Rev. 2009;30:94-105.
7. Ksiazek J, Ciechanowicz A, Wierzbicka A. Is dyslipidemia sustained during remission of nephritic syndrome genetically determined?. Pol Arch Med Wewn. 2009;119(1-2):11-6.
8. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high risk pediatric patients. Circulation. 2006;114:2710-38.
9. Morrison K, Aronson L, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adults cardiovascular disease 25 years later: the Princeton lipid research clinics follow study. Pediatrics. 2007;120(2):340-5.
10. Rifai N, Ridker P. High sensitivity C reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. Clin Chem. 2001;47(3):403-11.
11. Macini J, Dahlöf B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular disease, structural markers. Circulation. 2004;109(25):22-30.
12. Lacquaniti A, Bolignano D, Donato V, Bono C, Fazio MR, Buemi M. Alterations of lipid metabolism in chronic nephropathies: mechanisms, diagnosis and treatment. Kidney Blood Press Res. 2010;33:100-10.
13. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGil HC Jr. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. Pediatrics. 2006;118(4):1447-55.
14. Tkaczyk M, Czupryniak A, Owczarek D, Lukamowics J, Nowicki M. Markers of endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome. Am J Nephrol. 2008;28(2):197-201.
15. Pelkowska A, Sancewicz-Pach K. Determination of endothelial function in children with nephrotic syndrome in various states of disease. Wiad Lek. 2005;58(1):35-8.
16. Ksiazek J, Niemirska A, Lipka M, Grenda R. Evaluation of arterial intima-media thickness (IMT) in children with idiopathic nephrotic syndrome. Przegl Lek. 2006; 63 (3):205-7.
17. Nakamura A, Niimi R, Kurosaki K, Yanagawa Y. Factors influencing cardiovascular risk following termination of glucocorticoid therapy for nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol. 2010;14(5):457-62.
18. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics. 2008;122(1):198-208.
19. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the Diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114:555-76.
20. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium, 13th and 15th European stroke conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis. 2007(1);23:75-80.
21. Shroff R, Dégi A, Kerti A, Kis E, Csepreká1 O, Tory K, et al. Cardiovascular risk assessment in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2013;28(6):875-84.
22. Candan C, Canpolat N, Gökalp S, Yildiz N, Turhan P, Tasdemir M, et al. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2014;29(1):95-102.
23. Hooman N, Isa-Tafreshi R, Otukesh H, Mostafavi SH, Hallaji F. Carotid artery function in children with idiopathic nephrotic syndrome. Nefrologia. 2013;33(5):650-6.
24. Lande MB, Pearson TA, Vermilion RP, Auinger P, Fernandez ID. Elevated blood pressure, race/ethnicity, and C-reactive protein levels in children and adolescents. Pediatrics. 2008;122(6):1252-7.
25. Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bambs C, Berríos X, Guzmán B et al. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. Rev Esp Cardiol. 2007;60:1051-8.
26. Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S, Kennedy TL, Siegel NJ. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2004;19(7):744-8.

La hemoglobina glucosilada A1c como prueba diagnóstica para diabetes mellitus en adolescentes con sobrepeso u obesidad

Aleida Rivera-Hernández,[a] Jessie Nallely Zurita-Cruz,[a]
Eulalia Garrido-Magaña,[a] Gigliola Margaretta Fiorentini-Fayad,[a]
Elisa Nishimura-Meguro[a]

Glycosylated hemoglobin A1c as a diagnostic test for diabetes mellitus in adolescents with overweight and obesity

Background: In 2009 it was introduced a new diagnostic criteria based on hemoglobin A1c (HbA1c) ≥ 6.5 % in the adult population; some studies suggest that the cutoff may be smaller in pediatric population. The objective was to determine the utility of HbA1c ≥ 6.5 % as a diagnostic test for DM in Mexican adolescents with overweight or obesity.
Methods: Full somatometry was performed. Also, Tanner stage, blood pressure, blood glucose, glucose tolerance curve (GTC) and HbA1c were analyzed. Specificity, sensitivity, positive and negative predictive values and ROC curve were calculated for the diagnosis of DM with HbA1c.
Results: 109 adolescents between 10 and 16 years referred for obesity or overweight plus comorbidities were studied; 58 % were females, the age was of 13 ± 1.74 years, the BMI percentile 95.3, and the HbA1c 5.73 ± 0.9 %. It was made a diagnosis of DM in 9 cases (8.3 %), prediabetes in 8 (7.3 %) and normal glucose tolerance in 92 (84.4 %). The HbA1c mean was 5.6 ± 0.04, 5.7 ± 0.4, and 5.6 ± 0.73 %, respectively. HbA1c ≥ 6.5 % had a sensitivity of 12.5 %, a specificity of 89.8 %, a PPV of 10.65 and a NPV of 14.28. The best cutoff point for diagnosing DM through ROC curve was 5.45 %, with a sensitivity of 62.5 %, a specificity of 57.1 %, PPV 2.53 and NPV 33.3.
Conclusions: The level of HbA1c ≥ 6.5 % had low sensitivity and specificity for the diagnosis of DM. A lower cutoff point is insufficient to use HbA1c as a diagnostic criterion. These results are consistent with the ones of other journals.

Keywords	Palabras clave
Glycosylated hemoglobin A	Hemoglobina A glucosilada
Child	Niño
Adolescent	Adolescente

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

La incidencia y la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha incrementado rápidamente en todo el mundo, en particular en los niños y adolescentes. Este incremento se ha atribuido en parte al aumento de sobrepeso y obesidad en esta población, tanto en Estados Unidos como en todas partes del mundo.[1,2,3]

En el 2006, de acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), uno de cada tres hombres o mujeres adolescentes tenía sobrepeso u obesidad, lo que representó alrededor de 5 757 400 adolescentes en el país.[4] La aparición temprana de DM2 implica el desarrollo prematuro de complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares. Estas últimas conllevan a una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica.[5,6]

La DM2 es usualmente asintomática y los factores de riesgo para desarrollarla incluyen sobrepeso u obesidad y la carga genética. Otros datos que potencian este riesgo por medio del incremento de la resistencia a la insulina son la obesidad central, la hipertensión arterial sistémica, las dislipidemias, el síndrome de ovario poliquístico y la pubertad. La Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) recomienda el escrutinio para diagnóstico de DM2 con glucosa plasmática en ayuno para los niños con índice de masa corporal (IMC) ≥ percentil 85 y quienes además tengan dos factores adicionales de riesgo, por ejemplo: historia familiar de DM en primer o segundo grado, pertenecer a una etnia de alto riesgo (indios americanos, afroamericanos, hispanos y asiáticos), datos de resistencia a la insulina o condiciones asociadas.[1,7]

El diagnóstico de DM se estableció con criterios basados en los niveles de glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL en dos ocasiones, glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL en cualquier hora en presencia de síntomas y si se realizaba una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) y a las dos horas se determinaba una glucosa venosa ≥ 200 mg/dL, se confirmaba entonces este diagnóstico. En el 2009, un comité internacional de expertos, que incluyó representantes de la ADA, de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), recomendaron el uso de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para el diagnóstico de DM con un

[a]Servicio de Endocrinología

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Aleida de Jesús Rivera-Hernández
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22292
Correo electrónico: riha0306@hotmail.com

Resumen

Introducción: en 2009 se introdujo un criterio diagnóstico para la diabetes mellitus 2 (DM2) en población adulta, basado en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) ≥ 6.5 %; el punto de corte en población pediátrica podría ser menor. Se buscó determinar la utilidad de este criterio en adolescentes mexicanos con sobrepeso u obesidad.
Métodos: se hizo somatometría completa, revisión del estadio de Tanner y presión arterial, glucemia, curva de tolerancia a la glucosa (CTOG) y HbA1c. Se calculó especificidad, sensibilidad, valores predictivos positivos y negativos y curva ROC para el diagnóstico de DM con HbA1c.
Resultados: se estudiaron 109 pacientes entre 10 y 16 años referidos por obesidad o sobrepeso más comorbilidades, 58 % mujeres, edad 13 ± 1.74 años, IMC percentil 95.3 y HbA1c 5.73 ± 0.9 %. Se estableció el diagnóstico de DM en 9 casos (8.3 %), prediabetes en 8 (7.3 %) y tolerancia normal a la glucosa en 92 (84.4 %), el promedio de HbA1c fue de 5.6 ± 0.04, 5.7 ± 0.4 y 5.6 ± 0.73 %, respectivamente. La HbA1c ≥ 6.5 % tuvo una sensibilidad de 12.5 %, especificidad de 89.8 %, VPP 10.65 y VPN 14.28. El mejor punto de corte para diagnosticar DM por curva ROC de HbA1c fue de 5.45 %, con sensibilidad de 62.5 % y especificidad de 57.1 %, VPP 2.53 y VPN 33.3.
Conclusiones: el nivel de HbA1c ≥ 6.5% tuvo baja sensibilidad y especificidad para diagnosticar DM. Un punto de corte menor es insuficiente para utilizar la HbA1c como criterio diagnóstico.

punto de corte ≥ 6.5 %. La ADA adoptó este criterio a partir del 2010,[8] pero todavía se considera la CTOG como el estándar de oro para el diagnóstico de DM.[9,10]

La HbA1c ofrece ventajas en el diagnóstico de la DM2 debido a que no requiere ayuno, refleja el promedio de glucosa de 3 a 4 meses, tiene menor variabilidad intraindividual y puede predecir las complicaciones relacionadas con la DM.[11,12,13] Sus desventajas se deben a la variabilidad observada en diferentes grupos étnicos, etarios, de género y a procesos patológicos que producen anemias y hemoglobinopatías.[8,11,14-18]

Múltiples estudios en diferentes grupos alrededor del mundo han sugerido que el punto de corte de la HbA1c ≥ 6.5 % para el diagnóstico de DM podría encontrarse entre 5.6 y 7.0 %. Específicamente en población pediátrica, Lee *et al*.[19] incluyeron 1156 adolescentes entre 12 y 18 años con sobrepeso y 6751 adultos entre 19 y 79 años de diferentes grupos étnicos (dentro del grupo había población méxico-americana) y concluyó que el punto de corte de HbA1c recomendado de 6.5 % no fue un buen predictor de DM en adolescentes al compararlo con adultos, aunque se debe mencionar que a estos pacientes no se les realizó CTOG, solo la glucosa venosa en ayuno. En cuanto al diagnóstico de prediabetes en adolescentes, un valor de HbA1c de 6.0 % tuvo una sensibilidad de 0.0 % y una especificidad 99.6 %, un valor predictivo positivo (VPP) 0 % y un valor predictivo negativo (VPN) de 92.5 %, mientras que en adultos los valores fueron de 13.2, 93, 25.4 y 85.5 %, respectivamente.

Existen otros dos estudios importantes realizados en población pediátrica. Nowika *et al*. determinaron por CTOG y HbA1c en 1156 adolescentes obesos, incluido un 29 % de origen hispano, una baja sensibilidad y especificidad utilizando un punto de corte de 6.5 % para esta población y variaciones según el grupo étnico, con valores más altos en afroamericanos, más bajos en los caucásicos y niveles intermedios para hispanos (5.38 % ± 0.38). Los autores sugieren un punto de corte de HbA1c de 5.8u %, general para esta población, ya que su especificidad fue de 87.6 % y su sensibilidad del 67.7 % en conjunto.[14] Eldeirawi *et al*.[15] aplicaron su estudio a 4928 niños, 34.4 % de ellos méxico-americanos, y sugieren que el valor de HbA1c se correlacionó positivamente con la edad y el IMC, aunque el valor de corte de HbA1c encontrado fue más alto en el grupo de los caucásicos (5.17 %) y similar al de los afroamericanos (5.03 %), comparado con los méxico-americanos (4.97 %).

Por lo tanto se puede concluir con los estudios mencionados que el punto de corte de HbA1 ≥ 6.5 %, recomendado a nivel internacional para el diagnóstico de DM, muestra una sensibilidad/especificidad diferente en distintos grupos etarios, étnicos e incluso por género. En los hispanos se ha sugerido que el punto de corte de la HbA1c podría ser menor al recomendado.

Esto ha llevado a sugerir que hasta que no se establezca un punto de corte más específico para ciertos grupos, la determinación de HbA1c como estudio inicial es una herramienta adicional, pero no suficiente para omitir la determinación de glucemia venosa en ayuno o CTOG[20] en el proceso diagnóstico de DM en esta población.

Gracias a esto y a la escasa información que existe en nuestra población decidimos realizar este estudio, cuyo objetivo es determinar la utilidad de la hemoglobina glucosilada ≥ 6.5 % como prueba diagnóstica de diabetes mellitus en adolescentes mexicanos con sobrepeso u obesidad al compararla con la curva de tolerancia oral a la glucosa.

Métodos

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que pertenece al

Instituto Mexicano del Seguro Social. Se trató de una prueba diagnóstica cuya población de estudio fueron pacientes de 10 a 16 años de edad con diagnóstico de sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 85 %, según las tablas de normalidad de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades). Se excluyeron pacientes con procesos infecciosos, insuficiencia renal crónica, hepatopatías o que se encontraran utilizando algún medicamento (como esteroides, quimioterapia o fármacos modificadores de la enfermedad) que aumentara el riesgo de hiperglucemia.

Se identificó a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y se les realizó somatometría completa, toma de presión arterial, evaluación del estadio puberal según la escala de Tanner y toma de muestra sanguínea con un ayuno de 12 horas, para glucosa plasmática, HbA1c y CTOG con una carga de glucosa anhidra vía oral a dosis de 1.75 g/kg, con un máximo de 75 g y determinación de glucosa venosa central dos horas después de la carga. La glucosa plasmática se procesó mediante una prueba enzimática colorimétrica, a través de un kit comercial GLU, glucosa GOD-PAP de marca Cobas TM de Roche/Hitachi y la HbA1c se procesó mediante la técnica de inmunoensayo turbidimétrico a través del kit comercial HBA1C II Tina-quant, estandarizada según la International Federation of Clinical Chemistry.

En el análisis estadístico se determinó la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de la HbA1c como prueba diagnóstica en comparación con el estándar de oro, que es la CTOG. Para la determinación del mejor punto de corte de la hemoglobina glucosilada se utilizó la curva ROC y se calculó para cada punto de corte el índice de verosimilitud.

En relación con los aspectos éticos, se solicitó evaluación del protocolo de investigación al Comité Nacional de Investigación Científica y fue aprobado con el número de registro 2013-785-015.

Resultados

Se incluyeron un total de 109 pacientes, con una relación hombre-mujer cercana: 1:1 (sexo femenino 53.2 %, n = 58), y edad promedio de 13 ± 1.74 años. El percentil promedio del IMC fue de 95.33 ± 7.97; se identificó obesidad en el 71.6 % (n = 89) de los pacientes y el resto tuvo sobrepeso. Respecto a las variables bioquímicas la media de la HbA1c fue de 5.73 ± 0.90 %, la glucosa plasmática en ayuno 102.12 ± 58.53 mg/dL y la glucosa plasmática tomada dos horas después de la carga oral fue de 109.18 ± 32.91 mg/dL.

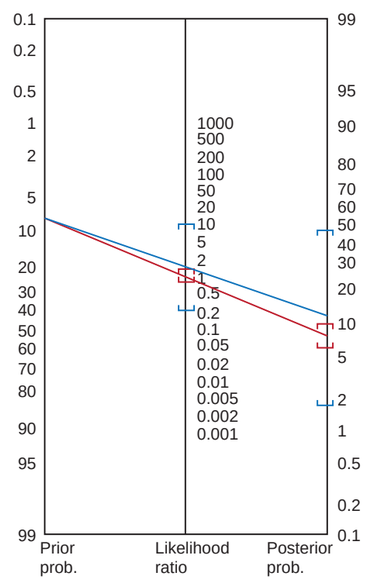
En la muestra, la frecuencia observada de DM2 por CTOG fue de 8.3 % (n = 9). De estos pacientes, solo dos presentaban HbA1c ≥ 6.5 %, dos tuvieron HbA1c entre 5.7 y 6.4 %, y en cinco el valor de la hemoglobina glucosilada fue de 5.7 %. Cuando se evalúo la HbA1c como criterio diagnóstico de DM con el punto de corte recomendado (≥ 6.5 %), se encontraron 12 pacientes, es decir, el 11 % de la muestra con DM; sin embargo, solo en tres pacientes se confirmó el diagnóstico por CTOG.

Para el diagnóstico de DM, la sensibilidad y la especificidad de la HbA1c en nuestra población fue de 12.5 y 89.9 %, respectivamente, con un VPP de 10.65 % y un VPN de 14.28 %, con un área bajo la curva de 0.547. Con base en esta misma representación gráfica se pudo estimar que el mejor punto de corte para la HbA1c era de 5.45 %, con una sensibilidad de 62.5 %, una especificidad de 57.1 %, un VPP de 2.53 % y un VPN de 33.3 %.

Asimismo, el índice positivo de verosimilitud tanto para el punto de corte de la HbA1c ≥ 6.5 % como para el mejor punto de corte de 5.45 %, determinado con la curva ROC en nuestra muestra con un IC de 95 %, se muestra en las figuras 1 y 2.

En la muestra la frecuencia de intolerancia diagnosticada por CTOG fue de 7.33 % (ocho pacientes); sin embargo, si solo se tomaba el valor de HbA1c entre 5.7 y 6.4 % para dicho diagnóstico, la frecuencia se incrementaba a 24 %, que correspondía a 27 pacientes, de los cuales dos fueron diabéticos por CTOG.

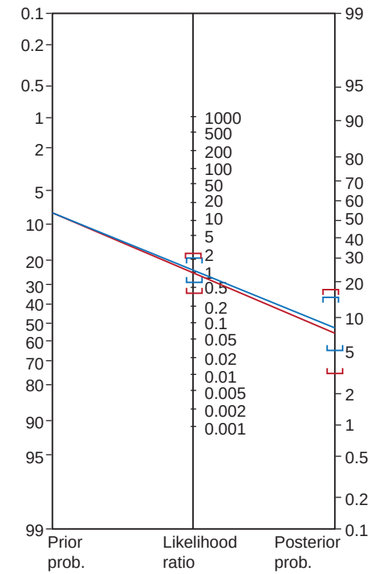
Figura I Índice de verosimilitud para HbA1c ≥ 6.5 %



Índice de verosimilitud positivo: 1.07
Índice de verosimilitud negativo: 0.90

Rivera-Hernández A *et al*. La hemoglobina glucosilada A1c: prueba diagnóstica en adolescentes

Figura 2 Índice de verosimilitud para HbA1c (5.45 %)



Índice de verosimilitud positivo: 1.07
Índice de verosimilitud negativo: 0.90

Mediante la curva ROC también se estimó el mejor punto de corte de la HbA1c para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa.

De acuerdo con la curva ROC, el mejor punto de corte de HbA1c para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa en la muestra, al compararla con el estándar de oro (CTOG), fue de 5.35 % con una sensibilidad 80.5 %, una especificidad de 32.5 %, pero con un VPP de 1.61 y VPN de 64.1 %.

Discusión

Actualmente la determinación de HbA1c como criterio diagnóstico de DM ofrece las ventajas de ser una determinación única, que no requiere ayuno, que no se altera por procesos patológicos agudos, con poca variabilidad intraindividual y una técnica en su medición ya estandarizada, con poca variabilidad inter e intra-ensayo y sin interferencia por la elevación de otros parámetros bioquímicos, como el perfil de lípidos. Sin embargo, a pesar de que en estudios poblacionales internacionales ha demostrado una amplia variación en cuanto al punto de corte recomendado por la ADA para diagnóstico de DM, esta no hizo señalamientos específicos para población pediátrica.[1,9] La propuesta de utilizar a la determinación única de HbA1c como criterio diagnóstico no ha sido consistentemente respaldada por varios estudios, ya sea en población adulta o pediátrica.

En el presente estudio investigamos la utilidad de la HbA1c con el punto de corte recomendado por la ADA para una muestra de población pediátrica de alto riesgo, ya que presentaba antecedentes heredofamiliares, sobrepeso u obesidad, etcétera. Bajo estas condiciones, la frecuencia encontrada de glucosa en ayuno alterada o intolerancia a la glucosa fue del 16 % y de DM2 8.3 %. Estas cifras son mayores a lo reportado en la literatura internacional en pacientes adolescentes con síndrome metabólico. Este hallazgo pudiera atribuirse también a la carga genética dada por los genes amerindios. Sin embargo, solo el 22.2 % de los casos tuvieron una HbA1c alterada, lo que respalda la necesidad de aplicar otros criterios diagnósticos para identificar de forma correcta la DM en estos adolescentes. Si bien la frecuencia de falsos positivos fue de 3 %, el diagnóstico de DM conlleva no solo al sujeto a modificaciones en el estilo de vida, las cuales están indicadas *per se* en todos los casos con sobrepeso u obesidad; sin embargo, el impacto psicológico de realizar un diagnóstico de una enfermedad crónico-degenerativa puede traer mayores consecuencias.

La baja sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC, para un punto de corte de HbA1c igual o mayor de 6.5 % encontrada en este estudio, es similar a lo reportado en la literatura, cuyos estudios incluyen adolescentes y sugieren que este nivel de corte podría ser menor en esta población.[14-16]

Si bien el tamaño de la muestra estudiada es limitado, nuestros resultados son consistentes con otros estudios realizados alrededor del mundo, como el reportado por Nowika *et al*., que incluyó 29 % de población adolescente hispana, y sugiere un punto de corte de 5.8 % para el diagnóstico de DM2, con una sensibilidad del 67.7 % y una especificidad del 87.6 %.[14] Otro estudio realizado por Eldeirawi *et al*., en 4928 niños, de los cuales 34.4 % eran méxico-americanos, sugiere que el valor de HbA1c se correlacionó positivamente con la edad y el IMC, con un punto de corte para el diagnóstico de DM entre 4.97 y 5.03 %.[15] Nosotros encontramos que un punto de corte menor de 5.45 % mejora la sensibilidad y la acerca a la mínima deseable, con la mejor especificidad posible (una sensibilidad de 62.5 % y una especificidad de 57.1 %), pero aun así la determinación de HbA1c no parece ser suficiente para ser utilizada como único criterio diagnóstico de diabetes mellitus. Aunque se ha sugerido que el punto de corte puede diferir en relación con el grupo étnico, no es posible descartar que las diferencias en la sensibilidad y especificidad de los distintos valores de corte se deban al tamaño y a las características de la muestra estudiada. Estas mis-

mas limitantes podrían influir en la falta de correlación encontrada entre los niveles de HbA1c y la condición puberal temprana o tardía.

Los valores sugeridos por la ADA para el diagnóstico de prediabetes (glucosa en ayuno anormal o intolerancia a la glucosa) de 5.7-6.4 % mostraron una mejor sensibilidad, aunque al igual que con la DM, sobrediagnosticaron un 6 % de los casos. El ejercicio estadístico con la construcción de la curva ROC para el diagnóstico de prediabetes sugirió un punto de corte menor al recomendado (5.35 %), con una sensibilidad de 80.5 %, una especificidad de 32.5 %, pero con un área bajo la curva aún insuficiente (0.614).

La curva ROC en la que se evaluó a la HbA1c como predictora de DM en adolescentes se basó en un número limitado de sujetos; por lo tanto, es necesario un análisis con un mayor número de adolescentes con DM antes de hacer alguna recomendación acerca del mejor punto de corte de HbA1c para diagnosticar diabetes. Sin embargo y basados en los estudios que sugieren que la HbA1c incrementa con la edad, consideramos necesaria la investigación de un punto de corte más bajo para esta población.

Con las limitaciones del estudio ya mencionadas, nuestros resultados sugieren que el punto de corte para nuestra población de adolescentes hispanos obesos con alto riesgo para alteraciones en el metabolismo de carbohidratos es menor al recomendado por la ADA y ya que la prueba parece ser más específica que sensible, podría considerarse como un estudio de escrutinio en el proceso diagnóstico de diabetes mellitus.

Conclusión

La sensibilidad de la HbA1c como prueba diagnóstica fue del 12.5 % con una especificidad del 89.9 %, un valor predictivo positivo del 10.65 %, un valor predictivo negativo del 14.28 % con un área bajo la curva de 0.511, lo que indica la poca eficiencia de esta prueba en el diagnóstico de DM.

En este estudio no demostramos que la HbA1c sea una prueba diagnóstica de diabetes mellitus en este tipo de población.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. American Diabetes Assciation. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012;35(Suppl 1):S64-71.
2. Ávila-Burgos L, Cahuana-Hurtado L, González-Domínguez D, Aracena-Genao B, Montañez-Hernández JC, Serván-Mori EE, Rivera Peña. Cuentas en diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y obesidad [Internet]. México; 2006. Disponible en http://www.insp.mx/images/stories/Produccion/pdf/101203_cdiabetes.pdf
3. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):4231–7. Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2582565/
4. Olaiz G, Rivera J, Shamara T, Rojas R, Villalpando S, Hernandez-Avila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006. Texto libre http://ensanut.insp.mx/informes/ensanut2006.pdf
5. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. Pediatrics 2005;116(2):473-80.
6. Violante-Ortiz R. Obesidad y diabetes tipo 2 en el niño. Una nueva epidemia. Rev Endocrinol Nutr. 2001;9(2):103-6. Texto libre http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2001/er012k.pdf
7. Soulimane S, Simon D, Shaw J, Witte D, Zimmet P, Vol S, et al. HbA1c, fasting plasma glucose and the prediction of diabetes: Inter99, AusDiaband D.E.S.I.R. Diabetes Res Clin Pract. 2012 Jun;96(3):392-9.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes Care 2011;34 (Suppl 1):S11-61. Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006050/
9. Raman PG, Maitra S. A comparative study of oral glucose tolerance test and glycated haemoglobin in high risk patients for diabetes mellitus. Int J Diab Dev Countries. 2000;20:23-37.
10. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003;26(11):3160-7.
11. Kramer CK, Araneta MRG, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. Diabetes Care. 2010;33(1):101-3. Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797952/
12. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32(7):1327-34. Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699715/
13. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. Diabetes Care. 2010;33(3):562-8. Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827508/
14. Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, et al. Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. Diabetes Care. 2011;34(6):1306-11. Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114343/
15. Eldeirawi K, Lipton R. Predictors of hemoglobin A1c in a national sample of nondiabetic children: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Epidemiol. 2003;157(7):624-32. Texto libre http://aje.oxfordjournals.org/content/157/7/624.long
16. Nair M, Prabhakaran D, Narayan KMV, Sinha R, Lakshmy R, Devasenapathy N, et al. HbA (1c) values for defining diabetes and impaired fasting glucose in Asian Indians. Prim Care Diabetes. 2011;5(2):95-102. Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3117965/
17. Mohan V, Vijayachandrika V, Gokulakrishnan K, Anjana RM, Ganesan A, Weber MB, et al. A1C cut points to define various glucose intolerance groups in Asian Indians. Diabetes Care. 2010;33(3):515-9. Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827500/
18. Marini MA, Succurro E, Arturi F, Ruffo MF, Andreozzi F, Sciacqua A, et al. Comparison of A1C, fasting and 2-h post-load plasma glucose criteria to diagnose diabetes in Italian Caucasians. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Jul;22(7):561-6.
19. Lee JM, Wu E-L, Tarini B, Herman WH, Yoon E. Diagnosis of diabetes using hemoglobin A1c: should recommendations in adults be extrapolated to adolescents? J Pediatr. 2011;158(6):947–952.e1-3. Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210198/
20. Colagiuri S. Glycated hemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus--practical implications. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93(3):312-3.

Duración y frecuencia de complicaciones de los catéteres venosos centrales en recién nacidos

Heladia Josefa García,[a] Héctor Leonardo Torres-Yáñez[a]

Survival and complication rate of central venous catheters in newborns

Background: In the current medical practice, central venous catheters (CVC) are very useful; however, their use involves certain risks, which increase morbidity and mortality, especially in newborns. The aim of this study was to describe both the frequency of complications and survival of CVC placed in newborns hospitalized in a third level neonatal intensive care unit (NICU).
Methods: A descriptive, observational and prospective study was carried-out in the NICU from the Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Demographic, perinatal and CVC variables were recorded.
Results: We included 152 CVCs, which were inserted in 123 newborns. For the CVC insertion, the puncture technique [percutaneous and subclavian] was used in 56.6 % (*n* = 86). There was at least one complication in 48.7 %.(*n* = 74). The most frequent complications were colonization 32.4 % (*n* = 24) and CVC-related bacteremia in 27 % (*n* = 20). Survival probability for CVC was 93.4 % at 10 days and 91.4 % at 17 days. Kaplan–Meier survival analysis demonstrated significantly lower survival probability for non-central catheters.
Conclusions: Most of CVC complications occurred within the first two weeks after these CVC were installed. Infectious complications were the most frequent.

Keywords	Palabras clave
Central venous catheters	Catéteres venosos centrales
Bloodletting	Venodisección
Bacteremia	Bacteriemia
Catheter-related infection	Infecciones relacionadas con catéteres
Newborn infant	Recién nacido

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

Los catéteres venosos son dispositivos plásticos que permiten acceder al compartimiento intravascular a nivel central. Varían en su diseño y estructura según se utilicen en forma temporal (días) o permanente (semanas, meses), de acuerdo con el material con que son fabricados, el número de lúmenes, así como en la técnica de inserción (venodisección o percutáneos). El uso de estos dispositivos ha sido de gran utilidad en la práctica clínica, ya que permiten un acceso rápido y seguro al torrente sanguíneo, y pueden ser utilizados para la administración de líquidos endovenosos, medicamentos, productos sanguíneos, nutrición parenteral total (NPT), monitoreo del estado hemodinámico y para procedimientos como exanguinotranfusión o hemodiálisis. La utilización de un acceso venoso es una cuestión fundamental del tratamiento médico moderno. En los recién nacidos se han instalado diferentes tipos de catéteres desde los años 60 hasta la actualidad.[1-3]

Se han empleado diversos métodos para lograr un acceso venoso central, de los cuales la venodisección ha sido el más utilizado en pacientes pediátricos. Otra forma de abordaje para la colocación de un CVC es mediante punción percutánea. En los recién nacidos los vasos más utilizados para este procedimiento son los de las extremidades tanto superiores como los de las inferiores.[4]

El uso de los accesos vasculares centrales se ha incrementado en forma importante en el tratamiento médico actual, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos, y aunque su uso confiere muchos beneficios, no están exentos de riesgos. Se han reportado un número ilimitado de complicaciones, con lo que se incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad, especialmente en los neonatos.[5-7]

Se han descrito complicaciones mecánicas e infecciosas y pueden presentarse tanto en el abordaje percutáneo como en el de venodisección e incluyen mala posición o localización aberrante del CVC, perforación arterial o de la propia vena que resulta en hemotórax, hidrotórax o extravasación del líquido hacia tejidos periféricos, neumotórax, taponamiento cardiaco, lesión del conducto torácico (que ocasiona quilotórax), hematoma o infección local, flebitis, embolismos, daños a estructuras adyacentes (como nervio o arteria), perforación de la tráquea, infarto cerebral por lesión de la carótida, obstrucción, movilización accidental, extravasación, ruptura, sepsis, trombosis venosa, síndrome de vena cava superior, trombosis de la punta del catéter, y eventración diafragmática por lesión del nervio frénico, entre otras.[7-17]

[a]Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Heladia García
Teléfono: (55) 56 27 69 32
Correos electrónicos: heladia.garcia@imss.gob.mx, hely1802@gmail.com

Resumen

Introducción: los catéteres venosos centrales (CVC) son de gran utilidad en la práctica médica actual; sin embargo, no están exentos de riesgos, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad, especialmente en los recién nacidos (RN). El objetivo fue registrar la frecuencia de complicaciones de los CVC y su duración en RN en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de tercer nivel.
Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo, prolectivo en la UCIN del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se registraron variables demográficas, perinatales y del CVC.
Resultados: se incluyeron 123 RN a quienes se les colocaron 152 CVC. La técnica más usada para la inserción del CVC fue la punción (percutánea o subclavia) en 56.6 % (*n* = 86). En 48.7 % (*n* = 74) de los CVC se presentó alguna complicación. Las más frecuentes fueron colonización en 32.4 % (*n* = 24) y bacteriemia relacionada con CVC en 27 % (*n* = 20). La probabilidad de duración de los CVC libres de complicaciones fue de 93.4 % a los 10 días y de 91.4 % a los 17 días. Los catéteres venosos no centrales tuvieron menor probabilidad de duración.
Conclusión: la mayoría de las complicaciones de los CVC se presentaron en las primeras dos semanas de haber sido instalados. Las complicaciones infecciosas fueron las más frecuentes.

La infección relacionada con CVC constituye una de las principales complicaciones de su uso y la primera causa de bacteriemia nosocomial primaria. La incidencia de bacteriemia atribuible al uso de CVC es variable entre distintos centros hospitalarios.[5,18-24] Los microorganismos más frecuentemente aislados son Gram positivos como *Staphylococcus* coagulasa-negativa, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* y *faecalis*, seguidos de los Gram negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa*.[3,13,19,25-27]

La duración de los catéteres es variable, algunos autores reportan un promedio de 13.5 días, y de hasta 98 días en los CVC percutáneos y 57 días en los insertados por venodisección.[11,28-30] Los motivos más frecuentes de retiro del CVC son: término del tratamiento, salida accidental, infección del sitio de entrada, sepsis relacionada con catéter, sospecha de infección y muerte.[24,31,32]

Los objetivos de este estudio fueron registrar la frecuencia y el tipo de complicaciones de los CVC, así como el tiempo de permanencia libres de complicaciones, insertados por venodisección o por venopunción, en los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI), del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Métodos

El estudio se realizó en la UCIN del hospital mencionado, que es un hospital de tercer nivel de atención donde se reciben pacientes provenientes de los hospitales generales de zona del sur del Distrito Federal y de los estados de Guerrero, Querétaro, Chiapas y Morelos, y de hospitales privados. El diseño fue observacional descriptivo y prospectivo. Se incluyeron los recién nacidos (RN) que ingresaron a la UCIN a quienes se les instaló catéter venoso durante su estancia en el servicio. No se incluyeron los recién nacidos cuyo CVC no se instaló en la UCIN del hospital donde se realizó el estudio. Se incluyeron 123 RN a quienes se les instaló CVC durante su hospitalización en la UCIN, en el periodo comprendido entre abril de 2010 y enero de 2011.

Se registraron las siguientes variables: edad gestacional, peso al nacer, sexo, edad de instalación del CVC, tipo de material del CVC, número de lúmenes, técnica de instalación, vena utilizada para la inserción, duración del procedimiento de inserción, uso del CVC, ubicación de la punta del CVC (central: desembocadura de vena cava superior o vena cava inferior, o en la entrada de aurícula derecha; no central: fuera de estos sitios anatómicos), categoría del médico que lo instaló, número de curaciones durante su permanencia, motivo del retiro, complicaciones relacionadas con el CVC (infecciosas, mecánicas y trombóticas), micoorganismo aislado en hemocultivo o punta de CVC, tiempo de permanencia del CVC libre de complicaciones (supervivencia), condición del RN a su egreso de la UCIN (vivo o muerto).

Durante el periodo de estudio, uno de los investigadores diariamente identificó a los pacientes hospitalizados en la UCIN a quienes se les colocó CVC. Se registraron los datos generales y los relacionados con el catéter en una hoja de recolección diseñada específicamente para el estudio. Posteriormente se llevó a cabo un seguimiento para la vigilancia de la evolución del paciente y del CVC para la detección de complicaciones. El seguimiento terminó hasta el retiro del catéter o hasta el egreso del paciente de la UCIN en los casos en los que el CVC no fue retirado.

Para el análisis de datos, se utilizó estadística descriptiva con el cálculo de frecuencias y porcentajes

para las variables cualitativas, y como medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas se calculó mediana e intervalo debido a que la población no tuvo una distribución semejante a la normal. Para la comparación entre grupos se usó chi cuadrada de Mantel-Haenszel o prueba exacta de Fisher y para el análisis de supervivencia de los catéteres se usó el estadístico de Kaplan-Meier.

En relación con los aspectos éticos, de acuerdo con las normas establecidas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación, esta es una investigación sin riesgo.[33] El protocolo fue aprobado por el comité local de investigación en salud del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 123 recién nacidos a quienes se les colocó un total de 152 catéteres venosos a través de venodisección, punción percutánea periférica o punción subclavia. El tipo de material de los catéteres fue poliuretano y silicón, con uno o dos lúmenes.

El 56.9 % (*n* = 70) de los pacientes era del sexo masculino; la mediana de la edad gestacional fue de 37 semanas (intervalo 25-42), del peso al nacer: 2400 g (intervalo 675-4080), de la edad al momento de instalar el CVC: 9 días (intervalo 1-112, rango intercuartílico 3-24.5).

En el cuadro I se muestran los diagnósticos de los pacientes a su ingreso a la UCIN.

Respecto a la técnica de inserción de los CVC, en 56.6 % (*n* = 86) se hizo por punción (percutánea o subclavia) y en 43.4 % (*n* = 66) por venodisección. A todos los RN a los que se les instaló CVC por punción subclavia y estaban bajo ventilación mecánica se les administró sedación con midazolam (100 mcg/kg, una dosis) y analgesia con buprenorfina (1-2mcg kg, una dosis) y a los que respiraban espontáneamente se les administró anestesia local con lidocaína simple al 2 %. Los CVC percutáneos fueron insertados en venas de extremidad superior en el 86.6 % de los casos. La vena más utilizada para la inserción por venodisección fue la yugular interna en 19.7 %. Todos los catéteres fueron instalados por médicos residentes, 85.6 % de Neonatología y 14.4 % de Cirugía Pediátrica. El 89.5 % de los catéteres fueron de doble lumen. Todos

Cuadro I Diagnósticos de los recién nacidos a su ingreso a la UCIN (*n* = 123)

Enfermedad	Frecuencia	%
Cardiopatía congénita	40	32.5
Coartación de aorta	5	4.1
Interrupción del arco aórtico	5	4.1
Comunicación interventricular	5	4.1
Anomalía de Ebstein	5	4.1
Atresia pulmonar	4	3.3
Cardiopatía compleja	4	3.3
Atresia tricuspídea	3	2.4
Transposición de grandes arterias	2	1.6
Conexión anómala de venas pulmonares	2	1.6
Otras	5	4.0
Conducto arterioso permeable	12	9.7
Atresia esofágica	9	7.3
Gastrosquisis	8	6.5
Asfixia perinatal	6	4.8
Atresia duodenal	5	4.1
Atresia intestinal	5	4.1
Lesión de la vía aérea	5	4.1
Enterocolitis necrosante	5	4.1
Hernia diafragmática congénita	4	3.3
Neumonía	4	3.3
Hipertensión arterial pulmonar	3	2.4
Otras	17	13.7

UCIN = unidad de cuidados intensivos neonatales

los catéteres de doble lumen fueron de calibre 4Fr y los de un lumen de calibre 2 Fr. En 58.1 % de los CVC insertados por punción, se realizó solo una punción, en 27.9 % dos punciones, en 10.3 % tres punciones, en 2.3 % cuatro y en 1.2 % cinco punciones. La mediana del tiempo que tardó el procedimiento fue de 20 minutos (intervalo 5-90) y la del número de curaciones de 2 (intervalo 0 -13). El CVC fue usado para la administración de nutrición parenteral, soluciones, medicamentos, sangre y sus derivados. Los medicamentos administrados fueron aminas, antibióticos, analgésicos y antiinflamatorios esteroideos.

El motivo de retiro del CVC fue por sospecha de infección en 25 % (*n* = 38); término de la función, 19.7 % (*n* = 30); defunción del paciente, 16.4 % (*n* = 25); disfunción del CVC, 9.9 % (*n* = 15); mala posición, 4.6 % (*n* = 7); no se retiró por traslado del RN a otro hospital, 24.3 % (*n* = 37).

En el cuadro II se muestra la frecuencia y el tipo de complicación de los CVC. En él destaca que 48.7 % de los CVC presentaron alguna complicación y fueron las complicaciones infecciosas las más frecuentes. La densidad de incidencia de bacteriemia relacionada a colonización de catéter venoso central (BRCCVC) fue de 9.9/1000 días catéter y la tasa de uso de catéter de 7.5/100 días CVC.

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en sangre fueron *Klebsiella pneumoniae*, 36.4 % y *Staphylococcus* coagulasa negativa (SCN), 27.3 %; y de los aislamientos en punta de CVC predominaron los SCN en 28.6 % (cuadro III).

En el cuadro IV se muestra la frecuencia de complicaciones y algunas características relacionadas con el CVC y su instalación.

En el cuadro V puede observarse la frecuencia y el tipo de complicaciones según la técnica de instalación, es decir, percutáneos, punción subclavia y venodisección; y en el cuadro VI la frecuencia y tipo de complicaciones en relación con la vena utilizada.

El tiempo de permanencia del CVC tuvo una mediana de 9 días (intervalo 1-60). La probabilidad de duración de los CVC libres de complicaciones fue de 0.93 a los 10 días y de 0.91a los 17 días (figura 1).

En la figura 2 se muestra la probabilidad de supervivencia de los CVC de acuerdo con la técnica de inserción. La probabilidad de duración de los CVC insertados por venodisección fue de 0.93 a los 10 días y de 0.89 a los 21 días; de los insertados por punción subclavia fue de 0.88 a los 8 días y de 0.80 a los 21 días; y de los percutáneos de 0.78 a los 5 días y de 0.56 a los 11 días.

La probabilidad de duración en relación con la ubicación de la punta del CVC, es decir, si era central o no, se muestra en la figura 3. La probabilidad de duración a los cinco días en los CVC no centrales fue de 0.61 y a los 12 días de 0.15 y en los que tuvieron una ubicación central, la probabilidad de duración a los cinco días fue de 0.96 y a los 12 días de 0.94, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0001$).

Discusión

Los recién nacidos prematuros y los neonatos críticamente enfermos requieren un acceso vascular por tiempo prolongado, y esto se logra en la práctica médica moderna con un catéter venoso central. Las

Cuadro II Complicaciones de los catéteres venosos centrales (*n* = 74)

Variable	Frecuencia	%
Complicación (sí)	74	48.7
Complicaciones infecciosas	48	64.8
Colonización del CVC	24	32.4
Bacteriemia relacionada con CVC	20	27
Infección en sitio de inserción	2	2.7
Endocarditis	2	2.7
Complicaciones no infecciosas	26	35.2
Salida accidental	6	8.1
Infiltración	5	6.8
Trombosis venosa	4	5.4
Mala posición (cefálico)	4	5.4
Ruptura	3	4.1
Hemotórax	2	2.7
Neumotórax	2	2.7

CVC = catéter venoso central

Cuadro III Microorganismos aislados en cultivos

Tipo de microorganismo	Frecuencia	%
Hemocultivos	22	100
Klebsiella pneumoniae	8	36.4
Staphylococcus coagulasa negativa	6	27.3
Escherichia coli	3	13.7
Staphylococcus aureus	2	9.1
Polimicriobiana	1	4.5
Acinetobacter baumanii	1	4.5
Enterococcus faecalis	1	4.5
Punta de catéter	70	100
Staphylococcus coagulasa negativa	20	28.6
Klebsiella pneumoniae	11	15.7
Staphylococcus aureus	4	5.7
Escherichia coli	3	4.3
Pseudomonas aeruginosa	1	1.4
Enterobacter aerogenes	1	1.4
Acinectobacter baumanii	1	1.4
Polimicrobiana	2	2.9
Negativo	27	38.6

indicaciones más importantes para la instalación de un CVC son la administración de nutrición parenteral y la administración prolongada de medicamentos intravenosos. No obstante, el acceso vascular central en neonatos se ha asociado con alto riesgo de complicaciones mecánicas, infecciosas y trombóticas.[3]

En este estudio se reportan los resultados de 152 catéteres insertados en recién nacidos hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel, cuyos diagnósticos principales fueron enfermedades de resolución quirúrgica como malformaciones del tubo digestivo y cardiopatías congénitas, lo que implica la necesidad de ayuno prolongado y administración de nutrición parenteral también por tiempo prolongado, así como la administración de medicamentos como aminas, antibióticos y sangre y sus derivados. Se encontró una frecuencia alta de complicaciones (48.7 %), similar a lo reportado por Colacchio *et al*.[34] de 44 % y de 47 % por Jain *et al*. en catéteres percutáneos [32] también en CVC percutáneos cuya posición no era central. Otros autores han reportado cifras más bajas en estudios recientes y con CVC principalmente percutáneos.[4,9] En la década de los noventa, Hruszkewycz[35] reportó una frecuencia de complicaciones de 88 % y Pandit[36] de 57 % en CVC instalados por venodisección.

La canalización percutánea a través de una vena periférica que hace que el catéter avance hasta una posición central ha ido adquiriendo cada vez más importancia, en ocasiones desplazando a la técnica quirúrgica para la instalación de los CVC; en la actualidad es tal vez la forma de canalización central más empleada en las UCIN.[30,32] En el presente estudio los CVC percutáneos, es decir los insertados en las extremidades, superiores o inferiores, fueron los de menor frecuencia, solo 9.8 % del total de los CVC. Esto debido a que se trata de un hospital de concentración, donde se ingresan pacientes que provienen de otros centros hospitalarios, y la mayoría de ellos están multipuncionados, por lo que es difícil el acceso venoso central por vía periférica. Sin embargo, cerca de la mitad (46.7 %) de los CVC fueron insertados por punción subclavia infraclavicular. Esta es una técnica que no es utilizada con frecuencia en los recién nacidos, o por lo menos no se considera como primera elección para la instalación de un CVC, ya que se refiere que esta técnica puede ocasionar complicaciones serias. Desde 1979, Filston[37] reportó que utilizó está técnica aun en recién nacidos diminutos, con baja frecuencia de complicaciones graves. Recientemente Moon *et al*.[38] reportaron el uso de la vena subclavia para la inserción de CVC en tres momentos diferentes a un RN prematuro de 1280 g, sin complicaciones. En el presente reporte, la frecuencia de complicaciones de los CVC por punción subclavia fue similar a la de los CVC insertados por venodisección (21 y 24.3 %, subclavia y venodisección, respectivamente). No obstante, con la inserción de vena subclavia se presentaron complicaciones graves; dos pacientes presentaron neumotórax y dos hemotórax, que se resolvieron adecuadamente con el tratamiento inmediato. El hemotórax se presentó en pacientes prematuros, con

Cuadro IV Frecuencia de complicaciones de acuerdo a las características del CVC y de la inserción

Complicación	Sí (*n* = 74)		No (*n* = 78)		Total (*n* = 152)		
	n	%	*n*	%	*n*	%	*p**
Material de catéter							
Poliuretano	68	44.7	68	44.7	136	89.5	0.34
Silicón	5	3.2	10	6.6	16	10.5	0.14
Tipo de colocación							
Punción subclavia	32	21	39	25	71	46.7	0.40
Venodisección	37	24.3	29	19	66	43.4	0.10
Percutáneo	6	3.9	10	6.5	15	9.8	0.20
Sitio anatómico							
Sublcavia	32	21	39	25.6	71	46.7	0.40
Yugular interna	13	8.5	17	11.1	30	19.7	0.51
Yugular externa	17	11.1	8	5.2	25	16.4	0.03
Extremidad superior	4	2.6	9	5.9	13	8.5	0.10
Safena/femoral	7	4.6	4	2.6	11	7.2	0.30
Extremidad inferior	1	0.6	1	0.6	2	1.3	0.97
Número de lúmenes							0.14
Uno	5	3.3	11	7.2	16	10.5	
Dos	69	44.7	67	44	136	89.5	
Médico que instaló							0.29
Residente de neonatología	61	40.1	69	44.7	130	85.5	
Residente de cirugía	13	8.5	9	5.9	22	14.5	
Ubicación							0.03
Central	64	42.1	75	49.3	139	91.4	
No central	10	6.6	3	2	13	8.6	

CVC = catéter venoso central
*Chi cuadrada de Mantel-Haenszel o prueba exacta de Fisher

peso de 1300 y 1650 g. Los dos que presentaron neumotórax eran mayores de 2000 g pero con apoyo ventilatorio mecánico enérgico. Cabe mencionar que de los 71 CVC instalados por punción subclavia, solo 13 (18.3 %) se hicieron en neonatos menores de 2000 g. A partir de estas complicaciones serias, potencialmente letales, solo se instalan CVC en vena subclavia en pacientes > 2 kg y sin asistencia ventilatoria mecánica o cuando esta sea con variables mínimas, sobre todo la presión inspiratoria pico para evitar puncionar un pulmón sobredistendido, y el procedimiento debe ser realizado por personal suficientemente capacitado en esta técnica.

Los catéteres centrales son una fuente potencial de infección nosocomial. La sepsis relacionada a catéter es la infección nosocomial más común en las UCIN.[39] Se han reportado tasas de infección asociada a CVC que oscilan entre 1.7 y 49/1000 días catéter.[13,15,18-20,22,23,32.36,40-42] Esta fue de las complicaciones más frecuentes encontradas en este reporte, de

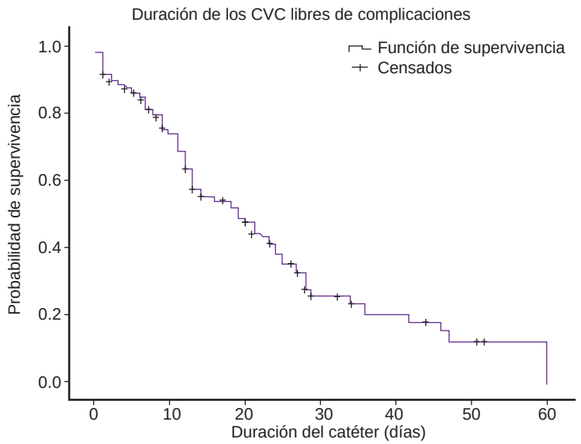


Figura 1 Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, que muestra que a mayor tiempo de duración de los catéteres menor es la probabilidad de que estén libres de complicaciones

Cuadro V Tipo de complicaciones de acuerdo a la técnica de colocación (n = 74)

Variable	Venodisección		Punción subclavia		Percutáneo	
	n	%	*n*	%	*n*	%
Infecciosas						
Colonización	15	20.2	9	12.1	-	
BRCCVC	14	18.9	6	8.1	-	
Infección en sitio de CVC	2	2.7	-			
Endocarditis	1	1.3	1	1.3	-	
No infecciosas						
Salida accidental	3	4	3	4	-	
Infiltración	-		3	4	2	2.7
Mala posición (cefálico)	-		4	5.4	-	
Trombosis venosa	2	2.7	2	2.7	-	
Ruptura	-		-		3	4
Hemotórax	-		2	2.7	-	
Neumotórax			2	2.7	-	
Total	37	50	32	43.2	5	6.8

BRCVC = bacteriemia relacionada con el catéter venoso central; CVC = catéter venoso central

9.9/1000 días catéter, similar a lo reportado en la literatura, y observada con mayor frecuencia en los CVC instalados por venodisección.

A diferencia de Tsai,[15] quien reporta una incidencia significativamente mayor de BRCCVC en los CVC instalados en vena femoral (10.9 y 6.8 episodios por 1000 días catéter en femoral y no femoral, respectivamente) en el presente estudio no se encontró que las complicaciones infecciosas fueran más frecuentes en los CVC insertados en vena femoral o safena.

Los neonatos son particularmente susceptibles al tromboembolismo, esto debido a factores como el pequeño calibre de los vasos sanguíneos, inmadurez del sistema trombolítico y alteraciones hemostáticas causadas por complicaciones como asfixia perinatal o cardiopatías congénitas. Además, el uso de CVC es la causa más común de trombosis en neonatos. Los catéteres intravasculares pueden causar tromboembolismo por daño al endotelio, ya que se introduce un cuerpo extraño con propiedades trombóticas y la administración de nutrición parenteral por tiempo prolongado puede agravar el daño endotelial.[8,10,43]

Se ha reportado una frecuencia de trombosis relacionada a línea central en neonatos con 1 % cuando se incluyen solo casos sintomáticos, alrededor de 44 % cuando se buscan trombos intencionadamente y de 65 % en los estudios de autopsia.[44] La frecuencia de complicaciones trombóticas en este estudio fue baja, de 5.4 % (similar lo reportado por Saleem[16] de 6.8 %), y fueron casos en los que se realizó ecocardiograma intencionadamente para buscar trombos. No hubo diferencia entre los CVC insertados por venodisección o punción subclavia y no se presentó ningún caso de trombosis en los CVC percutáneos.

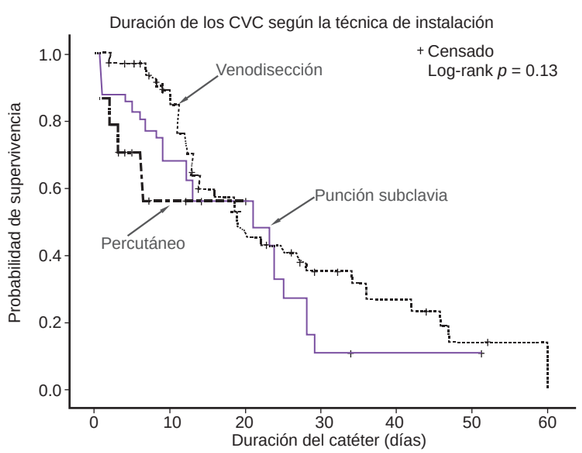


Figura 2 Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. En él se muestra que los CVC percutáneos tuvieron menor probabilidad de duración, y los que duraron más fueron los insertados por venodisección, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa

Cuadro VI Tipo de complicaciones según el sitio anatómico de instalación del CVC

Complicación	Subclavia		Yugular externa		Yugular interna		Safena		ES		EI		Total	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Infecciosas														
Colonización CVC	9	12	7	9.4	6	8.1	2	2.7		-	-		24	32.4
BRCCVC	6	8.1	9	12.1	4	5.4	1	1.3		-	-		20	27
Infección en sitio de inserción	-		-		-		2	2.7		-	-		2	2.7
Endocarditis	1	1.3	-		1	1.3		-		-	--		2	2.7
No infecciosas														
Salida accidental	3	4	1	1.3	1	1.3	1	1.3					6	8.1
Infiltración	3	4	-		-			-	1	1.3	1	1.3	5	5.7
Mala posición	4	5.4	-		-			-		-			4	5.4
Trombosis venosa	2	2.7	-		1	1.3	1	1.3		-	-		4	5.4
Ruptura	-		-		-			-	3	3.4			3	3.4
Neumotórax	2	2.7	-		-			-		-	-		2	2.7
Hemotórax	2	2.7	-		-			-		-	-		2	2.7
Total	32	43.3	17	23	13	17.6	7	9.4	4	5.4	1	1.3	74	100

ES = extremidad superior; EI = extremidad inferior; BRCCVC = bacteriemia relacionada con colonización del catéter venoso central

Con respecto a la supervivencia del CVC, definida como la duración libre de complicaciones, se encontró que la probabilidad de duración de los CVC en general a los 10 días fue de 93 %, y para la tercera semana, fue de 90 %; esta probabilidad fue disminuyendo en el transcurso del tiempo. Las principales complicaciones en la primera semana fueron las de tipo no infeccioso, aunque cinco de las 20 BRCCVC se presentaron en la primera semana.

La supervivencia fue menor en los CVC insertados por vía percutánea, principalmente por complicaciones mecánicas. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la duración de los CVC por punción subclavia y venodisección.

Con respecto a la ubicación de la punta del CVC, se encontró que los de ubicación no central tuvieron una menor probabilidad de duración a corto tiempo; a los cinco días fue de solo 61 %, comparada con los CVC centrales cuya probabilidad de duración en ese mismo tiempo fue de 96.4 %. Estos hallazgos son similares a lo reportado por Jain *et al.*,[32] aunque ellos encontraron que la probabilidad de duración fue similar en ambos grupos en los primeros cuatro días, y después de ese tiempo observaron una marcada diferencia entre los CVC centrales y no centrales. Otros autores[4,17,31,34] han reportado que los CVC no centrales tienen mayor frecuencia de complicaciones; nosotros encontramos que de los 13 CVC cuya ubicación no era central, 10 tuvieron alguna complicación.

Conclusión

La frecuencia de complicaciones de los CVC en los RN en una UCIN de tercer nivel es alta, pero semejante a lo reportado en otros estudios y son las complicaciones de tipo infeccioso, como las BRCCV,

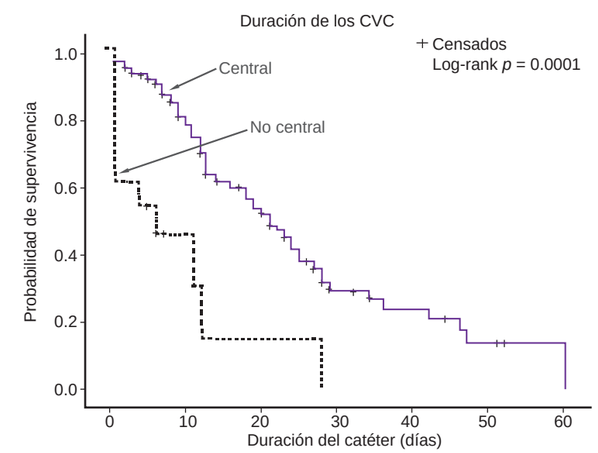


Figura 3 Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Se muestra que los CVC cuya punta estaba en una ubicación no central tuvieron una menor probabilidad de duración en corto tiempo, con una diferencia estadísticamente significativa

las más frecuentes. Se presentaron complicaciones potencialmente letales en los CVC insertados por punción subclavia, aunque con una frecuencia baja. La probabilidad de duración de los CVC en la primera semana es alta y va disminuyendo a través del tiempo. Los CVC cuya ubicación no es central tienen menor probabilidad de duración a corto plazo, es decir, la probabilidad de que se compliquen a corto plazo es mayor que los que tienen una ubicación central, por lo que se recomienda que al instalar un CVC en un RN, se deberá hacer todo lo posible para que quede bien ubicado y evitar mayor morbilidad al paciente.

Por otro lado, de acuerdo con la experiencia con los CVC insertados por punción subclavia, recomendamos evaluar riesgos y beneficios al usar este acceso venoso, el cual debe ser realizado por personal bien entrenado y de preferencia en niños con peso > 2000 g y sin asistencia ventilatoria mecánica o que esta sea mínima y con adecuada sedación y analgesia.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Hass NA. Clinical review: vascular access for fluid infusion in children. Crit Care. 2004 dec;8(6):478-84.
2. Hass NA, Haas SA. Central venous catheter techniques in infants and children. Curr Opin Anesthesiol. 2003 Jun;16(3):291-303.
3. Hermansen MC, Hermansen MG. Intravascular catheter complications in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol. 2005 Mar;32(1):141-56.
4. Wrightson DD. Peripherally inserted central catheter complications in neonates with upper versus lower extremity insertion sites. Adv Neonatal Care. 2013 Jun;13(3):198-204.
5. Warren DK, Yokoe DS, Climo MW, Herwaldt LA, Noskin GA, Zuccotti G, et al. Preventing catheter-associated bloodstream infections: a survey of policies for insertion and care of central venous catheters from hospitals in the prevention epicenter program. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27(1):8-13.
6. Pettit J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 1. Detecting the most frequently occurring complications. Adv Neonatal Care. 2002 Dec;2(6):304-15.
7. Karapinar B, Cura A. Complications of central venous catheterization in critically ill children. Pediatr Int. 2007 Oct;49(5):593-9.
8. Hanslik A, Thom K, Haumer M, Kitzmüller E, Albinni S, Wolfsberger M, et al. Incidence and diagnosis of thrombosis in children with short-term central venous lines of the upper venous system. Pediatrics. 2008 Dec;122(6):1284-91.
9. Ohki Y, Maruyama K, Harigaya A, Kohno M, Arakawa H. Complications of peripherally inserted central venous catheter in Japanese neonatal intensive care units. Pediatr Int. 2013 Apr;55(2):185-9.
10. Sellito M, Messina F. Central venous catheterization and thrombosis in newborns: update on diagnosis and management. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Oct;25 Suppl 4:26-8.
11. Hosseinpour M, Mashadi MR, Behdad S, Azarbad Z. Central venous catheterization in neonates: Comparison of complications with percutaneous and open surgical methods. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2011 Jul;16(3):99-101.
12. Wu J, Mu D. Vascular catheter-related complications in newborns. J Paediatr Child Health. 2012;48(2):E91-5.
13. Hsu JF, Tsai MH, Huang HR, Lien R, Chu SM, Huang CB. Risk factors of catheter-related bloodstream infection with percutaneously inserted central venous catheters in very low birth weight infants: a center's experience in Taiwan. Pediatr Neonatol. 2010;51(6):336-42.
14. Da Silva PS, Waisberg J. Induction of life-threatening supraventricular tachycardia during central venous catheter placement: an unusual complication. J Pediatr Surg. 2010;45 (8):E13-6.
15. Tsai MH, Lien R, Wang JW, Huang HR, Chiang CC, Chu SM, et al. Complication rates with central venous catheters inserted at femoral and non-femoral sites in very low birth weight infants. Pediatr Infect Dis J. 2009;28(11):966-70.
16. Saleem MM. Cost-effective central venous line for infants in the developing world. Singapore Med J. 2009;50(5):522-4.
17. Beluffi G, Perotti G, Sileo C, Fiori P, Figar T, Stronati M. Central venous catheters in premature babies: radiological evaluation, malpositioning and complications. Pediatr Radiol. 2012;42(8):1000-8.
18. Balkhy HH, Alsaif S, El-Saed A, Khawajah M, Dichinee R, Memish ZA. Neonatal rates and risk factors of device-associated bloodstream infection in a tertiary care center in Saudi Arabia. Am J infect Control. 2010;38(2):159-61.
19. De Brito CS, de Brito DV, Abdallah VO, Gontijo Filho PP. Occurrence of bloodstream infection with different types of central vascular catheter in critically neonates. J Infect. 2010;60(2):128-32.
20. Chien LY, Macnab Y, Aziz K, Andrews W, McMillan DD, Lee SK, et al. Variations in central venous catheter-related infection risks among Canadian neonatal intensive care units. Pediatr Infect Dis J. 2002;21(6):505-11.
21. Smith PB, Benjamin DK Jr, Cotten CM, Schultz E, Guo R, Nowell L, et al. Is pic dwell time associated with increased infection risk in infants? Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(8):749-53.
22. Yalaz M, Altun-Köroğlu O, Ulusoy B, Yildiz B, Akisu M, Vardar F, et al. Evaluation of device-associated infections in a neonatal intensive care unit. Turk J Pediatr. 2012 Mar-Apr;54(2):128-35.
23. Zingg W, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Touveneau S, Pittet D. Individualized catheter surveillance among neonates: a prospective, 8-year, single-center experience. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011;32(1):42-9.
24. Gomes AV, Nascimento MA. [Central venous catheterization in pediatric and neonatal intensive care units]. Rev Esc Enferm USP. 2013 Aug;47(4):794-800. Portuguese.
25. García HJ, Pacheco Simón C, Flores Nava G. Infección y sepsis asociada a catéter venoso en neonatos. Rev Enf Infec Pediatr. 2003;17(65):4-8.
26. Neria-Maguey E, López-Enríquez C, Botas Soto I. Tendencias de bacteriemias en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de un hospital privado: 2003-2006. An Med (Mex). 2010 Abr-Jun;55(2): 60-5.
27. Bounza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. J Chemother. 2001 Nov;13(Suppl 2):224-33.
28. Chow LM, Friedman JN, MacArthur C, Restrepo R, Temple M, Chait PG, et al. Peripherally inserted central catheter (PICC) fracture and embolization in the pediatric population. J Pediatr. 2003;142(2):141-4.
29. Nadroo AM, Lin J, Green RS, Magid MS, Holzman IR. Death as a complication of peripherally inserted central catheters in neonates. J Pediatr. 2001;138(4):599-601.
30. López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A. Estudio prospectivo sobre catéteres epicutáneos en neonatos. Grupo de Hospitales Castrillo. An Esp Pediatr. 2000;53(2):138-47.
31. Costa P, Bueno M, Alves AM, Kimura AF. Incidence of nonelective removal of percutaneously inserted central catheters according to tip position in neonates. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2013;42(3):348-56.
32. Jain A, Deshpande P, Shah P. Peripherally inserted central catheter tip position and risk of associated complications in neonates. J Perinatol. 2013;33(4):307-12.
33. Secretaría de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Diario Oficial de la Federación. México: SSA; 2007.
34. Colacchio K, Deng Y, Northrup V, Bizzarro MJ. Complications associated with central and non-central venous catheters in a neonatal intensive care unit. J Perinatol. 2012;32(12):941-6.
35. Hruszkewycz V, Holtrop PC, Batton DG, Morden RS, Gibson P, Band JD. Complications associated with central venous catheters inserted in critically ill neonates. Infect Control Hosp Epidemiol. 1991;12(9):544-8.
36. Pandit PB, Pandit FA, Govan J, O'Brien K. Complications associated with surgically placed central venous catheters in low birth weight neonates. J Perinatol. 1999 Mar;19(2):106-9.
37. Filston HC, Grant JP. A safer system for percutaneous subclavian venous catheterization in newborn infants. J Pediatr Surg. 1979 Oct;14(5):564-70.
38. Moon HS, Lee SK, Kim EY, Kim M, Lee JM. Multiple left subclavian venous catheterizations in premature infant. Korean J Anesthesiol. 2013;65(1):89-90.
39. García H, Martínez-Muñoz AN, Peregrino-Bejarano L. Epidemiologia de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52 Supl 2:S30-7.
40. Cartwright DW. Central venous lines in neonates: a study of 2186 catheters. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004 Nov;89(6):F504-8.
41. Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late onset health care–associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. Am J Infect Control. 2007 Apr;35(3):177-82.
42. Aly H, Herson V, Duncan A, Herr J, Bender J, Patel K, et al. Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities. Pediatrics. 2005 jun;115(6):1513-8.
43. Kuhle S, Male C, Mitchell L. Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood. Semin Thromb Hemost. 2003;29(4):329-38.
44. Revel-Vilk S, Ergaz Z. Diagnosis and management of central-line-associated thrombosis in newborns and infants. Semin Fetal Neonatal Med. 2011 Dec;16(6):340-4.

Incidencia de eventos secundarios asociados al uso de catéteres cortos venosos periféricos

Miguel Armando Buenfil-Vargas,[a] Guadalupe Judith Espinosa-Vital,[b] Roberta Rodriguez-Sing,[b] María Guadalupe Miranda-Novales[c]

Incidence of adverse events associated to the use of short peripheral venous catheters

Background: surveillance of adverse events associated to the use of short peripheral venous catheters (SPVC) is an indicator of quality of service. The objective was to report the incidence and risk factors associated to adverse events in SPVC.
Methods: Prospective cohort study. All patients with a SPVC for more than 48 hours were included. The outcome variables were dysfunction, chemical phlebitis and bacterial phlebitis. The data registered were age, sex, underlying diseases, nutritional status, site of placement, skin condition, administered intravenous fluids, and catheter dressing. Regarding statistical analysis, incidence rate for each adverse event was calculated per 100 catheters and per 1000 catheter-days. Univariate and multivariate analysis of risk factors were performed.
Results: 410 catheters were analyzed. Median of SPVC use was of three days. There was no evidence of infectious complications: 11.4 % presented chemical phlebitis and 56.3 % mechanical malfunction; the incidence rate was 35.6 and 175 per 1000 catheter-days, respectively. In the multivariate analysis, the risk factors associated to chemical phlebitis were skin lesions (p = 0.001, RR 3.479), and additional dressing use (p = 0.007, RR 4.025); for mechanical malfunction the only risk factor was the administration of intravenous chemotherapy (p = 0.026, RR 4.293).
Conclusions: The malfunction incidence rate was high; in consequence, the catheter was removed before 96 hours of use. This could explain the absence of infectious complications.

Keywords	Palabras clave
Catheters	Catéteres
Phlebitis	Flebitis
Adverse effects	Efectos adversos

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

El uso de los dispositivos intravasculares ha sido de gran utilidad clínica, ya que permite un acceso rápido y seguro al torrente sanguíneo; sin embargo, estos dispositivos no están exentos de riesgos.[1,2] La venoclisis (VC) o catéter venoso corto periférico es el recurso más frecuentemente utilizado en pacientes hospitalizados. Las complicaciones o eventos adversos que se reportan con mayor frecuencia son: la flebitis química, entre 13 y 55 %; la infiltración, entre 11 y 58 %; la obstrucción, entre 19.5 y 23 %; y la salida accidental entre 6 y 15 %. La flebitis bacteriana ha recibido mayor atención, dado que puede progresar a celulitis y sepsis; afortunadamente su frecuencia es baja.[3-4]

En un estudio efectuado en el Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund" se encontró que las complicaciones se incrementaban con el mayor tiempo de permanencia del catéter, sobre todo cuando excedían las 48 horas de su instalación.[5] Otros factores que se asociaron a flebitis fueron la enfermedad principal del paciente (neoplasias, nefropatía, inmunodeficiencia) y la condición de neutropenia. En otro hospital pediátrico, se informó que de 1032 VC instaladas en 342 niños, en 903 VC se utilizó aguja de mariposa de acero inoxidable y en 129 se utilizaron catéteres de teflón. La duración promedio fue de 29.9 ± 19.9 horas y 93.7 % no tuvieron complicaciones. Las complicaciones en el resto fueron: flebitis, cuerda residual, infiltración y obstrucción.[6] En Brasil se realizó un ensayo aleatorio controlado en niños de 0 a 12 años para evaluar la fijación utilizada. El grupo control incluyó catéteres intravenosos periféricos fijados con cinta adhesiva; el grupo I utilizó gasa estéril y el grupo II, película transparente estéril.[7] Con relación a la presencia de flebitis y el tipo de material utilizado, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos. La gasa estéril demostró tener un mejor desempeño en comparación con los otros grupos estudiados.

Para reducir el riesgo de flebitis asociada al uso de VC se han empleado diferentes estrategias: filtros para captar precipitados de proteínas y microcristales de medicamentos, película plástica transparente estéril para cubrir el sitio de inserción, el establecimiento de un equipo de enfermería especialmente adiestrado para instalar y cuidar catéteres, y el cambio a las 96 horas para pacientes adultos, pero sin recomendación para pacientes pediátricos.[8-10] En un ensayo clínico aleatorizado se evaluó el reemplazo rutinario frente al clínicamente indicado de VC en adultos. El cambio rutinario se llevó a cabo a las 72 horas y en el grupo experimental se cambió el catéter solamente ante un evento adverso. No hubo diferencia en la tasa de flebitis, infiltración, oclusión o retiro accidental.[11]

La mayoría de los estudios sobre infecciones relacionadas con el uso de dispositivos intravasculares se enfocan en el uso de catéter venoso central, y pocos registran los efectos secundarios relacionados con catéteres venosos periféricos, por lo que el objetivo de este estudio fue reportar la incidencia y los factores de riesgo para eventos adversos asociados a la colocación de catéteres venosos cortos periféricos.

[a]Servicio de Infectología
[b]División de Epidemiología Hospitalaria
[c]Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Coordinación de Investigación en Salud

[a,b]Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: María Guadalupe Miranda-Novales
Teléfono: (55) 5627 6900, extensiones 22507 y 21071
Correo electrónico: guadalupe.mirandan@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: la vigilancia de los eventos secundarios al uso de catéteres venosos periféricos es un indicador de calidad de la atención. El objetivo del estudio fue reportar la incidencia y los factores de riesgo para eventos adversos asociados a catéteres cortos periféricos.
Métodos: estudio de cohorte prospectiva. Se incluyeron pacientes que tuvieron catéter corto periférico por más de 48 horas. Las variables de resultado fueron la disfunción y la flebitis química o bacteriana. Se registró edad, sexo, enfermedad de base, estado nutricional, sitio y lugar de colocación, calidad de la piel, tipo de soluciones administradas y fijación. En cuanto al análisis estadístico, se calculó la incidencia de los eventos adversos por 100 catéteres y por 1000 días catéter; se realizó análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo.
Resultados: se incluyeron 410 catéteres, con una mediana de días de uso de tres días. No hubo complicaciones infecciosas: 47 presentaron flebitis química (11.4 %) y 231 disfunción mecánica (56.3 %), la densidad de incidencia fue de 35.6 y 175 por 1000 días catéter respectivamente. En el análisis multivariado los factores asociados con flebitis química fueron lesiones en piel (p = 0.001, RR 3.479), y uso de recubrimiento extra (p = 0.007, RR 4.025); para disfunción mecánica fue administración de quimioterapia (p = 0.026, RR 4.293).
Conclusión: la tasa de disfunción fue elevada, lo que lleva a retiro del catéter antes de las 96 horas. No se registraron complicaciones infecciosas.

Métodos

Se trata de un estudio de cohorte prospectiva. Se incluyeron pacientes hospitalizados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI a los que se les instaló VC de por lo menos 48 horas y permanecieron en el hospital al menos 48 horas después del retiro de la vía venosa periférica. Se descartaron los pacientes que fueron egresados antes de 48 horas del retiro del dispositivo, a los que no se les pudiera realizar la evaluación final. Las variables de resultado fueron: disfunción mecánica, flebitis química o bacteriana y celulitis. Se registró de cada paciente: edad, sexo, enfermedad de base, estado nutricional, sitio y lugar de colocación, calidad de la piel, tipo de soluciones administradas, administración de antibióticos, quimioterapia, productos sanguíneos y tipo de fijación (férula, tela adhesiva, gasa, película transparente estéril). Diariamente se evaluó el sitio de colocación y las condiciones de la VC. Al menos dos participantes del protocolo calificaron el evento como adverso.

Para el análisis estadístico se uso estadística descriptiva. Se calculó la densidad de incidencia para las variables de resultado, por 100 catéteres y por 1000 días catéter. Se realizó análisis univariado y multivariado de regresión logística para evaluar los factores asociados al evento adverso. El análisis se realizó con el programa SPSS, versión 20.0

En relación con los aspectos éticos, el estudio correspondió a un estudio sin riesgo, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud. Todos los datos recabados se manejaron de manera confidencial. No se detectaron desviaciones al momento de la revisión de la venoclisis que pusieran en riesgo al paciente. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación con el número R-2014-3603-6.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 410 catéteres cortos periféricos que fueron colocados a 211 niños. De estos, 46.3 % fueron mujeres y 53.7 % hombres. La mediana de peso fue de 10.7 kg. Se colocaron en promedio 1.9 VC por paciente, que se distribuyeron de la siguiente manera: una VC en 57.8 %, dos catéteres en 19.4 %, tres catéteres en 9 %, cuatro catéteres en 5.2 %, cinco catéteres en 5.7 %, seis catéteres en 1.4 %, siete catéteres en 0.5 % y ocho catéteres (el mayor número) en 1 %. De todas las VC, 350 (85.4 %) fueron colocadas en hospitalización, 45 (11 %) en admisión continua y 15 (3.6 %) en quirófano. Además, 141 VC (34.4 %) se instalaron en pacientes con algún grado de desnutrición, 34 (8.3 %) en pacientes obesos y 235 (57.3 %) en pacientes con peso adecuado para su edad.

La mediana de días de duración de la VC fue de tres días; 24 VC (5.8 %) tuvieron un día de permanencia; 100 catéteres (24.4 %) dos días; 130 (31.7 %) tres días de permanencia; 100 catéteres (24.4 %) cuatro días; 39 (9.5 %) cinco días; diez (2.5 %) seis días; cinco (1.2 %) siete días, y dos catéteres permanecieron ocho días (0.5 %).

Dentro del tiempo de estudio ningún paciente presentó flebitis infecciosa y 47 (de 211) (22.2 %) presentaron flebitis química. El mayor número de eventos se registró en las primeras 72 horas de instalada la VC, el primer día fueron cinco (10.6 %), el segundo día 14 (29.7 %), el tercer día 13 (27.6 %), el cuarto día ocho (17 %), el quinto día seis (12.7 %), y al séptimo día un evento (2.1 %) (figura 1).

En el cuadro I se observa la distribución y las características de los eventos de flebitis química y disfunción. Ambos eventos se presentaron con mayor frecuencia en menores de dos años, y en los pacientes que recibían antibióticos. La mayoría de los eventos de flebitis química se presentaron en pacientes que tenían desnutrición de moderada a grave.

La fijación de las VC se realizó con tela adhesiva sobre tela microporosa, a 252 (61.4 %) se les colocó una película transparente, a 134 (32.8 %) se les colocó férula (tipo avión) y a 24 (5.8 %) se les colocó un pañal a manera de protección. De los pacientes que presentaron flebitis química encontramos lo siguiente, en 33 (70.2 %) se colocó solo película transparente, a nueve (19.2 %) se les cubrió con pañal y en cinco (10.6 %) se utilizó férula. Para los eventos en que se presentó disfunción, a 132 (de 231) (57.2 %) se les colocó película semitransparente, a 17 (7.4 %) se les cubrió con pañal y en 82 (35.4 %) se utilizó férula.

Se realizó análisis univariado para los dos eventos adversos encontrados. Para la disfunción mecánica se encontró como factor de riesgo estadísticamente significativo la administración de antibióticos (RR 3.128, IC 95 %: 2.082-4.730, $p < 0.001$), y como factor protector (RR 0.361, IC 95 %: 0.138-0.711, $p = 0.004$), la administración de solo soluciones y otros medicamentos (excepto antibióticos, quimioterápicos y productos sanguíneos). Para flebitis química, los factores de riesgo asociados fueron las lesiones en piel (RR 4.605, IC 95 %: 2.359-8.988, $p = 0.003$), el uso de pañal como recubrimiento extra (RR 5.887, IC 95 %: 2.389-14.507, $p < 0.001$), y la administración de antibióticos (RR 4.526, IC 95 %: 1.975-10.373, $p = 0.005$). Se encontró como factor protector la administración de solo soluciones (RR 0.288, IC 95 %: 0.119-0.697, $p = 0.006$).

Al efectuar el análisis multivariado, solamente dos factores se asociaron en forma independiente con la presentación de flebitis química: las lesiones en piel (RR 3.479, IC 95 %: 1.688-11.863, $p = 0.001$), y el uso de pañal como recubrimiento (RR 4.025, IC 95 %: 1.474-11.039, $p = 0.007$) (cuadro II).

Para disfunción mecánica se encontró que la administración de quimioterapia fue un factor de riesgo con diferencia estadísticamente significativa (RR 4.293, IC 95 %: 1.188-15.545, $p = 0.026$), y como un factor protector, la administración de soluciones y otros medicamentos (RR 0.216, IC 95 %: 0.062-0.763, $p = 0.017$) (cuadro III).

La densidad de incidencia para flebitis química fue de 35.6 y para disfunción mecánica 175 x1000 días catéter.

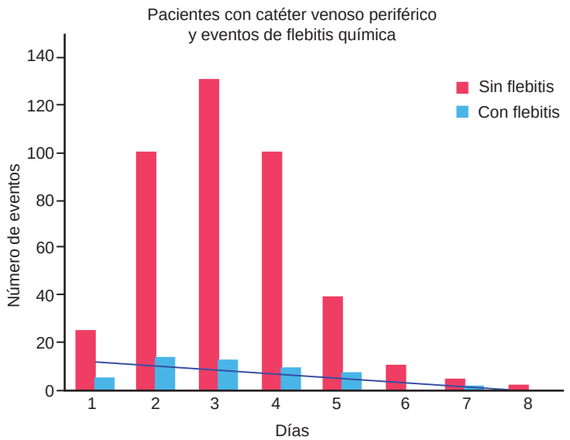


Figura 1 Distribución de los eventos de flebitis química en los pacientes con catéteres cortos de acuerdo al día de presentación

Discusión

En el estudio no se registraron complicaciones infecciosas asociadas al uso del catéter venoso periférico. Esta información contrasta con lo reportado en la literatura, y puede explicarse por la duración del catéter en los pacientes incluidos. Se ha demostrado previamente que a mayor tiempo de instalación, la frecuencia de colonización es mayor y el riesgo de infección incrementa;[12] sin embargo, los pacientes incluidos en el estudio tuvieron una mediana de estancia de la VC de tres días, por lo que no llegaron a presentarse las complicaciones infecciosas referidas por otros autores. Varios estudios han demostrado que la capacitación continua del personal de salud y la implementación de guías para el cuidado de los accesos venosos disminuyen la frecuencia de los eventos adversos asociados al uso de catéteres tanto periféricos como centrales.[13-17] La guía de práctica clínica sirve como base para los manuales que se utilizan en las unidades médicas según el personal y tipo de pacientes. Si bien un grupo menor de pacientes continúa con la VC durante más de 72 horas, no se encontraron eventos de infección, lo cual refleja el trabajo del grupo de enfermería. De manera destacada, tampoco se encontraron eventos de bacteriemia, situación que no solo se relaciona con el desarrollo de flebitis infecciosas y celulitis, sino también con la contaminación de las soluciones parenterales.[18]

Recientemente se ha puesto en duda la recomendación del cambio rutinario de los catéteres cortos para

Al índice

Cuadro I Distribución y características de los eventos de flebitis química y disfunción del catéter

Variable	Flebitis química (n = 47)		Disfunción (n = 231)	
	Mediana	Intervalo	Mediana	Intervalo
Días catéter	3	1-7	3	1-8
	n	%	*n*	%
Edad				
< de 2 años	32	68	146	63.2
> 2 años	15	32	85	36.8
Peso adecuado para la edad	12	25.5	128	55.4
Obesidad	3	6.5	12	5.2
Desnutrición de moderada a grave	32	68	91	39.4
Calidad de la piel				
Sana	29	61.8	189	81.8
Eritema y petequias	17	36.2	41	17.7
Hematoma y laceraciones	1	2	1	0.5
Tipo de recubrimiento				
Cubierta transparente	33	70.2	132	57.2
Pañal	9	19.2	17	7.4
Férula	5	10.6	82	35.4
Administración				
Antibióticos	40	85.1	164	71
Quimioterapia	1	2.1	14	6
Componentes sanguíneos	0	0	5	2.2
Soluciones intravenosas y otros medicamentos	6	12.8	50	21.8

Cuadro II Análisis multivariado de los factores de riesgo para flebitis química

Variables	RR	IC 95 %		*p*
Sexo	0.774	0.401	1.495	0.446
Desnutrición	1.784	0.916	3.477	0.089
Lesiones en piel	3.479	1.688	11.863	0.001
Uso de pañal como recubrimiento	4.025	1.474	11.039	0.007
Lugar de colocación	0.917	0.330	2.551	0.868
> 3 días catéter	0.936	0.460	1.903	0.854
Administración de antibióticos	4.885	0.395	60.464	0.217
Administración de quimioterapia	1.531	0.117	20.083	0.931
Soluciones intravenosasy otros medicamentos*	1.373	0.106	17.780	0.809

*Administración de soluciones intravenosas y medicamentos (excepto antibióticos y quimioterápcos)
RR = razón de riesgo; IC 95 % = intervalo de confianza al 95 %

Cuadro III Análisis multivariado de los factores de riesgo para disfunción mecánica

Variables	RR	Intervalo de confianza		*p*
Sexo	1.287	0.843	1.965	0.242
Desnutrición	1.087	0.866	1.365	0.472
Lesiones en piel	1.264	0.674	2.370	0.466
Uso de pañal como recubrimiento	2.056	0.746	5.668	0.163
Lugar de colocación	1.283	0.703	2.341	0.417
Uso catéter > 3 días	1.029	0.657	1.612	0.899
Administración de antibióticos	0.723	0.239	2.803	0.609
Administración de quimioterapia	4.293	1.188	15.545	0.026
Administración de productos sanguíneos	0.877	0.222	3.456	0.883
Soluciones y otros medicamentos*	0.218	0.062	0.763	0.017

*Administración de soluciones intravenosas y medicamentos (excepto antibióticos y quimioterápicos)
RR = razón de riesgo

disminuir la frecuencia de complicaciones, sobre todo las infecciosas. Las revisiones sistemáticas no han encontrado diferencias a favor del cambio rutinario frente al cambio por indicación clínica.[11,19] Estos estudios no han incluido pacientes pediátricos, y la única recomendación que se menciona en las guías, es que el catéter se puede conservar mientras funcione adecuadamente. En este estudio no se puede concluir sobre el tiempo máximo de uso de VC ante la ausencia de complicaciones infecciosas.

La densidad de incidencia de los eventos adversos fue elevada, en comparación con los reportes de la literatura. Sobre todo para el desenlace disfunción, que obliga necesariamente al retiro del catéter, y explica la corta duración del dispositivo. La administración de quimioterapia fue el único factor que se asoció independientemente a la disfunción. Denisia de Brito *et al*.[20] realizaron una evaluación de la literatura sobre el uso de catéteres periféricos frente a los catéteres centrales para el uso de quimioterapia, pero no encontraron datos que sustentaran que uno de ellos fuera superior al otro. Como era esperado, si al paciente no se le administran antibióticos, quimioterápicos o productos sanguíneos, el riesgo de presentar disfunción disminuye. Es necesario reforzar los protocolos de administración de medicamentos con la finalidad de conservar la VC por un mayor tiempo, disminuir el número de punciones, mantener la integridad de la piel, y evitar a mediano plazo la instalación de un catéter venoso central.[21-22]

En los años recientes se ha incrementado el número de estudios sobre la importancia y el cuidado de los catéteres periféricos, la instalación percutánea de catéteres centrales y la utilidad incluso para administrar nutrición parenteral en recién nacidos.[23] En el estudio el principal motivo de retiro del catéter periférico fue disfunción; en el estudio de Barria *et al*.[24] el principal motivo fue la extravasación. En segundo lugar como causa de retiro fue la flebitis química. Los factores asociados con significación estadística fueron las lesiones en la piel y el uso de un pañal a manera de recubrimiento o protección para evitar la extracción accidental del catéter. Con relación a la piel, es necesario identificar el mejor sitio para la instalación de la VC: a pesar de que la mayoría de los pacientes incluidos tenían la piel sana en el momento de la instalación, los pocos con lesiones fueron los que presentaron flebitis. Por otra parte, no existe recomendación en las guías para utilizar materiales diferentes a las férulas, las cintas microporosas, tela adhesiva y película transparente para la fijación del catéter. Machado *et al.* no encontraron diferencia con diferentes fijaciones,[7] pero un material que cubre completamente el sitio de inserción y que incrementa el calor local favorece la humedad y dificulta la revisión adecuada del catéter instalado.

Este estudio tiene varias limitaciones. La primera es que no se encontraron eventos infecciosos, por lo que es necesario incrementar el número de catéteres en vigilancia. Tampoco fue posible evaluar el número de punciones que se realizaron al instalar el catéter.

Conclusión

En resumen, este estudio no puede establecer recomendaciones sobre el tiempo máximo de estancia del catéter venoso corto periférico. La tasa de disfunción es muy elevada y el único factor de riesgo independiente fue la administración de quimioterapia, lo cual no es posible modificar; si bien alcanzó significación estadística, el uso de recubrimiento adicional, en este caso un pañal para evitar la extracción accidental, incrementa el riesgo tanto para disfunción como para flebitis química, por lo que debe evitarse.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Pujol M, Hornero A, Saballs M, Argerich MJ, Verdaguer R, Cisnal M, et al. Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital. J Hosp Infect. 2007;67(1):22-9.
2. Castro-Hernández GO, Figueroa-García S, Leo-Méndez V. Experiencia en catéteres venosos centrales y periféricos en el centro estatal de cancerología, Veracruz, México, 2006-2009. Rev Med Universidad Veracruzana[Internet]. Enero-Junio; 2010: 11-16.
3. Capdevila JA. El catéter periférico: el gran olvidado de la infección nosocomial. Rev Esp Quimioter. 2013;26(1):1-5.Texto libre http://seq.es/seq/0214-3429/26/1/capdevila.pdf
4. Hadaway L. Short peripheral intravenous catheters and infections. J Infus Nurs. 2012;35(4):230-40.
5. Trejo y Pérez JA, Cabrera GR, Villasis KM, Padilla BG, Fajardo GA. Factores de riesgo para el desarrollo de flebitis bacteriana asociada a venoclisis en niños. Bol Med Hosp Infant Méx. 1994; 51(12):753-8.
6. Guzmán RJ, Vélasquez JL, Núñez BR, Mota-Hernández F, Saiz-Calderón M, Briones-Rosales S. Complicaciones de las venoclisis en niños. Bol Med Hosp Infant Mex.1986; 43(4): 211-8.
7. Ferreira-Machado A, Goncalves-Pedreira MLG, Noda-Chaud M. Eventos adversos relacionados al uso de catéteres intravenosos periféricos en niños según los tipos curativos. Rev Latino-am Enfermagem[Internet]. 2008;16(3). Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n3/es_05.pdf
8. Consejo de Salubridad. I Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas a líneas vasculares[Internet]. México: Consejo de Salubridad; 2013.
9. Tomford JW, Hershey C, McLaren C, Porter D, Cohen D. Intravenous therapy team and peripheral venous catheter associated complication. Arch Intern Med. 1984;144(6):1191-4.
10. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, Clin Infect Dis. 2011;52(9):e162-93.Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3106269/
11. Rickard CM, Webster J, Wallis MC, Marsh N, McGrail MR, French V, et al. Routine versus clinically indicated replacement of peripheral intravenous catheters: a randomised control equivalence trial. Lancet. 2012;380(9847): 1066-74.
12. Grüne F, Schrappe M, Basten J, Wenchel HM, Tual E, Stützer H; Cologne Quality Control Network. Phlebitis rate and time kinetics of short peripheral intravenous catheters. Infection. 2004;32(1);30-2.
13. Mestre G, Berbel C, Tortajada P, Alarcia M, Coca R, Fernández MM, et al. Succesful multifaceted intervention aimed to reduce short peripheral venous catheter related adverse events: a quasi experimental cohort study. Am J Infect Control. 2013;41(6):520-6.
14. Espinosa-Martinez D, Maldonado-Ramírez NE. Mantenimiento de los accesos vasculares en la UCI. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2008;22(4):236-40. Texto libre http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2008/ti084f.pdf
15. Bellido-Vallejo JC, Carrascosa-García MI, García-Fernandez FP, Tortosa-Ruiz MP, Mateos-Salido MJ, Delmoral-Jiménez J et al. Guía de cuidados en accesos venosos periféricos y centrales de inserción periférica. Evidentia[Internet]. 2006;3(9). Disponible en: http://www.index-f.com/evidentia/n9/guia-avp.pdf
16. Ferrete-Morales C, Vázquez-Pérez MA, Sánchez-Berna M, Gilabert-Cerro I, Corzo-Delgado JE, Pineda-Vergara JA, et al. Incidencia de flebitis secundaria por catéter venoso de acceso periférico e impacto de un protocolo de manejo. Enferm Clín. 2010:20(1);3-9.
17. Velázquez-Mendoza S, Gómez-Alonso C, Cuamatzi-Peña MT, Izquierdo-Puente MI. Conocimiento y criterios de enfermería para evitar flebitis en neonatos con catéter venoso periférico. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2009;17(3):143-7.
18. Coria-Lorenzo JJ, Gallardo-del Valle D, Saavedra-Barrios MA, Castilla-Serna L, Guevara-Leonel R, De la Luz-Rosas G. Riesgo de bacteremia por soluciones parenterales. Estudio prospectivo en un servicio de Infectología. Rev Mex Pediatr. 2003;70(1);5-9.
19. Webster J, Osborne S, Rickard CM, New K. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2013;30:4.
20. Denisia-de Brito C, Ribeiro-de Paula Lima ED. Dispositivo intravascular periférico curto mais seguro para infusão de quimioterápicos antineoplásticos vesicantes: o que a literatura diz. Revista Mineira de Enfermagem[Internet]. 2012;16:2 Disponible en: http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/529
21. Ferrer-Espin A, Macías-Garrido E, Meza-Cardona J, Cabrera-Jardines R, Rodriguez-Weber F, Díaz-Greene, et al. Infecciones relacionadas con catéteres venosos: incidencia y otros factores. Med Int Mex. 2008; 24(2):112-9.
22. González-Velázquez J, González-Cejudo MN, Pardo-Morales RV. Infecciones nosocomiales relacionadas a catéter central. Arch Inv Mat Inf. 2012; IV (1):33-8.
23. Ainsworth S, Clerihew L, McGuire W. Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates. Cochrane Database Syst Rev2007; 3: CD004219. DOI:10.1002/14651858.CD004219.pub3.
24. Barria RM, Santander G. Acceso vascular periférico en neonatos de cuidado intensivo: experiencia de un hospital público. Ciencia y enfermería[Internet]. 2006;XII(2):35-44.

Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía nosocomial en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiovascular

Rocío Elvira Fortanelli-Rodríguez,[a] Alejandro Gómez-Delgado,[b] José Manuel Vera-Canelo,[c] Miguel Ángel Alvarado-Diez,[d] Guadalupe Miranda-Novales,[e] María Elena Yuriko Furuya,[f] Fortino Solórzano-Santos,[g] José Guillermo Vázquez-Rosales[a]

Risk factors related to nosocomial pneumonia in pediatric patients undergoing heart surgery

Objective: Procalcitonin is a diagnostic marker useful to discern infections and non-infectious complications in heart surgeries. The aim is to describe risk factors related to nosocomial pneumonia and the predictive value of serum procalcitonin in pediatric patients undergoing heart surgery.
Methods: During a year a nested case-control study was carried out in a third level hospital. All patients undergoing open-heart surgery were followed and clinical data searching for pneumonia were registered every day. Blood samples for determination of procalcitonin were taken 48 hours after surgery. Those patients who developed pneumonia based on CDC clinical criteria were defined as cases; and controls were those patients who did not developed pneumonia.
Results: 188 patients underwent heart surgery (15 % developed pneumonia). Ninety-seven patients were submitted to open-heart surgery: 24 cases and 73 controls. Seventy-eight % of cases developed pneumonia between second and fifth day after surgery. The average time of surgery, extracorporial bypass, aortic cross-clamp, and mechanical ventilation were greater in control patients. The frequency of open sternotomy, reintubation, and surgical wound infections was greater in case patients.
Conclusions: Some of the events related to heart surgery and their subsequent management are associated significantly to the development of hospital-acquired pneumonia.

Keywords	Palabras clave
Procalcitonin	Procalcitonina
Thoracic surgery	Cirugía cardiovascular
Risk factors	Factores de riesgo
Pediatrics	Pediatría

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

Antecedentes

Se considera que en países desarrollados las cardiopatías congénitas son la primera causa de muerte entre 1 y 12 meses de edad. Alrededor de dos terceras partes de estas malformaciones requieren de tratamiento quirúrgico en algún momento de su evolución, ya que sin él un tercio de los pacientes evolucionan críticamente y fallecen en el primer año de vida.[1]

Por otra parte las infecciones nosocomiales representan un serio problema entre los pacientes quirúrgicos, estando las infecciones de vías respiratorias bajas entre las complicaciones mas frecuentemente reportadas en los pacientes que son sometidos a estos procedimientos y que requieren estancia en una unidad de cuidados intensivos (UCI).[2-3] En sujetos adultos la estancia intrahospitalaria en la UCI es mayor en pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollan neumonía, y es probablemente la causa más frecuente y severa de infección en este grupo de pacientes, asociándose a una mortalidad alta comparada con otras infecciones nosocomiales, como la de vías urinarias o la de herida quirúrgica.[4] En niños la mortalidad global atribuida a neumonía nosocomial ha sido estimada en 11 %.[5]

Los pacientes pediátricos sometidos a cirugía de corazón son una población con alto riesgo para desarrollar neumonía asociada a ventilador, pero la información con respecto a este tema es escasa. Algunos factores de riesgo involucrados en el desarrollo de neumonía nosocomial en este grupo de pacientes (ventilación mecánica, tratamiento antibiótico) son comunes para otros grupos de pacientes; sin embargo, existen factores particulares, como la duración de la cirugía, el pinzamiento aórtico, el sometimiento a circulación extracorpórea, la administración previa de antibióticos, etcétera.[5]

[a]Servicio de Infectología
[b]Unidad de Investigación en Epidemiología
[c]Servicio de Cardiocirugía
[d]Unidad de Terapia Intensiva
[e]Unidad de Investigación en Infecciones Nosocomiales
[f]Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias
[g]Dirección Médica

[a,c,d,g]Hospital de Pediatría
[b,e,f]Coordinación de Investigación en Salud

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: José Guillermo Vázquez-Rosales
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22462
Correos electrónicos: guillermo.vazquezr@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: la procalcitonina (PCT) sirve para discriminar entre infección y complicaciones no infecciosas en cirugías cardiacas. Se busca describir el riesgo de neumonía nosocomial y la utilidad de la PCT en el diagnóstico de pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiovascular.
Métodos: estudio de casos y controles anidados en una cohorte. Durante un año a todos los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular se les hizo seguimiento diario de sus condiciones clínicas y determinación de PCT a las 48 horas de haber sido intervenidos quirúrgicamente. Se tomaron exclusivamente los pacientes sometidos a circulación extracorpórea: los casos desarrollaron neumonía según los criterios del CDC; los controles, no.
Resultados: se intervinieron 188 pacientes. Desarrolló neumonía el 15 %. Fueron sometidos a circulación extracorpórea 97 pacientes, quedando 24 casos y 73 controles. El 78 % de los casos desarrolló proceso neumónico entre el segundo y el quinto día postquirúrgico. La media del tiempo quirúrgico (TQ), circulación extracorpórea (TCE), pinzamiento aórtico (TPA) y ventilación mecánica fueron mayores en los casos ($p < 0.001$). La frecuencia de esternotomía abierta, reintubación e infección de herida quirúrgica fue más alta en el grupo de casos ($p < 0.001$).
Conclusiones: algunos eventos del proceso quirúrgico cardiovascular y su posterior manejo están significativamente asociados al desarrollo de neumonía nosocomial en niños.

En un estudio prospectivo se reportaron como factores de riesgo para el desarrollo de neumonía nosocomial después de cirugía cardiaca, la reintubación (RM 62.5), la presencia de sonda nasogástrica (RM 19.7), el uso previo de antibióticos de amplio espectro (RM 6.6) y la transfusión sanguínea (RM 12.8).[6] Mandakini *et al*. describen además la presencia de enfermedad pulmonar crónica, cirugía de urgencia y uso de esteroides.[7] En un análisis multivariado Fischer *et al*. encontraron que la neumonía después de cirugía cardiaca está asociada con un retraso en la extubación mayor de 3.7 días.[8]

La presencia de infección de vías respiratorias altas previa a la cirugía cardiaca estuvo asociada con un incremento en la incidencia de complicaciones respiratorias, así como en la estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, por lo que fue un predictor de infección postquirúrgico.[9] Sin embargo, los resultados de un estudio para determinar la frecuencia y la etiología de neumonía en pacientes adultos con cirugía cardiaca mayor mostró que el valor de la vigilancia mediante cultivos de aspirado bronquial, en la predicción de neumonía en pacientes ventilados, es un método diagnóstico que se anticipa a la etiología de la neumonía solo en un pequeño porcentaje de pacientes.[6]

Por otra parte la cirugía cardiaca puede inducir una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por alteraciones hemodinámicas y respiratorias que pueden dar lugar a confusión con un proceso infeccioso agregado. Esta respuesta resulta de una combinación de varios factores que incluyen la exposición a superficies no lisas, trauma quirúrgico, reperfusión o isquemia miocárdica y descarga de endotoxinas.[10]

La procalcitonina (PCT), inicialmente descrita como un marcador de infección, ha surgido desde la década pasada como un marcador específico y sensiblemente asociado con infección bacteriana.[11-12] Para determinar el valor de la PCT como marcador de infección después de cirugía cardiaca en población adulta, se encontró que la concentración sérica de la PCT está modificada por el propio evento quirúrgico, con un pico transitorio de 1 ng/mL.[13] En presencia de fiebre posquirúrgica se observan cifras > 1 ng/mL, lo cual sugiere infección sistémica; se ha observado también que existe modificación en las cifras de procalcitonina en pacientes manejados previamente con antibióticos.[14] Arkader *et al*. realizaron un estudio en niños y evaluaron el comportamiento de la PCT y la proteína C reactiva en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular; encontraron que ambas se elevan después del evento quirúrgico con la diferencia de que la PCT disminuye en el primer día posquirúrgico y la proteína C reactiva puede encontrarse elevada hasta tres días después de la cirugía en pacientes pediátricos que no desarrollan infección.[15] Consecuentemente la PCT se ha investigado en varios estudios como un marcador pronóstico en cirugía cardiaca con enfoque en la habilidad para predecir o discriminar entre infección y complicaciones no infecciosas.

El objetivo del presente estudio fue identificar los factores de riesgo prequirúrgicos, transquirúrgicos y posquirúrgicos asociados al desarrollo de neumonía nosocomial en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiaca, así como identificar si la elevación de PCT en el periodo postquirúrgico predice el desarrollo de esta complicación.

Métodos

Después de su aprobación por el Comité de Investigación, se realizó un estudio prospectivo de casos y controles anidados en una cohorte, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron al hospital en forma programada para cirugía cardiovascular. Se dio información del estudio a los familia-

res del paciente y se solicitó firma de consentimiento informado. Los factores prequirúrgicos se obtuvieron del expediente clínico. Una vez en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) para recuperación posquirúrgica, se realizó un seguimiento diario de las condiciones clínicas e identificación de los factores transquirúrgicos (nota posquirúrgica y de anestesia) y posquirúrgicos (hojas de enfermería y notas médicas de evolución). Se dio seguimiento a los pacientes desde su ingreso hasta 72 horas después del retiro de los dispositivos cardiacos (sondas mediastinales, marcapasos, etcétera). Se llevó un registro de datos que se vaciaron en una base SPSS para su análisis. Se tomaron muestras séricas para la determinación de niveles de procalcitonina a las 48 horas de la cirugía. Las muestras séricas se mantuvieron a –72 °C para su conservación y fueron procesadas al final del estudio en forma conjunta.

Se definió como caso a aquel paciente sometido a cirugía cardiaca ingresado a la UTIP que desarrolló neumonía nosocomial de acuerdo con los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés). Se definió como control a aquel paciente sometido a cirugía cardiaca durante el mismo periodo de estudio e ingresado a la UTIP que no desarrolló neumonía nosocomial. Se descartaron los pacientes que fallecieron antes de las 48 horas del evento quirúrgico. Se definió neumonía como la infección pulmonar que se adquiere en el hospital después de 48 horas de ingreso a la UTIP, de acuerdo con los criterios del CDC. Dentro de los factores prequirúrgicos se registraron sexo, edad, estado nutricional, inmunocompromiso, estancia hospitalaria previa a la cirugía y presencia de infección de vías aéreas superiores. Los factores transquirúrgicos registrados fueron: duración del evento quirúrgico, de la circulación extracorpórea y del pinzamiento aórtico, así como transfusión sanguínea. De los factores postquirúrgicos se registró la reintervención quirúrgica, el tiempo de permanencia de sondas mediastinales, pleurales y el uso apropiado de profilaxis antimicrobiana. La determinación de PCT se realizó mediante el ensayo BRAHMS PCT LIA (Hennigasdorf, Alemania), el cual es un ensayo cuantitativo con rango de medición de 0.3-500 ng/mL con resultado en aproximadamente dos horas.

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de las variables demográficas y se expresaron en promedio y desviación estándar o mediana y rangos, según su distribución. Se emplearon pruebas de chi cuadrada para la comparación de proporciones entre dos grupos. Se aplicó la prueba de *t* de Student para la comparación de variables cuantitativas entre grupos y se consideró significación estadística una $p < 0.05$. Se utilizaron curvas ROC para elegir el mejor valor de corte de la determinación de procalcitonina. Para la identificación de los factores de riesgo significativamente asociados a neumonía nosocomial se utilizó análisis univariado y multivariado. Los datos se analizaron con el programa del paquete estadístico de ciencias sociales (SPSS), versión 14.

Resultados

Descripción de la cohorte

Durante el periodo de estudio se incluyeron 188 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular; se excluyeron ocho por no cumplir con los criterios de inclusión. El 52 % fue del género masculino. El rango de edad fue de un mes a 84 meses, y el promedio fue de 21 meses. El 44 % de los pacientes tenían desnutrición crónica y el 16 % desnutrición aguda.

Los principales diagnósticos cardiológicos fueron: comunicación interventricular (16 %), persistencia de conducto arterioso (13 %), tetralogía de Fallot (11 %) y comunicación interauricular (9 %). En el 53 % de los pacientes el procedimiento quirúrgico fue abierto (esternotomía y circulación extracorpórea) y en el resto el procedimiento fue cerrado (toracotomía sin circulación extracorpórea). Los principales procedimientos quirúrgicos realizados en estos pacientes fueron cierre de CIV (21.1 %), cierre de conducto arterioso (20 %) y la realización de fístula sistémico-pulmonar (16.7 %).

Al 72.8 % de los pacientes se les administró profilaxis antimicrobiana prequirúrgica considerada como adecuada y solo un paciente recibió cefalosporinas de tercera generación antes del evento quirúrgico. En dos pacientes se documentó infección de vías respiratorias altas previa a la cirugía. Fueron sometidos a circulación extracorpórea 97 pacientes (53 %). El 97.8 % de los pacientes requirieron de ventilación mecánica y permanecieron con cánula orotraqueal un promedio de 36 horas; requirieron de reintubación el 10 % de los pacientes. La estancia hospitalaria promedio en días previos al evento quirúrgico fue de 1.9 días. Menos del 2 % de los pacientes requirieron de reintervención quirúrgica y en el 4.4 % fue necesario dejar esternotomía abierta después del evento quirúrgico. El 65 % de los pacientes requirió transfusión de paquete globular y se administró un promedio de 1.4 paquetes por paciente. La mortalidad en la cohorte estudiada fue del 5 %.

Frecuencia de neumonía nosocomial en la cohorte

Después del evento quirúrgico, 27 pacientes desarrollaron neumonía (15 %), y la la razón hombre-mujer para el desarrollo de esta complicación fue de 2:1, predominando en el grupo de edad de 1 a 29 meses (21 casos).

El 78 % de los casos se diagnosticó entre el segundo y el quinto día después de la cirugía. La frecuencia fue mayor en aquellos a los que se les realizaron procedimientos quirúrgicos complejos: corrección total de tetralogía de Fallot 60 % (3/5), corrección total de CAVP 55 % (6/11), Senning 100 % (2/2).

El 100 % de los pacientes que desarrollaron neumonía estuvieron sometidos a ventilación mecánica con un promedio de 120 horas y 33 % requirieron reintubación. De los tres pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica por segunda ocasión, dos desarrollaron neumonía, así como todos los pacientes con antecedente de esternotomía abierta posterior a la cirugía.

Solo en cuatro de los casos de neumonía hubo recuperación microbiológica en hemocultivos; los microorganismos recuperados fueron: *S. sanguis. S. aureus, E. coli y P. aeruginosa*. La mortalidad en el grupo de pacientes que desarrollaron neumonía fue del 14 %.

Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía

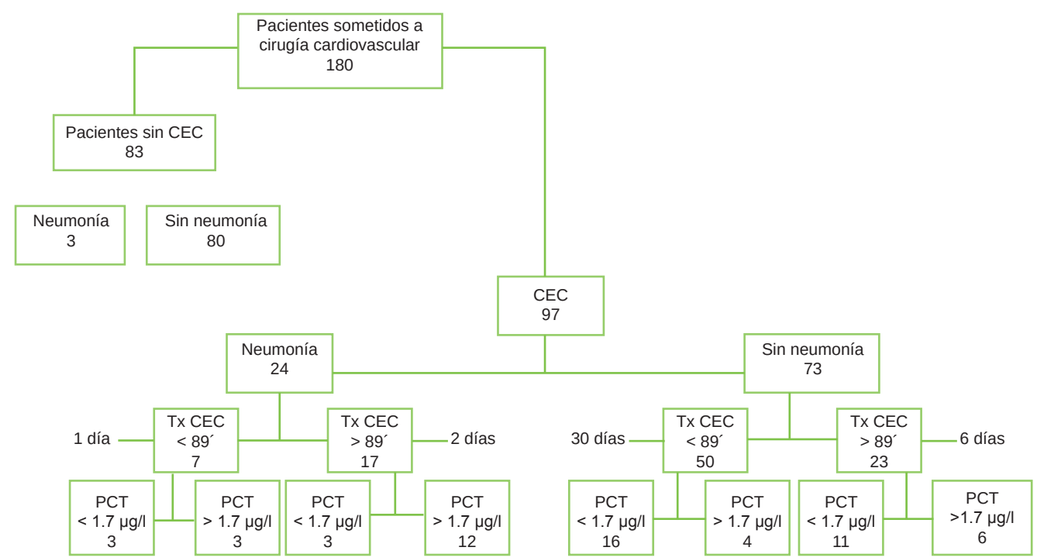
Para el establecimiento de los factores de riesgo de neumonía nosocomial, se estudiaron únicamente los pacientes sometidos a circulación extracorpórea, dado que estos pacientes presentan factores diferentes a los que no son sometidos a este procedimiento; por lo tanto, se descartaron 83 pacientes, restando 97, de los cuales 24 desarrollaron neumonía (24.7 %) (figura 1).

Las diferencias en las variables de género, edad y estado nutricional no fueron significativas entre los pacientes con y sin neumonía. La frecuencia de esternotomía abierta, reintubación e infección de herida quirúrgica fue más alta en el grupo de casos ($p < 0.001$), como se establece en el cuadro I.

Los siguientes factores se encontraron estadísticamente asociados al riesgo de desarrollar un proceso neumónico: permanencia de sonda mediastinal por más de cinco días: RM 3.63, IC 95 %: 1.17-11.40; permanencia de sonda pleural por más de 5.25 días: RM 9.45, IC 95 %: 2.61-35.7; tiempo quirúrgico (TQ) mayor a la media (225 min): RM 6.77, IC 95 %: 1.91-26.3; tiempo de circulación extracorpórea (TCE) mayor a la media (89 min): RM 4.36, IC 95 %: 1.65-15.42.

De los 97 pacientes incluidos para el análisis, solo se le pudo determinar la procalcitonina a las 48 horas postquirurgicas a 63, de los cuales 21 correspondieron al grupo de pacientes que desarrollaron neumonía y 42 al grupo sin desarrollo de neumonía, con una mediana de la concentración de procalcitonina sérica de 4.42 µg/mL en el primer grupo, que fue significativamente diferente ($p < 0.05$) al

Figura 1 Distribución de 180 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, según su evolución clínica, tiempo de circulación extracorpórea y determinación de procalcitonina



CEC = circulación extracorpórea; Tx = Tiempo; PCT = procalcitonina; sd = sin determinación

segundo grupo (mediana de 0.45 µg/mL). Mediante el análisis de curvas ROC se tomó como el valor de corte sugestivo de proceso neumónico una concentración ≥ 1.7 µg/mL. La sensibilidad de la prueba para predecir el desarrollo de un proceso neumónico fue de 72 % (IC 95 %: 50-93), una especificidad de 79 % (IC 95 %: 65-92), un valor predictivo positivo de 63 % (IC 95 %: 41-84), y un valor predictivo negativo de 85 % (IC 95 %: 72-97). En el analisis univariado la concentración de procalcitonina igual o mayor al valor de corte estimado se asoció en forma significativa al desarrollo de neumonía (cuadro I).

De las variables sometidas al análisis univariado, únicamente el antecedente de esternotomía abierta y la concentración sérica de procalcitonina igual o mayor a 1.7 µg/mL resultaron independientemente asociadas al desarrollo de neumonía al ser sometidas a análisis multivariado (cuadro II).

Discusión

A pesar de que se cuenta con criterios clínicos bien establecidos para el diagnóstico de neumonía nosocomial, en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en sus primeros días posoperatorios, es difícil en ocasiones realizarlo, debido a la respuesta inflamatoria sistémica secundaria al trauma quirúrgico, que incluye la presencia de fiebre dentro de las primeras 24 a 48 horas, la inestabilidad hemodinámica e inclusive la difícil interpretación radiológica.

El propósito de este estudio fue evaluar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de neumonía nosocomial, incluyendo la determinación de procalcitonina sérica a las 48 horas postquirúrgicas, en un grupo homogéneo de pacientes pediátricos que fueron sometidos a algún procedimiento quirúrgico cardiovascular. Previamente se han reportado estudios realizados en sujetos adultos y se han establecido

Cuadro I Análisis univariado de los datos

Variable	Neumonía		Sin neumonía		RM	IC (95 %)	*p*
	Media ± DE		Media ± DE				
Edad (en meses)	23 ± 18.7		28.2 ± 17.4				0.576
Ventilación mecánica (en horas)	110 ± 136		23 ± 27		3.22	0.75-15.2	< 0.001*
Tiempo de cirugía (en min)	253 ± 77		163 ± 66		6.77	1.91-26.3	< 0.001*
Tiempo CE (en min)	106 ± 58		38 ± 50		4.96	1.65-15.42	< 0.001*
Tiempo PA (en min)	53 ± 34		17 ± 25		2.64	0.89-8.04	< 0.001*
Permanencia de SP (en días)	5 ± 10		2 ± 7		9.45	2.61-35.7	< 0.001*
Permanencia de SM (en días)	5 ± 12		4 ± 9		3.63	1.17-11.4	< 0001*
	n	%	*n*	%			
Género masculino	15	62	38	52			0.480
Desnutrición	18	75	36	49			0.145
Profilaxis qx adecuada	21	87	57	78			0.244
Esternotomía abierta	8	33	0	0			< 0.001†
Reintubación	6	25	1	1			< 0.001†
Reintervención quirúrgica	2	8	1	1			0.150
Bacteriemia	3	12.5	6	8			0.392
Infección de herida quirúrgica	3	12.5	1	1			0.046†
Procalcitonina ≥ 1.7 µg/mL	15	62.5	10	13.69			< 0.001†

*se usó *t* de Student; † se usó chi cuadrada
RM = razón de momios; IC = intervalo de confianza; CE = circulación extracorpórea; PA = pinzamiento aórtico; SP = sonda pleural; SM = sonda mediastinal;

Al índice

Cuadro II Predictores de neumonía nosocomial en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. Analisis multivariado de regresión logística

Variables	*p*	RR	IC
Procalcitonina ≥ 1.7µg/mL	0.023	1.22	1.05 - 2.22
Esternotomia abierta	0.024	1.07	1 – 2.03

RR = razón de riesgo; IC = intervalo de confianza

algunos factores de riesgo pre y postquirúrgicos;[16] sin embargo, en el grupo de niños que requieren cirugía cardiaca son escasos los reportes sobre factores de riesgo antes, durante y después del evento quirúrgico.

La frecuencia de neumonía nosocomial desarrollada después de un evento quirúrgico cardiovascular observada en nuestro estudio fue mayor a las reportadas, respectivamente, por Bongo y Jashiashvili en Filipinas y Georgia, las cuales fueron < 5 %.[17,18] Este incremento puede ser explicado por las diferencias en las poblaciones analizadas, ya que estos estudios incluyeron pacientes escolares y adolescentes a diferencia del presente, en donde predominó el grupo de lactantes, en quienes debido a un incompleto desarrollo en el sistema inmune y a un déficit nutricional en la mayoría de ellos, sería esperada una mayor frecuencia de infecciones en general.

Nuestro estudio demostró que los factores de riesgo transquirúrgicos fueron los principales factores asociados al desarrollo de neumonía.

El antecedente de haber sido sometidos a circulación extracorpórea dividió a la cohorte estudiada en dos grandes grupos. Aquellos que no fueron sometidos a tal procedimiento tuvieron una frecuencia baja de neumonía, al contrario de los que fueron sometidos a tal evento, en quienes el proceso infeccioso se presentó ocho ocasiones más. El solo hecho de someterse a cirugía cardiovascular, así como a circulación extracorpórea da lugar a una respuesta al estrés manifestada por datos de respuesta inflamatoria sistémica y liberación de hormonas de estrés. Uno de los mecanismos es por activación del sistema inmune, el cual en los niños se comporta de manera diferente a como lo hace en los adultos, variando la respuesta inmunológica y por lo tanto la labilidad para el desarrollo de infecciones.[19]

Se ha descrito anteriormente daño endotelial pulmonar en pacientes sometidos a circulación extracorpórea, con el consecuente desarrollo de inflamación local y la posterior infección.

Por otra parte el solo hecho de tener un acto quirúrgico prolongado, con trauma extenso a los tejidos facilita la contaminación del campo quirúrgico y el desarrollo de infección. Si bien la cirugía cardiovascular se caracteriza por su complejidad y el tiempo empleado en su realización es mayor a otro tipo de cirugías, existen factores de riesgo que se han descrito en población adulta para el desarrollo de neumonía, entre los cuales se mencionan la reintubación, la administración de paquete globular, la presencia de sonda nasogástrica, la mayoría de ellos posquirúrgicos. Es posible que estos factores tuvieran relevancia en procesos neumónicos desarrollados tardíamente en el periodo posquirúrgico; sin embargo, en las neumonías desarrolladas entre el segundo y quinto día de la cirugía es probable que otros factores que intervienen durante la misma puedan ser de importancia. En nuestro estudio los tiempos desarrollados durante la cirugía, especialmente el tiempo quirúrgico y el tiempo de circulación extracorpórea fueron factores de riesgo asociados a neumonía, a pesar de que en el análisis multivariado no resultaron significativos. En estudios similares al nuestro (retrospectivos y prospectivos, y también en niños), se ha encontrado que el TCE y el tiempo de pinzamiento aórtico son factores de riesgo para el desarrollo de neumonía después de la cirugía cardiovascular.[20,21]

Nuevos factores de riesgo, como el antecedente de esternotomía abierta e infección de la herida quirúrgica, son descritos en el presente estudio, lo cual quizá tenga relación con la extensión del trauma quirúrgico.

El antecedente de encontrarse bajo ventilación mecánica hace susceptibles a este tipo de pacientes al desarrollo de neumonía. Hay reportes en los cuales esto se menciona como factor de riesgo para su desarrollo;[22] no obstante, nosotros no encontramos una asociación significativa: el 70 % de los pacientes desarrollaron el proceso neumónico en los primeros días de haber sido sometidos al procedimiento quirúrgico y, por lo tanto, parece ser consecuencia y no causa del proceso infeccioso.

Como se mencionó anteriormente es difícil diferenciar entre inflamación e infección en forma temprana después de una cirugía cardiovascular; por tal motivo, como parte de los factores de riesgo para el desarrollo de neumonía se evaluó el comportamiento de las cifras séricas de procalcitonina. Aouifi *et al*.[13] reportaron en sujetos adultos sometidos a cirugía cardiovascular valores de 1.36 µg/mL en el periodo

postquirúrgico inmediato; dichos valores decayeron en los siguientes tres días, al igual que en nuestros pacientes sometidos a circulación extracorpórea sin desarrollo de neumonía en quienes el promedio fue de 0.45 µg/mL a las 48 horas postquirúrgicas. En este mismo reporte se refiere una concentración de este marcador de 4.85 µg/mL en aquellos pacientes que desarrollaron bacteriemia o neumonía, muy similar a lo encontrado en nuestro grupo de pacientes pediátricos con neumonía (4.42 µg/mL).

Niveles elevados de procalcitonina se han relacionado con procedimientos quirúrgicos prolongados, así como con el curso intraoperatorio. Se refiere que dichos niveles pueden persistir hasta el tercer día en niños. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes en quienes se identificó un nivel elevado de procalcitonina fueron sometidos a alguna intervención quirúrgica prolongada, como la corrección total de tetralogía de Fallot o Senning.

Es probable que una concentración elevada de procalcitonina al segundo día postquirúrgico dependerá del nivel máximo alcanzado a las 24 horas por el trauma quirúrgico inicial y dado que la vida media es constante (18-24 horas), este nivel será diferente en cada paciente. Por otra parte si se agrega un proceso infeccioso dicho nivel puede incrementarse. En nuestro estudio, varios pacientes desarrollaron procesos neumónicos en forma tardía, con cifras iniciales elevadas de procalcitonina, lo cual pone en evidencia la importancia de la reacción inflamatoria severa inicial que predispone al desarrollo de un proceso neumónico.

Una reciente revisión sistemática de la literatura sobre el comportamiento de los niveles de procalcitonina en pacientes postoperados de cirugía cardiaca indica que la cinética de esta molécula en los primeros días postoperatorios parece ser de mayor utilidad para la identificación de complicaciones infecciosas que un valor aislado. Sin embargo en el actual reporte la sensiblidad y la especificidad para predecir un proceso neumónico, utilizando solo una determinación a las 48 horas de postoperatorio, no fueron muy diferentes a las reportadas por otros autores para la detección de un proceso infeccioso.[23]

Por otra parte otros factores como la constitución genética del huésped pueden influir tanto en la susceptibilidad a infecciones como en la respuesta al trauma quirúrgico, lo que pudiera hacer diferentes los valores de procalcitonina entre individuos.

Conclusión

En nuestro estudio observamos que el tiempo de circulación extracorpórea analizado en conjunto con las cifras de procalcitonina puede aportar una ayuda diagnostica temprana: notamos que tener estos dos parámetros elevados ayuda a detectar casi el 60 % de los pacientes que se complican con neumonía intrahospitalaria y, por lo tanto, a establecer una terapéutica antimicrobiana en forma temprana o anticipada; sin embargo, nuevos estudios prospectivos con homogenización de la población estudiada son necesarios para confirmar o establecer nuevos factores de riesgo y proponer terapias anticipadas que disminuyan la frecuencia de neumonía en este tipo de pacientes pediátricos.

Nota importante

El presente protocolo concursó y obtuvo financiamiento en la Segunda Convocatoria 2005 del Fondo de Fomento a la Investigación del IMSS con el número 2005/1/I/180. Quedó registrado en el Comité Local de Investigación con el No. 2005/3603/081

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Ministerio de Salud. Guía clínica de cardiopatías congénitas operables en menores de 15 años . Primera edición. Santiago, Chile: Minsal; 2005.
2. Ponce de León S, Molinar F, Dominguez G, Rangel S, Vázquez V. Prevalence of infections in intensive care units in México: A multicenter study. Crit Care Med. 2000;28:1316-21.
3. Lodha R, Chandra U, Natchu M, Nanda M, Kabra S. Nosocomial infections in Pediatric intensive care. Indian J Pediatr. 2001;68:1063-70.
4. Leal SR, Márquez JA, García-Curiel A, Camacho P, Rincón MD, Ordoñez A et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. Crit Care Med. 2000;28:935-40.
5. Tan L, Sun X, Zhu X, Zhang Z, Li J, Shu Q. Epidemiology of nosocomial pneumonia in infants alter cardiac surgery. Chest. 2004;125:410-7.
6. Bouza E, Perez A, Muñoz P, Pérez J, Rincón C, Sánchez C, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: A prospective analisys and the value of surveillance. Crit Care Med. 2003;31:1964-70.
7. Mandankini P, Yatin M, Poonam K, Anshumali C, Vinay K, Naresh T. Ventilator-Associated Pneumonia: Incidence, Risk factors, outcome, and microbiology. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2003;17:22-8.
8. Fischer JE, Allen P, Fanconi S. Delay in extubation in

neonates and children after cardiac surgery: impact of ventilator –associated penumonia. Intensive Care Med. 2000; 26:942-9.
9. Carrel T, Eisinger E, Vogt M, Turina MI. Pneumonia after cardiac surgery is predictable by tracheal aspirates but cannot be prevented by prolonged antibiotic prophylaxis. Ann Thorac Surg. 2001;72:143-8.
10. Malviya S, Voepel-Lewis T, Siewert M, Uma A, Riegger L, Tait Al. Risk factors for adverse postoperative outcomes in children presenting for cardiac surgery with upper respiratory tract infections. Anesthesiology. 2003;98:628-32.
11. van Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. Lancet Infect Dis. 2004;4:620-30.
12. Dörge H, Schöndube F, Dörge P, Seipelt R, Voss M, Messmer B. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in cardiac surgery but not specific for infection. Thorac Cardiov Surg. 2003;51:322-6.
13. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. Crit Care Med. 2000;9:3171-6.
14. Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Küssner C, Thied A. Procalcitonin in Early Detection of Postoperative Complications. Digestive Surgery. 1998;15:260.
15. Arkader R, Toster EJ, Monteiro Abellan D, Rezende Lopes M, Raiz Júnior R, Carcillo JA, et al. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in Postoperative Pediatric Cardiac Surgical Patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;2:160-5.
16. Topal AE, Eren MN. Risk factors for the development of pneumonia post cardiac surgery. Cardiovasc J Afr. 2012;23:212-5.
17. Bautista B, de Leon N. Epidemiology of nosocomial penumonia among infants, children, and adolescents after cardiac surgery at philipine heart center. Chest. 2006;130:239s-240s.
18. Jashiashvili N, Nanuashvili A. Hospital pneumonia following cardiac surgery in children. Georgian Med News. 2005;127:22-5.
19. Lespron M. Respuesta inflamatoria sistémica en cirugía cardiaca. Arch Cardiol Mex. 2006;76:92-9.
20. Shaath GA, Jijeh A, Faruqui F, Bullard L, Mehmood A, Kabbani MS. Ventilator-associated pneumonia in children afeter cardiac surgery. Pediatr Cardiol. 2014;35;627-31.
21. Roeleveld P, Guijt D, Kuijper E, Hazekamp M, De Wilde R, Jonge E. Ventilator-associated pneumonia in children after cardiac surgery in The Netherlands. Intensive Care Med. 2011;37:1656-63.
22. Tang C, Liu P, Huang Y, Pan J, Lee S, Hsieh K, et al. Ventilator-associated pneumonia after pediatric cardiac surgery in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2009;42:413-9.
23. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. Critical Care. 2006;10:11-25.

Factores pronóstico de morbilidad posquirúrgica en pacientes pediátricos con comunicación interventricular aislada

Claudia Olimpia Castro-Rodríguez,[a] Lydia Rodríguez-Hernández,[a]
María de Jesús Estrada-Loza,[a] Julia Rocío Herrera-Márquez,[b]
Maricela Gómez-Salvador,[c] Janet Flores-Lujano,[c]
Juan Carlos Núñez-Enríquez[c]

Prognostic factors associated with postoperative morbidity in children with isolated ventricular septal defect

Background: Isolated ventricular septal defect (VSD) is one of the most common congenital heart diseases worldwide. Prognostic factors associated with postoperative morbidity in patients with isolated VSD in the Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI have not been identified.
Methods: A retrospective cohort study was conducted from January 1, 2009 to December 31, 2013. Descriptive statistics and comparisons between groups were performed using chi-square test, Mann Whitney U test and linear regression. Relative risks (RR) and 95 % confidence intervals (95% CI) were calculated.
Results: A total of 64 patients who underwent isolated VSD closure were included, 12.5 % (n = 8) had a history of pulmonary banding and 22 patients (34.3 %) had Down syndrome. The perimembranous and subaortic lesions occurred in 70 % of cases. Factors associated with an increased morbidity and a prolonged intensive care unit (ICU) stay were: lactate at the end of extracorporeal circulation (ECC) greater than 3 mmol/L (p = 0.02) and Down syndrome (p = 0.02), who had the highest incidence of postoperative complications (p = 0.02).
Conclusions: A statistically significant association was found: the higher the preoperative functional class, the longer the hospital stay, the number of days at ICU and the hours of mechanical ventilation.

Keywords	Palabras clave
Congenital heart defects	Cardiopatías congénitas
Ventricular heart septal defects	Defectos del tabique interventricular
Down syndrome	Sindrome de Down
Pediatrics	Pediatría
Operative surgical procedures	Procedimientos quirúrgicos operativos

Recibido: 14/08/2014 **Aceptado:** 01/09/2015

La comunicación interventricular (CIV) se describe como un orificio en el tabique interventricular, que puede encontrarse en cualquier punto de este; puede ser único o múltiple, de tamaño y forma variable.[1] Las comunicaciones interventriculares pueden presentarse aisladas o formar parte de otras cardiopatías más complejas (tronco arterioso, tetralogía de Fallot, doble salida de ventrículo derecho, transposición de grandes arterias, canal auriculoventricular, etcétera). En este estudio solo nos referiremos a las primeras.

La comunicación interventricular es la cardiopatía congénita más frecuente en todo el mundo, pues representa el 17.3 %[2] y es la segunda causa que requiere tratamiento quirúrgico.[3-5] En México no se conoce la prevalencia real de las cardiopatías congénitas. La prevalencia de CIV se estima aproximadamente entre 1 y 3.5 por cada 1000 recién nacidos vivos (RNV), sobre todo en prematuros;[6] sin embargo, otras publicaciones han dado cifras más elevadas, hasta de cinco por 1000 RNV.[7]

Los defectos septales ventriculares se pueden ubicar en cualquier parte del tabique (en la zona muscular o en la membranosa) y han tenido numerosas clasificaciones.[8,9] Actualmente se utiliza la clasificación de la Sociedad de Cirujanos del Tórax de los Estados Unidos, según la cual al subtipo 1 (subarterial) corresponden los defectos de tipo conal, subpulmonar, infundibular y supracristal; al subtipo 2 (membranoso), los defectos perimembranosos y conoventriculares; al subtipo 3 (tracto de entrada), los defectos del tracto de entrada derecho con o sin canal atrioventricular; y al subtipo 4 (muscular), los defectos musculares.[10,11]

La repercusión hemodinámica depende fundamentalmente de la dirección y de la cantidad del cortocircuito. La magnitud del cortocircuito está condicionada por el tamaño del defecto; en ausencia de defectos asociados, va a depender exclusivamente de la relación de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares (RVP).[1] Las resistencias pulmonares se van modificando desde el periodo neonatal y conforme crece el paciente generalmente

[a]Servicio de Cardiología Pediátrica
[b]División de Investigación
[c]Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Juan Carlos Núñez-Enríquez
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22451
Correo electrónico: jcarlos_nu@hotmail.com

Resumen

Introducción: la comunicación interventricular aislada (CIV) es una de las cardiopatías congénitas más frecuentes a nivel mundial. Se desconoce cuáles son los factores pronósticos asociados a la morbilidad postoperatoria de los pacientes con CIV aislada en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Métodos: se realizó un estudio de cohorte retrospectivo del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2013. Se utilizó estadística descriptiva y comparaciones entre los grupos mediante chi cuadrada, *U* de Mann Whitney y regresión lineal. Se calcularon riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95 % (IC 95%).
Resultados: se incluyeron 64 pacientes a quienes se les realizó cierre de comunicación interventricular aislada. El 12.5 % (n = 8) tenían antecedente de cerclaje pulmonar y 22 (34.3 %) pacientes tenían síndrome de Down. Las CIV perimembranosas y la subaórtica se presentaron en 70 % de los casos. Los factores asociados a una mayor morbilidad y estancia prolongada en terapia intensiva fueron: lactato al final de la circulación extracorpórea (CEC) mayor a 3mmol/L (p = 0.02) y el síndrome de Down (p = 0.02) quienes presentaron una mayor frecuencia de complicaciones postoperatorias (p = 0.02).
Conclusiones: se encontró una asociación estadísticamente significativa: cuanto mayor era la clase funcional preoperatoria, mayor era su estancia intrahospitalaria, con mayor número de días en terapia intensiva y mayor tiempo de ventilación mecánica asistida.

se encuentran elevadas en el periodo neonatal con cortocircuito de derecha a izquierda. Posteriormente se reducen progresivamente, hasta alcanzar en unas semanas unos valores similares a los del adulto; cuando disminuye la presión ventricular derecha va aumentando gradualmente el cortocircuito y sus repercusiones.[1]

En los niños con CIV pequeña no hay indicación de tratamiento médico ni quirúrgico. El tratamiento quirúrgico dependerá del tamaño del defecto, de las manifestaciones clínicas y de la presencia de hipertensión pulmonar. En los casos con defectos septales amplios o con gran repercusión hemodinámica puede optarse por realizar en un primer tiempo quirúrgico el cerclaje de la arteria pulmonar (cerclaje) para controlar la insuficiencia cardiaca y dejar para más adelante la cirugía correctiva,[12] sobre todo en aquellos neonatos con defectos septales muy grandes en los que puede existir un rápido deterioro de la función cardiaca con aparición de insuficiencia cardiaca congestiva y edema pulmonar.[13,14]

Actualmente, la corrección completa (cierre directo del defecto) se considera como el tratamiento de elección. No suele realizarse cerclaje pulmonar como procedimiento paliativo, salvo que existan factores adicionales que dificulten la reparación completa (CIV múltiples, cabalgamiento de válvulas aurículoventriculares, muy bajo peso o enfermedad sistémica grave de pronóstico incierto).[15] La mortalidad quirúrgica global es de menos del 3 % para la CIV aislada o CIV con insuficiencia aórtica en niños de más de un año de edad, y ligeramente mayor en los lactantes y pacientes con defectos múltiples. Sin embargo, la morbilidad en estos pacientes aún es elevada.[15]

El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia y los factores pronóstico de morbilidad postoperatoria asociados al cierre de la comunicación interventricular aislada.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el número: R-2014-3603-46.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, observacional y comparativo en el grupo de pacientes pediátricos atendidos con comunicación interventricular que se consideró requerían tratamiento quirúrgico. Todos tuvieron decisión médico-quirúrgica en sesión realizada por el servicio de Cirugía Cardiovascular y Cardiología en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2013.

Se incluyeron en el estudio los pacientes con diagnóstico de comunicación interventricular (realizado por médicos del servicio de Cardiología Pediátrica del hospital mencionado), cuya edad fuera de menos de 17 años, de cualquier sexo, que tuvieran un mínimo de tres meses de tratamiento sin respuesta favorable, sin antecedentes de cirugía correctiva previa, además de que estuvieran sesionados por el servicio de Cardiología Pediátrica y fueran candidatos a cirugía correctiva.

Asimismo, se excluyeron los pacientes manejados en otros hospitales, los que tuvieran diagnóstico de padecimiento de cardiopatía congénita compleja (DVSVD, TGA, CIV, Canal AV, atresia tricúspide IC, etcétera), aquellos con diagnóstico e inicio de tratamiento en una unidad ajena a la participante, y aquellos que fallecieron antes de tener corrección.

Se descartaron los pacientes con expediente incompleto.

Mediante el programa estadístico SPSS versión 21 se realizó inicialmente estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión

de acuerdo con la distribución de los datos, así como mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes. Posteriormente se calcularon riesgos relativos e intervalos de confianza al 95 % con la finalidad de identificar los factores asociados a la mayor morbilidad posquirúrgica inmediata (estancia en UTIP mayor de 72 horas o desarrollo de alguna complicación durante su estancia en la UTIP). Se consideró significación estadística con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Durante el periodo de estudio (del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2013) en el servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, fueron aceptados en sesión médico-quirúrgica un total de 89 pacientes, para el cierre de comunicación interventricular (CIV). De ellos, un total de 86 pacientes cumplían con los criterios de inclusión (figura 1); sin embargo, 15 pacientes fueron descartados debido a que su expediente estaba incompleto ($n = 2$), no se encontró su expediente en archivo clínico después de buscarlo en más de tres ocasiones ($n = 15$), un paciente se encontraba en espera de cirugía hasta el momento en que se realizó el presente análisis, algunos pacientes se encontraban en vigilancia por haber disminuido el diámetro de la CIV ($n = 3$) y un paciente se encontraba fuera de rango quirúrgico de acuerdo con una segunda valoración ($n = 1$). Quedaron un total de 64 pacientes, los cuales fueron incluidos en el presente estudio.

Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes antes de la cirugía

Hubo 35 pacientes del Distrito Federal (54.7 %), de Querétaro 9 (14.1 %), de Morelos 9 (14.1 %), de Guerrero 4 (6.3 %) y de Chiapas 3 (4.7 %). Veracruz, Baja California, Tlaxcala y Chihuahua tuvieron un paciente (1.6 % cada entidad). El 53.1 % ($n = 34$) de los pacientes eran del sexo femenino. El rango de edad de la población total iba desde los tres a los 72 meses con una mediana de 16 meses. En el caso de los pacientes con cerclaje previo la mediana de edad fue de 40 meses (3.3 años; rango: 19-67 meses) mientras que la de los pacientes sin cerclaje previo fue de 15 meses (3-72 meses) ($p < 0.01$). El 59.4 % de los pacientes tenía menos de dos años de edad al momento de la intervención quirúrgica.

De acuerdo con el tipo de comunicación interventricular (CIV), la CIV perimembranosa fue la más frecuente con el 28.1 % ($n = 18$) de los casos, seguida por la CIV perimembranosa con extensión al tracto de salida (TS) con el 23.4 % ($n = 15$), mientras que la CIV subaórtica se presentó en el 18.8 % ($n = 12$) de los casos. Otros tipos de CIV fueron las CIV mal alineadas ($n = 8$; 12.5 %), de entrada ($n = 5$; 7.8 %), subpulmonares ($n = 3$; 4.7 %), de entrada con extensión al TS ($n = 1$; 1.6 %) y la de tipo trabecular ($n = 2$; 3.1 %). Del total de pacientes ($n = 64$), el 12.5 % ($n = 8$) tenían el antecedente de cerclaje pulmonar. La mediana del tamaño del defecto encontrado por ecocardiograma previo a su cierre fue 10 mm (rango: 5-19 mm), del gradiente transCIV de 34 mmHg (rango: 4-107 mmHg) y de la relación Qp:Qs de 1.45:1 (rango:1-2.5:1).

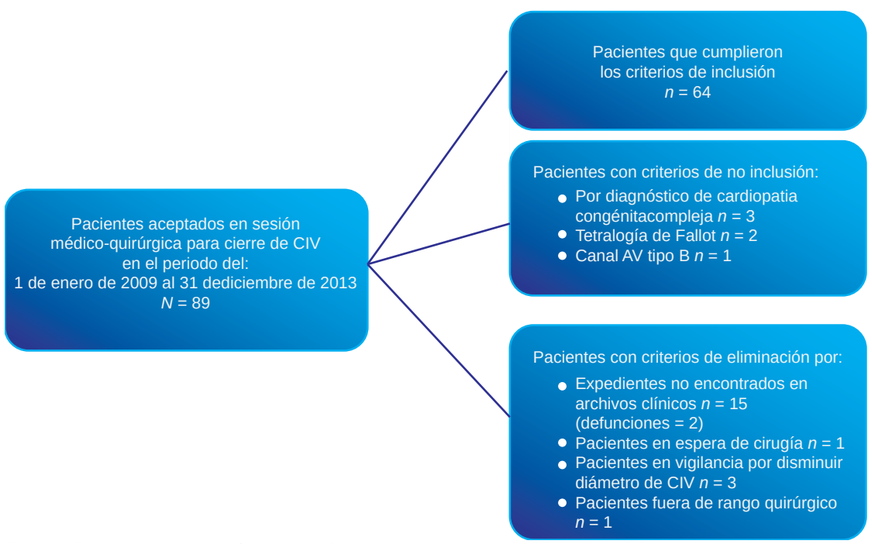


Figura 1 Flujograma de selección de pacientes

La mediana de peso y talla al momento de la intervención quirúrgica fue de 8.9 kilos (rango: 2.3-22 kilogramos) y 76 cm (rango: 47-109 cm), respectivamente (cuadro I). En pacientes con antecedente de cerclaje pulmonar la mediana de peso y talla fueron de 12.4 kg (rango: 7.9-22.0 kg) y 89 cm (74-109 cm), respectivamente; mientras que en pacientes sin cerclaje fue de 8 kg (rango: 2.3-22.0 kg) y 74 cm (47-105 cm); sin embargo, dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los grupos con y sin cerclaje ($p > 0.05$).

El 34.3 % ($n = 22$) de los pacientes con CIV tenían síndrome de Down. De estos, el 54.5 % ($n = 12$) eran del sexo femenino y tuvieron una mediana de edad al diagnóstico de 15.5 meses (3-62 meses), de peso de 7.1 kg (2.3-17.8 kg) y de talla de 73.5 cm (47-100 cm). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las variables basales preoperatorias como el sexo ($p = 0.54$), edad ($p = 0.22$), peso ($p = 0.13$), talla ($p = 0.84$), nivel socioeconómico ($p = 0.09$), antecedente de cerclaje ($p = 0.26$) y RACHS-1 ($p = 0.42$) (cuadro II) entre los pacientes con y sin síndrome de Down.

Antes de la cirugía, el 50 % de los pacientes tenían una clase funcional II, el 26.6 % clase funcional I, el 14.1 % clase funcional III y 9.4 % tenía clase funcional IV. En la primera revaloración en consulta externa (CE) la mayoría de los pacientes (62.5 %) fueron clasificados por tener una clase funcional I y ningún paciente fue clasificado dentro de clase funcional IV (cuadro III). Algo similar se presentó con el grado de hipertensión pulmonar preoperatoria y postoperatoria de los pacientes, en la que 45.3 % ($n = 23$) de los pacientes tenía hipertensión pulmonar severa antes de la cirugía y se redujo al 10.9 % ($n = 7$) para la primera revaloración postoperatoria en la CE. Al comparar tanto la clase funcional como la severidad de la hipertensión pulmonar entre los pacientes con y sin síndrome de Down, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (cuadro IV).

Evaluación de las variables asociadas a la morbilidad de los pacientes con CIV aislada

El tiempo de circulación extracorpórea fue de 47 a 152 minutos con mediana de 80 minutos, el tiempo de pinzamiento aórtico fue 20-108 minutos con mediana de 46 minutos. La mayoría de los pacientes (96.9 %) fueron clasificados con un riesgo 2 de RACHS-1 y el 70.3 % ($n = 45$) requirieron del uso de inotrópicos durante su estancia en la terapia intensiva. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas para estas variables entre el grupo con y sin cerclaje previo.

Cuadro I Análisis descriptivo de características clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas antes, durante y después de la cirugía en los pacientes con comunicación interventricular

Variables analizadas	Mediana	Mínimo-máximo
Antes de la cirugía		
Edad (meses)	16	3-72
Peso (kg)	8.9	2.3-22.0
Talla (cm)	76	47-109
Tamaño CIV (mm)	10	5-19
Gradiente transCIV (mmHg)	34	4-107
Relación Qp:Qs	1.45	1-2.5
Puntaje Aristóteles	9	6-20
Durante la cirugía		
Tiempo CEC (min.)	80	47-152
Tiempo pinzamiento aórtico (min.)	46	20-108
Lactato inicio CEC (mmol/L)	1	0-3.5
Durante el postoperatorio		
Lactato al termino CEC (mmol/L)	2.5	1-9
Lactato 1as. horas en UTIP (mmol/L)	1.5	0-8
Lactato a 24 horas en UTIP (mmol/L)	1.1	0.5-3
Tiempo ventilación mecánica (horas)	12	0-264
Días en UTIP	3	1-18
Días de Hospitalización	10	3-59
Relación Qp:Qs 1ª. Rev. PO	1.3	1-1.5
Relación Ao:Ai 1ª. Rev. PO	1.2	0.9-1.5
PSAP por IT P 1ª. Rev. PO (mmHg)	35	15-80
Defecto residual 1ª. Rev. PO (mm)	2.4	1-6

CEC = circulación extracorpórea; UTIP = unidad de terapia intensiva pediátrica; PO = postoperado; PSAP por IT = presión sistólica arterial pulmonar por insuficiencia tricúspidea

La clase funcional previa a la intervención quirúrgica mostró una correlación positiva estadísticamente significativa con los días de estancia en unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), de estancia hospitalaria y con el tiempo de ventilación mecánica ($p < 0.05$). En el análisis de regresión lineal, al tomar en cuenta como unidad de cambio la clase funcional, se observó que había un incremento estadísticamente significativo en 1.3 días de estancia en la UTIP, 3.48 días de estancia intrahospitalaria y 12.19 horas de ventilación mecánica al cambiar de una clase funcional menos severa a una más severa.

Al evaluar si algunas de las variables clínicas y de laboratorio preoperatorias, transoperatorias o postoperatorias inmediatas influían en una estancia en la UTIP mayor a 72 horas, el lactato al final de

Cuadro II Resultados del análisis descriptivo para las variables sociodemográficas y clínicas. Estratificación según la presencia o ausencia de síndrome de Down

Variables	Población Total		Síndrome de Down				*p**
			No		Sí		
	n = 64	%	*n*	%	*n*	%	
Sexo							
Masculino	30	46.9	20	66.7	10	33.3	---
Femenino	34	53.1	22	64.7	12	35.3	0.54
Edad							
> 2 años	26	40.6	19	73.1	7	26.9	---
< 2 años	38	59.4	23	60.5	15	39.5	0.22
Nivel socioeconómico							
Bueno	23	35.9	18	78.3	5	21.7	---
Regular/malo	**41**	**64.1**	24	58.5	17	41.5	0.09
Antecedente de cerclaje							
No	56	87.5	38	67.9	18	32.1	---
Sí	8	12.5	4	50	4	50	0.26
RACHS-1							
Riesgo 1	---	---	---		---		---
Riesgo 2	62	96.9	40	64.5	22	35.5	0.42
Riesgo 3	---	---	---		---		---
Riesgo 4	2	3.1	2	100	0	0	---
Riesgo 5	---	---	---		---		---
Riesgo 6	---	---	---		---		---
Complicaciones en quirófano							
No	60	93.8	40	66.7	20	33.3	---
Sí	4	6.3	2	50	2	50	0.42
Uso de inotrópicos al ingreso en la UTIP							
No	19	29.7	12	63.2	7	36.8	---
Sí	45	70.3	30	66.7	15	33.3	0.50
Defecto residual a la primera revisión en consulta externa							
No	35	54.7	22	59.5	15	40.5	---
Sí	24	37.5	20	74.1	7	25.9	0.17

* Se usó chi cuadrada
NSE = nivel socioeconómico; UTIP = unidad de terapia intensiva pediátrica; PO = postoperado

la CEC mayor a 3 mmol/L resultó estadísticamente significativo (p = 0.02) para predecir una estancia en UTIP mayor a 72 horas (cuadro V) con un riesgo relativo (RR) de 3.37 (IC 95 %: 1.1-11.47). Aunque sin ser significativamente estadístico, se observó un riesgo de estancia en la UTIP > 72 horas a mayor severidad de clase funcional. Dicho hallazgo pudo no ser significativo debido a un tamaño de muestra insuficiente, ya que, como se mencionó anteriormente, en el análisis de regresión lineal, al evaluar la clase funcional como variable de tipo ordinal y la estancia en la UTIP como variable dependiente de tipo continuo, sí se observó una mayor duración en días de estancia hospitalaria estadísticamente significativa (p < .05). Las mismas variables fueron analizadas para estancia en hospital > 10 días, tiempo de ventilación mecánica en UTIP (> o < 12 horas) y alguna complicación durante su hospitalización (sí/no), pero ninguna fue estadísticamente significativa (datos no mostrados).

En general, el 14.1 % (n = 9) de los pacientes tuvieron alguna complicación en la UTIP. Las complicaciones más frecuentes durante la estancia en la UTIP fueron de tipo respiratorio e infeccioso. Tres pacientes (33.3 %) presentaron crisis de hipertensión pulmonar y dos pacientes presentaron paro cardiorrespiratorio, recuperándose tras su reanimación cardiopulmonar avanzada. Ninguno de los pacientes falleció (cuadro VI).

Para la presencia de alguna complicación en UTIP (sí/no), tener síndrome de Down se comportó como un factor de riesgo estadísticamente significativo (p = 0.02) con un RR de 4.87 (IC 95 %: 1.08-21.91) en el análisis bivariado (cuadro VII). Las variables tiempo de CEC y de pinzamiento aórtico no influyeron significativamente en tener alguna complicación en la terapia intensiva por parte de los pacientes con CIV.

De los 64 pacientes estudiados, un total de 15 (23.4 %) desarrollaron alguna complicación durante su estancia hospitalaria posterior al procedimiento quirúrgico. Entre las más frecuentes se encontraron las complicaciones infecciosas en el 73.3 % (n = 11) de los casos y las respiratorias (13.3 %) y un paciente

Cuadro III Comparación entre la clase funcional y el grado de hipertensión pulmonar de los pacientes previo a la cirugía y posterior a la cirugía en la primera revaloración en la consulta externa (CE)

Variables	Previo a cirugía		Posterior a cirugía primera revaloración CE	
	n	%	*n*	%
Clase funcional				
I	17	26.6	40	62.5
II	32	50	17	26.6
III	9	14.1	7	10.9
IV	6	9.4	---	---
Hipertensión pulmonar				
Normal	1	1.6	15	23.4
Leve	17	26.6	26	40.6
Moderada	16	25	16	25
Severa	29	45.3	7	10.9
Sin clasificar	1	1.6	---	---

Cuadro IV Comparación entre la clase funcional y la hipertensión arterial pulmonar preoperatorias en pacientes con y sin síndrome de Down

Variable	Sin síndrome de Down		Con síndrome de Down		*p*
	n = 42	%	*n* = 22	%	
Clase funcional					
I	11	26.2	6	27.3	0.42*
II	22	52.4	10	45.5	0.59*
III	4	9.5	5	22.7	0.14†
IV	5	11.9	1	4.5	0.33†
Hipertensión pulmonar					
Normal	1	2.4	---	---	---
Leve	10	23.8	7	31.8	0.49*
Moderada	11	26.2	5	22.7	0.76†
Severa	20	47.6	10	45.5	0.86*

* se usó prueba de chi cuadrada
† se empleó prueba exacta de Fisher

Cuadro V Análisis bivariado para estancia en UTIP mayor de 72 horas

Variable	< 72 horas		> 72 horas		RR	IC 95 %		*p**
	n = 48	%	*n* = 16	%		Inferior	Superior	
Sexo								
Masculino	24	50	6	37.5	---	---	---	---
Femenino	24	50	10	62.5	1.66	0.52	5.31	0.86
Lactato final CEC								
< 3mmol/L	39	81.3	9	56.3	---	---	---	---
> 3 mmol/L	9	18.8	7	43.8	3.37	1.1	11.47	0.02
Clase funcional								
I	15	31.3	2	12.5	---	---	---	0.50
II	25	52.1	7	43.8	2.1	0.38	11.45	0.44
III	5	10.4	4	25	6.0	0.83	43.29	0.56
IV	3	6.3	3	18.8	7.5	0.85	66.12	0.18
Síndrome de Down								
No	33	68.8	9	56.3	---	---	---	---
Sí	15	31.3	7	43.8	1.71	0.53	5.46	0.88
Antecedentes de cerclaje pulmonar								
No	42	87.5	14	87.5	---	---	---	---
Sí	6	12.5	2	12.5	1	0.18	5.53	0.06
Nivel socioeconómico†								
Bueno	16	33.3	7	43.8	---	---	---	---
Regular/malo	32	66.7	9	56.3	0.64	0.20	2.04	0.15

* Se empleó chi cuadrada
† El nivel socioeconómico se evaluó mediante el índice de hacinamiento de Bronfman (validado en población mexicana): más de 1.6 personas por habitación = nivel socioeconómico regular/malo, menos de 1.6 personas por habitación = nivel socioeconómico bueno
UTIP = unidad de terapia intensiva pediátrica; CEC = circulación extracorpórea; RR = riesgo relativo; IC 95% = intervalo de confianza al 95 %

presentó bloqueo AV completo. En relación con las complicaciones infecciosas, resalta mencionar que cinco pacientes presentaron sepsis nosocomial, dos pacientes bacteriemia relacionada a catéter venoso central y dos pacientes infección de herida quirúrgica, todos con etiología *Staphylococcus aureus*. Dentro de las respiratorias, solo dos pacientes presentaron neumonía catalogada como nosocomial, aunque con proceso infeccioso.

Discusión

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. En este hospital se atienden pacientes provenientes de la Delegación Sur del DF y los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Querétaro. Además, esta Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) da apoyo a otras UMAE del país. Se incluyeron pacientes provenientes de las zonas de afluencia antes mencionadas, por lo cual nuestra muestra fue representativa de dicha población.

Los tipos de CIV más frecuentes fueron las perimembranosas con extensión al tracto de salida y las subaórticas en el 70 % de los casos. Dicha frecuencia es consistente con lo reportado en la literatura en la que se señala que estos tipos de CIV representan el 75 % de los casos. Uno de los pacientes con CIV subaórtica con cerclaje previo presentó bloqueo AV completo de tipo transitorio durante el postoperatorio y otro con CIV de entrada tuvo bloqueo auriculoventricular completo y requirió marcapaso permanente. Se ha mencionado que una complicación quirúrgica potencial al cierre de CIV es el bloqueo cardiaco, ya sea transitorio o permanente debido a la cercanía del defecto interventricular con el tejido de conducción cardiaco. El bloqueo cardiaco permanente se presenta en menos del 1 % de los casos.[16]

Cuadro VI Frecuencia y tipo de complicaciones en UTIP

Tipo de complicación	*n* = 9	%
Respiratoria		
Crisis Hipertensión pulmonar	3	33.3
Atelectasia Pulmonar	1	11.1
Neumonía asociada a ventilador	1	11.1
Neumotórax	1	11.1
Infecciosa		
Infección vías urinarias	1	11.1
Otras		
Paro cardiorrespiratorio	2	22.2

UTIP = unidad de terapia intensiva pediátrica

Por otro lado, la frecuencia de CIV supbulmonar fue del 4.7 %, similar a lo reportado en pacientes norteamericanos y del oeste de Europa, que es del 5 %, aproximadamente,[17] mientras que dicha frecuencia fue baja en comparación con el 30 % que ha sido reportado para este tipo de CIV en pacientes Asiáticos.[18] Asimismo, la frecuencia (7.8 %) encontrada en nuestro estudio para las CIV de entrada aislada fue similar a la reportada en otros países. Es frecuente que las CIV de entrada se presenten asociadas a defectos del *septum* interauricular como parte de un defecto llamado canal AV completo, el cual no cierra espontáneamente.[19]

La comunicación interventricular (CIV) aislada es la cardiopatía congénita más frecuente con el 20 % de los casos[19] en países desarrollados. En nuestro hospital es la segunda causa de atención con ele-

Cuadro VII Análisis bivariado para complicaciones en UTIP

Variable	No		Sí		RR	IC 95 %		*p**
	n = 55	%	*n* = 9	%		Inferior	Superior	
Sexo								
Masculino	27	49.1	3	33.3	---	---	---	---
Femenino	28	50.9	6	66.7	1.92	0.43	8.50	0.38
Lactato final CEC								
< 3 mmol/L	42	76.4	6	66.7	---	---	---	---
> 3 mmol/L	13	23.6	3	33.3	1.61	0.35	7.37	0.53
Síndrome de Down								
No	39	70.9	3	33.3	---	---	---	---
Sí	16	29.1	6	66.7	4.87	1.08	21.91	0.02
Antecedentes de cerclaje pulmonar								
No	48	87.3	8	88.9	---	---	---	---
Sí	7	12.7	1	11.1	0.85	0.09	7.93	0.89
Nivel socioeconómico†								
Bueno	18	32.7	5	55.6	---	---	---	---
Regular/malo	37	67.3	4	44.4	0.38	0.93	1.62	0.18
Tiempo CEC (minutos)								
< 100	42	76.4	6	66.7	---	---	---	---
> 100	13	23.6	3	33.3	1.61	0.35	7.37	0.53
Tiempo pinzamiento aórtico (minutos)								
< 60	41	74.5	6	66.7	---	---	---	---
> 60	14	25.5	3	33.3	1.46	0.32	6.64	0.62

* Se usó chi cuadrada
† El nivel socioeconómico se evaluó mediante el índice de hacinamiento de Bronfman (validado en población mexicana): más de 1.6 personas por habitación = nivel socioeconómico regular/malo, menos de 1.6 personas por habitación = nivel socioeconómico bueno UTIP = unidad de terapia intensiva pediátrica; CEC = circulación extracorpórea; RR = riesgo relativo; IC 95 % = intervalo de confianza al 95 %

vada probabilidad de cierre espontáneo o como parte de la evolución natural puede tener disminución del tamaño y ya no requerir ningún tratamiento. La necesidad de cierre quirúrgico depende del tamaño y la localización del defecto; cuando es de entrada, puede involucrar las válvulas cardiacas y a pesar de tratamiento médico el paciente puede tener sintomatología con insuficiencia cardiaca de difícil control o severa elevación de la presión pulmonar, por lo cual es necesario un tratamiento quirúrgico temprano. Puede realizarse con o sin la utilización de cerclaje previo de la arteria pulmonar.[20] En el presente estudio, la proporción de pacientes con antecedente de cerclaje pulmonar (12.5 %) fue baja en comparación con los pacientes sin cerclaje previo (87.5 %) y la edad de los pacientes con cerclaje previo fue significativamente mayor que la de los pacientes sin este antecedente (40 frente a 15 meses, respectivamente; $p < 0.01$). Cuando el defecto es muy grande, y el paciente es muy pequeño y presenta muchos síntomas, se considera hacer tratamiento quirúrgico paliativo, que implica cerclaje de la arteria pulmonar. Durante este tratamiento se coloca una banda alrededor de la arteria pulmonar, con la finalidad de incrementar la resistencia del flujo sanguíneo expulsado del ventrículo derecho y disminuir el cortocircuito de izquierda a derecha, con reducción de la presión pulmonar distal a la banda. Después de seis meses aproximadamente se considera la posibilidad de cierre del defecto mediante la colocación de un parche bajo circulación extracorpórea. Actualmente, se prefiere realizar el cierre definitivo de primera intención, es decir, sin cerclaje previo de la arteria pulmonar, ya que con el avance en las técnicas quirúrgicas se han logrado mejores tasas de sobrevida y de morbilidad en comparación con el tratamiento consistente en dos etapas.[20] Sin embargo, se ha reportado que la elección del cierre quirúrgico puede variar entre centros hospitalarios e incluso entre cirujanos.[20]

Al nacimiento, entre el 80 y el 85 % de los defectos interventriculares son pequeños (de menos de 3 mm de diámetro). La mayoría cerrará espontáneamente durante los primeros años de vida. Se estima que el 50 % de los defectos pequeños cerrará durante los primeros dos años de vida, y aproximadamente un 90 % lo hará a los seis años de edad.[21] En nuestro estudio, el 59.4 % de los pacientes eran mayores de dos años de edad y el 50 % tenía un tamaño del defecto < 10 mm con un rango que variaba entre 5 y 19 mm al momento de la cirugía. El momento de la cirugía depende de la situación clínica de los pacientes y no solo del tamaño del defecto. Muchos pacientes con grandes tamaños de la CIV, pero con resistencias vasculares pulmonares elevadas pueden no desarrollar manifestaciones clínicas como falla para crecer, taquipnea o fatiga a la alimentación. Además, la edad al momento de la cirugía también se ha relacionado con el pronóstico de los pacientes. Se ha mencionado que la realización del cierre quirúrgico antes de los dos años de edad en pacientes con tamaño grande del defecto (de más de 5 mm) disminuye el riesgo de desarrollar enfermedad vascular pulmonar.[22]

Factores asociados a la morbilidad de los pacientes intervenidos de corrección quirúrgica de CIV aislada

No se observó la defunción de ninguno de los pacientes incluidos. Aunque es bien conocido que la mortalidad por este tipo de CIV es menor al 1 % en países desarrollados, el hecho de que no hubiera ninguna defunción en nuestro estudio pudo ser el resultado de un sesgo de sobrevida; es decir, no podemos descartar que entre alguno de los expedientes que no se localizaron pudiera existir alguna defunción. Lo anterior es una limitación importante de nuestro estudio, pues no contamos con todos los expedientes clínicos de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Otro de los objetivos importantes de nuestro estudio era investigar la frecuencia y los factores de riesgo para morbilidad en los pacientes con CIV con y sin cerclaje. La morbilidad de los pacientes con CIV se evaluó de acuerdo con variables que se han asociado a la morbilidad de este tipo de pacientes en otros estudios, como la duración en estancia intrahospitalaria, la estancia en la terapia intensiva (UTIP), la duración de la ventilación mecánica y la presencia de complicaciones postoperatorias.

Pacientes con CIV y síndrome de Down

Se ha reportado que los pacientes con síndrome de Down (SD) tienen frecuentemente (entre 40 y 60 %) algún tipo de cardiopatía congénita.[23] La CIV es una de las cardiopatías más frecuentemente diagnosticadas en estos pacientes. En nuestro estudio, un total de 22 pacientes (34.3 %) tenían SD con un ligero predominio del sexo femenino (52.5 %). En un estudio realizado por Fudge *et al*. (2010) en pacientes con SD y CIV ($n = 834$) y sin SD ($n = 3392$) se observó que el 53 % de los pacientes con SD-CIV eran del sexo femenino. Además, los mismos autores refirieron que los pacientes con SD y CIV tenían una mediana de edad, talla y peso significativamente menor que los pacientes con CIV sin SD, lo cual en la presente investigación no se observó, posiblemente debido al tamaño de muestra. En el mismo estudio, se mencionó que los pacientes con CIV y SD tienen un riesgo mayor de morbilidad que aquellos pacientes sin esta condición genética.

Por ejemplo, se encontró que los pacientes con SD tuvieron una presión pulmonar postoperatoria mayor ($p < 0.001$), una estancia hospitalaria más prolongada ($p < 0.001$), una mayor frecuencia de infección durante el postoperatorio ($p < 0.001$), de complicaciones respiratorias ($p < 0.001$), de bloqueo auriculoventricular permanente ($p < 0.001$) y de quilotórax ($p < 0.001$) en comparación con los pacientes sin SD.[23]

En nuestro estudio se observó un mayor riesgo de complicaciones, sobre todo de origen pulmonar e infeccioso en los pacientes con SD. Se ha mencionado que los pacientes con SD con frecuencia presentan algún grado de hipotiroidismo subclínico que puede conllevar a una respuesta inmune anormal y que podría expresarse con anormalidades en la maduración de linfocitos *T* o alteraciones en el sistema linfático. Por otra parte, cabe mencionar que estos pacientes con síndrome de Down frecuentemente padecen una obstrucción crónica de la vía aérea superior, un aumento en la producción de secreciones, y un mayor riesgo de presentar reflujo gastroesofágico, lo cual conduce a la aspiración crónica y con ello a daño pulmonar secundario.[23]

Clase funcional y grado de hipertensión pulmonar en la morbilidad postoperatoria

El grado de clase funcional previo a la cirugía que presentaban los pacientes era clase funcional II en un 50 % de los casos y el 14.1% tenía una clase funcional IV. La clase funcional de los pacientes mejoró significativamente al momento de la primera revaloración en la consulta externa, en donde se encontró que la mayoría de los pacientes (62 %) tuvieron una clase funcional I. Sin embargo, esta mejoría fue menor al compararla con los resultados de Vázquez-Roque *et al*., (2007) quienes reportaron para el periodo de 1997-2007 que antes de la cirugía, el 32.2 % tenía clase funcional II y durante el seguimiento el 96.1 % de los pacientes pasaron a clase funcional I. Una de las posibles explicaciones entre nuestro estudio y el estudio llevado a cabo por Vázquez-Roque *et al*. es que en dicho estudio fueron incluidos pacientes con tamaños pequeños y medianos del defecto, mientras que en nuestro estudio los tamaños del defecto fueron grandes (hasta 15 mm).[24]

La clase funcional se correlacionó significativamente ($p < 0.01$) con un mayor número de días de estancia en la UTIP, intrahospitalaria y de horas de ventilación mecánica en la UTIP. Consideramos que este resultado es importante desde el punto de vista clínico, ya que predice el riesgo de una forma cuantitativa acerca de cuántos días en promedio un paciente podría permanecer hospitalizado, en UTIP o bajo ventilación mecánica, dependiendo de su clase funcional antes de la cirugía.

La caracterización de los signos y síntomas de la congestión venosa pulmonar, por la clase funcional en un niño con un defecto septal ventricular, es de utilidad para categorizar la severidad, puesto que se ha reconocido que las causas de la insuficiencia cardiaca en los niños son de etiología multifactorial y no se limitan a la presencia de disfunción ventricular. La insuficiencia cardiaca en los niños clasificada por clase funcional resulta útil para ir valorando el tratamiento médico de estos pacientes. Como se mostró en este estudio, su utilidad permitió predecir o estimar el tiempo de recuperación postquirúrgica del cierre de CIV.[25]

Por otro lado, la hipertensión arterial pulmonar, que usualmente es el resultado de un corto circuito pulmonar sistémico grande y que con frecuencia lleva a falla ventricular derecha y a muerte temprana,[26] en nuestro estudio se presentó en su forma severa en el 45.3 % de los casos, mientras que se observó una significativa reducción (hasta un 10.9 %) para el postoperatorio al momento de la primera revaloración en la consulta externa. En nuestra serie no se encontró una diferencia significativamente estadística para el grado de hipertensión severa entre los pacientes con y sin síndrome de Down, lo cual ha sido reportado consistentemente en la literatura. No podemos descartar que existan diferencias en el grado de hipertensión pulmonar en niños con y sin SD debido al tamaño de muestra limitado de nuestro estudio.

Históricamente se ha establecido que a mayor tiempo de circulación extracorpórea (CEC), mayor tiempo de pinzamiento aórtico, el RACHS-1 y el uso de inotrópicos son factores asociados a una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con cardiopatías congénitas. Sin embargo, en nuestro estudio dichos factores no resultaron significativamente estadísticos (cuadro II) para una mayor morbilidad.[27] Esto se ha visto también en otros estudios en los que la falta de asociación entre estos parámetros y una mayor morbimortalidad en los pacientes con CIV se ha debido a los avances en las técnicas quirúrgicas empleadas, a la experiencia del cirujano y de los intensivistas.[28-30]

La mitad de los pacientes en este estudio tuvieron una estancia en UTIP mayor a 72 horas, la cual es prolongada de acuerdo con otros estudios en los que se reporta que el promedio de estancia posoperatoria en UTIP de los pacientes con CIV aislada es de 1 a 2 días.[23] Al evaluar cuál de los factores clínicos o de laboratorio podrían influir en una estancia intrahospitalaria prolongada (> 72 horas), encontramos que los pacientes con un nivel de lactato al final de la CEC > 3mmol/L tienen un riesgo tres veces mayor de una estancia prolongada en la UTIP.

El lactato es considerado como un marcador de hipoperfusión regional o de un aumento de la demanda

metabólica. Un aumento en su concentración puede ser el resultado de la disminución de la perfusión tisular con caída en la saturación venosa mixta de oxígeno durante la CEC, en la entrega y extracción de oxígeno, sobre todo en la periferia, a pesar de que la presión de perfusión parezca adecuada o durante el proceso de recalentamiento haya un mal manejo o una mala respuesta a la anestesia. Un desajuste entre la demanda de oxígeno y la entrega se puede producir a nivel regional, pero el flujo sanguíneo regional es difícil de controlar durante la CEC. La salida de CEC, el tono vasomotor de varios órganos y la permeabilidad de la microcirculación se alteran durante el *bypass*. Además, las demandas metabólicas regionales pueden aumentar debido a la refrigeración y el recalentamiento no homogéneo y como consecuencia de la falta de oxígeno por hipoperfusión durante la CEC. La respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas y la liberación de hormonas de estrés endógenos que se producen durante la CEC también aumentarán la demanda metabólica regional, aunque no de manera específica, con un aumento o cambio en el nivel de lactato durante la CEC. Los órganos con más probabilidades de producir lactato en respuesta a la hipoperfusión o disminución de la extracción de oxígeno son el cerebro, el intestino, el hígado, los riñones y el músculo-esqueleto,[31] por lo que el lactato es útil como indicador de supervivencia o mortalidad.

Conclusiones

En el presente estudio se identificaron factores pronóstico asociados a morbilidad en pacientes pediátricos postoperados de cierre de comunicación interventricular aislada. Aquellos pacientes con lactato sérico > 3mmol/L al final de la CEC, con síndrome de Down o con clasificación funcional grado II en adelante deben ser considerados como un subgrupo de alto riesgo para presentar una mayor frecuencia de morbilidad postoperatoria, ya que fueron asociados significativamente con una mayor estancia en terapia intensiva, en hospitalización y tuvieron mayor necesidad de ventilación mecánica asistida.

Agradecimientos

Agradecemos al personal del servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano Del Seguro Social, por el apoyo para la realización del presente trabajo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Insa Albert B, Malo Concepción P. Capìtulo 5. Comunicación interventricular. En: Zabala Argûelles JI. coord.Protocolos diagnósticos y terapéuticos en cardiología pediátrica. p. 237-53. Disponible en: http://www.telecardiologo.com/descargas/34697.pdf
2. Zhao QM, Ma XJ, Jia B, Huang GY. Prevalence of congenital heart disease at live birth: an accurate assessment by echocardiographic screening. Acta Paediatr. 2013; 102(4):397-402. doi: 10.1111/apa.12170.
3. The Society of Thoracic Surgeons [Internet]. STS National Database. STS Congenital Heart Surgery Data Summary July 2006 - June 2010. [aproc. 2p.] Disponible en http://www.sts.org/sites/default/files/documents/STSCONG-ChildrenSummary_Fall2010.pdf.
4. Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar JL, Curi-Curi PJ, Ramírez-Marroquín S. Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización. Arch Cardiol Mex. 2010;80(2):133-40.
5. Vega Rivero T, González Ojeda G, Llanes Camacho MC, Ley Vega L, Gari Llanes M, García Nobrega Y. Morbilidad y mortalidad por cardiopatías congénitas en lactantes. Villa Clara, años 2006-2010. Acta Médica del Centro [Internet]. 2011;5(4). Disponible en http://www.actamedica.sld.cu/r4_11/lactantes.htm
6. McDaniel NL, Gutgesell HP. Ventricular septal defects. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Moss & Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 669-83.
7. Hoffman J, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2002 Jun;39(12):1890-900.
8. Deng K, Liu Z, Lin Y, Mu D, Chen X, Li J, et al. Periconceptional paternal smoking and the risk of congenital heart defects: a case-control study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2013 Apr;97(4):210-6.
9. Baker EJ, Leung MP, Anderson RH, Fischer DR, Zuberbuhler JR. The cross sectional anatomy of ventricular septal defects: a reappraisal. Br Heart J. 1988;59(3): 339-51.
10. López-Ruiz N, Ramírez-Gil L, Escobar-Quijano C, Durango-Gutièrrez L, Franco-Jaramillo G. Comunicación interventricular en adultos: experiencia quirúrgica de 15 años en un centro cardiovascular colombiano. Arch Cardiol Mex. 2013;83(1):24-30.
11. McCarthy KP, Ho SY, Anderson RH. Categorisation of ventricular septal defects: review of the perimembranous morphology. Images Paediatr Cardiol. 2000 Apr-Jun;2(2): 24-40.
12. Corno AF, Kandakure PR, Dhannapuneni RR, Gladman G, Venugopal P, Alphonso N. Multiple ventricular septal defects: a new strategy. Front Pediatr . 2013 Jul 31;1:16. doi: 10.3389/fped.2013.00016.
13. Corno AF. Congenital heart defects. Decision making for surgery: Common defects. Heidelberg: Steinkopff; 2003. pp. 33-44.
14. Fouilloux V, Bonello B, Gran C, Fraisse A, Macé L, Kreitmann B. Perventricular closure of muscular ventricular septal defects in infants with echocardiographic guidance only. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2012 Oct 1;3(4):446-51. doi:10.1177/2150135112447958.
15. Jonas RA. Comprehensive surgical management of congenital heart disease. London, UK: CRC; 2004. pp. 242-55.
16. Titus JL, Daugherty GW, Edwards JE. Anatomy of the atrioventricular conduction system in ventricular septal defect. Circulation. 1963 Jul;28:72-81.
17. Soto B, Becker AE, Moulaert AJ, Lie JT, Anderson RH. Classification of ventricular septal defects. Br Heart J. 1980;43(3):332-43.
18. Ando M, Takao A. Pathological anatomy of ventricular septal defect associated with aortic valve prolapse and regurgitation. Heart Vessels. 1986;2(2):117-26.
19. Rudolph AM. Congenital diseases of the heart: clinical-physiological considerations. 2nd ed. New York: Wiley; 2001. p. 197.
20. Gumbiner CH, Takao A. Ventricular septal defect. In: Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. The science and practice of pediatric cardiology. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 1119.
21. Butera G, Carminati M, Chessa M, Piazza L, Micheletti A, Negura DG, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: early and long-term results. J Am Coll Cardiol. 2007 Sep 18;50(12):1189-95.
22. Sondheimer HM, Rahimi-Alangi K. Current management of ventricular septal defect. Cardiol Young. 2006;16 Suppl 3:131-5.
23. Fudge JC Jr, Li S, Jaggers J, O'Brien SM, Peterson ED, Jacobs JP, et al. Congenital heart surgery outcomes in Down syndrome: analysis of a national clinical database. Pediatrics. 2010 Aug;126(2):315-22.
24. Vázquez Roque FJ, González Díaz A, Lagomasino Hidalgo A, González Alfonso O, Plasencia Pérez M et al. Resultados del tratamiento quirúrgico de la comunicación interventricular. Nuestra experiencia en 10 años de trabajo. RAACV. 2009 Ene-Abr;7(1): 24-37.
25. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part II: diagnosis, treatment, and future directions. Circulation Heart Fail. 2009 Sep;2(5):490-8.
26. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. Int J Cardiol. 2007 Aug 21;120(2):198-204.
27. Kang N, Cole T, Tsang V, Elliott M, de Leval M. Risk stratification in paediatric open-heart surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Jul;26(1):3-11.
28. Richardson JV, Schieken RM, Lauer RM, Stewart P, Doty DB. Repair of large ventricular septal defects in infants and small children. Ann Surg. 1982;195 (3):318-22.
29. Chang AC, Hanley FL, Lock JE, Castaneda AR, Wessel DL. Management and outcome of low birth weight neonates with congenital heart disease. J Pediatr. 1994;124(3):461-6.
30. Hardin JT, Muskett AD, Canter CE, Martin TC, Spray TL. Primary surgical closure of large ventricular septal defects in small infants. Ann Thorac Surg. 1992;53(3):397-401.
31. Muñoz R, Laussen PC, Palacio G, Zienko L, Piercey G, Wessel DL. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000;119(1):55-62.