

ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA



Órgano oficial de la Sociedad Venezolana
de Puericultura y Pediatría

Volumen 79
Número 2, Abril - Junio 2016

Revista arbitrada e indizada en LILACS y en SciELO Venezuela

Depósito legal p.p. 193602DF832 ISSN:0004-0649



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

CONTENIDO

Vol. 79, N°2

Abril - Junio

2016

EDITORIAL:

DISCURSO LXII CONGRESO VENEZOLANO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Huniades Urbina 49

DISCURSO DE LA DRA. MERCEDES LÓPEZ DE BLANCO

EPÓNIMA DEL LXII CONGRESO VENEZOLANO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Mercedes López de Blanco 52

ARTÍCULOS ORIGINALES:

POLIMORFISMOS G2548A DEL GEN DE LEPTINA Y GLN223ARG DEL GEN DEL RECEPTOR DE LEPTINA EN PRE-PÚBERES CON RIESGO CARDIOMETABOLICO

María Fátima Garcés, Bárbara Gomes, Hilda Stekman,
Celsy Hernández, Ana López, Ingrid Soto de Sanabria.. 54

CARGA ÁCIDA POTENCIAL RENAL DE LA DIETA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Greysi Moreno, Gilmery Marcano, Gustavo Lugo, Michelle López 62

CASO CLÍNICO:

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL Y PARALISIS CEREBRAL INFANTIL. A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Natali González Rozo, Yajaira Briceño, María Angelina Lacruz –Rengel..... 69

MALARIA CONGÉNITA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Yuraima Echenique A., Gladlymer J. Gonzalez G., Karla M. Oberto G., Roberto J. Fajardo H 74

GUÍAS DE MANEJO CLÍNICO:

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO EN VENEZUELA. REUNION DE EXPERTOS. OCTUBRE 2013.

Hermelinda Rodríguez Cariño, María José Castro, Silvia Fernández, Eunice Brito, Mirla Pérez, Elsa Urdaneta de
Valbuena, Florángel García, Isabel Pérez Ventura, Evelyn Resplandor, Julimar Parada, Carmen Isabel Pérez
Gallego, Rosendo Ardila, Belkis Rujano 77

**NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS
VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA. VII**



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

CONTENTS

Vol. 79, N° 2

April - June

2016

EDITORIAL:

SPEECH AT THE OPENING SESION OF THE LXII PEDIATRIC CONGRESS. MAY 2016

Huniades Urbina 49

SPEECH AT THE OPENING SESION OF THE LXII PEDIATRIC CONGRESS. MAY 2016

Mercedes López de Blanco 52

ORIGINAL ARTICLES:

**POLYMORPHISM G2548A IN LEPTIN AND GLN223ARG IN THE LEPTIN RECEPTOR
GENE IN PREPUBERTAL CHILDREN WITH CARDIOMETABOLIC RISK**

María Fátima Garcés, Bárbara Gomes, Hilda Stekman,
Celsy Hernández, Ana López, Ingrid Soto de Sanabria.. 54

POTENTIAL RENAL ACID LOAD IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Greysi Moreno, Gilmery Marcano, Gustavo Lugo, Michelle López 62

CLINICAL CASE REPORTS:

CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY AND INFANTILE CEREBRAL PALSY. CASE REPORT

Natali González Rozo, Yajaira Briceño, María Angelina Lacruz –Rengel..... 69

CONGENITAL MALARIA. CASE REPORT

Yuraima Echenique A., Gladlymer J. Gonzalez G., Karla M. Oberto G., Roberto J. Fajardo H 74

CLINICAL GUIDELINES:

**RISK FACTORS FOR INFECCION BY RESPIRATORY SINCITAL VIRUS
IN VENEZUELA. EXPERTS MEETING. OCTOBER 2013**

Hermelinda Rodríguez Cariño, María José Castro, Silvia Fernández, Eunice Brito, Mirla Pérez, Elsa Urdaneta de
Valbuena, Florángel García, Isabel Pérez Ventura, Evelyn Resplandor, Julimar Parada, Carmen Isabel Pérez
Gallego, Rosendo Ardila, Belkis Rujano 77

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS REGARDING SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

TO ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA. VII



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

FUNDADOR DE LA REVISTA
Pastor Oropeza (†)

COMITÉ EDITORIAL

Michelle López
Coromoto Macias de Tomei
Nora Maulino
Brenda Hutton
Dalmacia Noguera

ADMINISTRADORA
Maria Cristina Millán de Espinasa

CONSEJEROS ASESORES

Ricardo Archila G.
Alberto Bercowsky
Héctor L. Borges Ramos
Humberto Gutiérrez R.
Jesús Eduardo Meza Benítez
Nelson Orta Sibú
Nahem Seguías Salazar
Marco Tulio Torres Vera
Eduardo Urdaneta (†)
Jesús Velásquez Rojas
Gladys Perozo de Ruggeri
Juan Félix García
Alberto Reverón Quintana
Peter Gunczler
Francisco Carrera Michelli
Elizabeth Chacón de Gutiérrez
Huniades Urbina-Medina

DELEGADOS DE LAS FILIALES
PARA EL COMITÉ EDITORIAL

ANZOÁTEGUI	Maritza Marcano P.
APURE	Henry Sánchez
ARAGUA	Editza Sánchez de Sánchez
BARINAS	Mildred León
BOLÍVAR	Zandra Duran
CARABOBO	Maria Milagros Castillo
COJEDES	Carmen Marquez
DELTA AMACURO	Digna Pinto Pens
FALCÓN	Maria Añez Zavala
GUÁRICO	Carmen Cecilia Gómez
LARA	Darfel Lorena Duque
MÉRIDA	Miguel Abelardo Gómez
MIRANDA	Luis E. Mota A.
MONAGAS	Samir Hanna
NUEVA ESPARTA	German Rojas
PORTUGUESA	Analiese Cordero
SUCRE	Nuvia Blohm
TÁCHIRA	José Vicente Franco
TRUJILLO	Carmen Luisa Rosario
VARGAS	Francisco Sucre
YARACUY	Gloria Yanira Rueda Delgado
ZULIA	Noema Torres

SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Urb. La Castellana, Av. San Felipe,
entre 2da. Transversal, y calle José Angel Lamas,
Centro Coinasa, Mezzanina, Local 6
Telf.: (0212) 263.7378 / 2639. Fax: (0212) 267.6078
e-mail: svpediatria@gmail.com
Web Site: pediatria.org

EDICIÓN: CLARA MARGARITA ESCOBAR.
Telf 0426-510.6795 / email: a.clarame@gmail.com

Volumen 79 / número 2 / Abril - Junio / Año 2016

Depósito legal p 193602DF832 ISSN 0004-0649



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

JUNTA DIRECTIVA CENTRAL 2015 - 2017

Presidente: Dr. Huiñades A. Urbina Medina
Vicepresidente: Dra. María E. Mondolfi Gudat
Secretaria Ejecutiva: Dra. María J. Castro García
Secretaria de Finanzas: Dra. María C. Millán de Espinasa
Secretaria de Educación Médica Continua: Dr. Rafael J. Santiago Peña
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dra. Dolores F. Pérez Abad
Secretaria de Información y Difusión: Dra. Ruth T. Meneses de Montes

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

BOLÍVAR
Dra. Zandra Durán
Dra. Meridali Gómez
Dra. Jenny Chacón
Dra. Trina Campos
Dra. Neudes Rojas
Dra. Ana M. Martínez de Mavares
Dra. Flor Plaz

Presidente
Vicepresidente
Secretario Ejecutivo
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

CARABOBO
Dra. María Milagros Castillo
Dra. Marianella Herrera de Pages
Dra. Milagros Estopiñan
Dra. Silvana Romero
Dra. Concepcion Leone
Dr. Julio Cesar Márquez
Dra. Violeta Castellano

JUNTAS DIRECTIVAS DE LAS FILIALES 2015 - 2017

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

ANZÓATEGUI
Dra. Maritza Marcano P.
Dra. Iraida C. Zacarías N.
Dra. Oscary J. Méndez M.
Dra. María C. Arana K.
Dr. Carlos M. Machuca R.
Dr. Jesús Bonilla
Dra. Mirlu C. Vera G.

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

COJEDES
Dra. Carmen Márquez
Dra. Edith Quintana
Dra. Yadir Hernández de Lerzundy
Dra. Nelía J. Tovar
Dra. Marjorie Silva
Dra. Luisa Carniato
Dra. Reina E. Rodríguez D.

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

APURE
Dr. Henry Sánchez
Dra. Elizabeth Sosa
Dra. Elibeth Andreína Carvajal
Dra. Zaida Vielma
Dra. Gregoria M. Martínez
Dra. María Daniela Sojo
Dr. Joaquín Duarte

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

DELTA AMACURO
Dra. Digna Pinto Pens
Dra. Oseglys Pérez
Dr. Julio Romero Colón
Dra. Ana León de Marcano
Dr. Julio Maneiro
Dra. Arevitza Salazar
DISPONIBLE

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

ARAGUA
Dra. Editza Sánchez de Sánchez
Dra. Irma Agüero Garrido
Dra. Yolanda A. Lupi Acevedo
Dra. Gladys Hurtado
Dra. Iris Villalobos de Chacón
Dra. Beatriz Segovia
Dr. Luis Chacón

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

FALCÓN
Dra. María Añez Zavala
Dra. Maritza Piña Rujano
Dra. Geraldine García
Dra. Arelys de Oliveros
Dra. Miriam Oduber
Dra. Francisca Petit
Dra. Ginette Ravelo

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretario de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

BARINAS
Dra. Mildred León
Dra. Carmela Salazar
Dra. Judith González
Dra. Blanca Vega
Dr. Carlos Castillo
Dra. Noemí Camacho
Dra. Mary Maldonado

Presidente
Vicepresidente
Secretario Ejecutivo
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

GUÁRICO
Dra. Carmen Cecilia Gómez
Dra. Zaida Paz
Dr. Manuel Parra Jordán
Dra. Ana Lugo
Dra. Moira Nava de Aguirre
Dra. Marvis Requena
Dr. Ender Figueroa



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Presidente	LARA	Presidente	SUCRE
Vicepresidente	Dra. Darfel Lorena Duque	Vicepresidente	Dr. Nuvia Blohm
Secretaria Ejecutiva	Dra. Maria A. Cardozo	Secretaria Ejecutiva	Dr. Diego Martínez
Secretario de Finanzas	Dra. Maria Ferrer	Secretaria de Finanzas	Dr. Mercedes Crespo
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Lazaro Ramirez	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Rosalia Fernández
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Juan Bautista Chavez Flores	Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. Elias Kassis
Secretario de Información y Difusión	Dra. Euridice Zabala	Secretario de Información y Difusión	Dr. Yuraima Blanco
	Dra. Daniela Useche		Dr. Luis Alfredo Blohm
	MÉRIDA		TÁCHIRA
Presidente	Dr. Miguel Belardo Gómez	Presidente	Dr. José Vicente Franco
Vicepresidente	Dra. Nolis I. Camacho Camargo	Vicepresidente	Dr. Ana Betzabé Roa Moreno
Secretaria Ejecutiva	Dra. Maria Carolina Barreto	Secretaria Ejecutiva	Dr. Delsa Dayana Delgado
Secretaria de Finanzas	Dra. Magdalena Correa de S.	Secretario de Finanzas	Dr. Lorenza Acosta R.
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Janeth J. Calderon A.	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Alicia Pimentel
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Jorge Isaac Alvarado	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. José de Jesús Patiño
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Ivette J. Guillen S.	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Richard Hernandez Urdaneta
	MIRANDA		TRUJILLO
Presidente	Dr. Luis E. Mota A.	Presidente	Dr. Carmen Luisa Rosario
Vicepresidente	Dr. Lina M. Costanzo A.	Vicepresidente	Dr. Ines Ortiz Aleman
Secretaria Ejecutiva	Dra. Marianella Martinez Siso	Secretaria Ejecutiva	Dr. Migdaly Mendoza
Secretaria de Finanzas	Dra. Narvick Villegas	Secretario de Finanzas	Dr. Corrado Iacobellis
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. David Rincon	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Coromoto Romero
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Jose De Pablos	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Zoraida Vidal
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Ana Salazar	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Juan J. Pinedo Casadiego
	MONAGAS		VARGAS
Presidente	Dr. Samir Hanna	Presidente	Dr. Francisco Sucre
Vicepresidente	Dra. Issis Lunar	Vicepresidente	Dr. Zaida Velasquez de M.
Secretario Ejecutivo	Dra. Marisol Coecher	Secretaria Ejecutiva	Dr. Thamara Pacheco
Secretaria de Finanzas	Dra. Xiomara Salazar	Secretaria de Finanzas	Dr. Iris Cardenas
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Juan R. Rodulfo	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Zoila Serrano
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Abel Flores	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Vilma M. Palma de R.
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Vilma Carrizales	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Rosa Mendez de G.
	NUEVA ESPARTA		YARACUY
Presidente	Dr. German Rojas	Presidente	Dr. Gloria Yanira Rueda Delgado
Vicepresidente	Dra. Katuska Mata	Vicepresidente	Dr. Lucia García de Torres
Secretaria Ejecutiva	Dra. Maria Elena Amparan	Secretaria Ejecutiva	Dr. Kenelma López
Secretario de Finanzas	Dra. Maidole Ordaz	Secretaria de Finanzas	Dr. Emma Pinto
Secretaria de Educación Médica Continua	Dra. Vickleida Malaver	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Betlys Escalona
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dra. Marimel Bejarano	Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. Elizabeth Mikelson
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Adriana Palermo	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Elsa Huaroc
	PORTUGUESA		ZULIA
Presidente	Dr. Analiese Cordero	Presidente	Dr. Noema Torres
Vicepresidente	Dra. Delia Lavado	Vicepresidente	Dr. Keila Paz
Secretaria Ejecutiva	Dra. Ghylliam Jimenez	Secretaria Ejecutiva	Dr. Yalitzta Moreno
Secretaria de Finanzas	Dra. Ceres Rodríguez	Secretaria de Finanzas	Dr. Aura Rincón
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Daniel Villalobos	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Domingo Sansone
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dra. Alba Velasquez	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Angel Parra
Secretario de Información y Difusión	Dr. Giovanni Alvarado	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Yusvelys García



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

COMISIÓN CIENTÍFICA

Marines Vancampenhoud Coromoto Macias de Tomei
 Lourdes Rodríguez Idabelis Arias de Anzola
 José J. Díaz Mora Rincia Vizcaino

ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Michelle López Brenda Hutton
 Nora Maulino Dalmacia Noguera
 Coromoto de Tomei

COMISIÓN DE INMUNIZACIONES

Juan Carrizo Jacqueline de Izaguirre
 Adelfa Betancourt Yecenia Perez
 Jose Levi Alejandro Risquez
 Dina Figueroa Tatiana Drumond

COMISIÓN DE CREDENCIALES

Manuel Álvarez Gómez Elizabeth de Pérez Carreño
 Ana Castellanos de Santana Ramiro González

COMISIÓN LACTANCIA MATERNA

Flor Elena Aznar Isbelia Izaguirre de Espinoza
 Mercedes de Materán Fanny Ramirez
 Ana Betzabè Roa Moreno

COMISIÓN BIOÉTICA

Gladys Velásquez Enriqueta Sileo
 Amadeo Leyba Alba Valero
 Mery Castillo

COMISIÓN PEDIATRÍA SOCIAL

Darda Ramirez Eduardo Hernández
 Juan Maria Arroyo Thais Cabrera

COMISIÓN CULTURA Y DEPORTE

Elizabeth de Pérez Carreño América González de Tineo
 Rafael Godoy Luis Emiro Briceño
 Jacinta Quesada

COMISIÓN DE ASMA

Jesús Meza Benítez Ileana Risquez
 Julia Martinez Maria F. Bermudez

COMISIÓN EDITORIAL PÁGINA WEB

Roberto Fasciani Eddy Zurita
 Paul Leisse América Lupi

COMISIÓN FORTALECIMIENTO Y APOYO INSTITUCIONAL

Concetta Messina Fatima Soares
 Sonia Rodriguez Gloria Perilla
 Pedro Ospina Joselit Torres
 Zelinda Mariño Luz Marina Rondón de Burguera

CONSEJO DE LA ORDEN A LA DOCENCIA PEDIÁTRICA

"DR. MANUEL GORDON FAJARDO"

Humberto Gutiérrez Jesús Velásquez Rojas
 Francys Sánchez Enriqueta Sileo
 María Cristina Espinasa

CONSEJO DE LA ORDEN A LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

"DR. HERNÁN MÉNDEZ CASTELLANO"

Maritza Landaeta Enrique Blanco
 Jaime Barboza Tita Quesada
 María J. Castro

CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO

"DR. GUSTAVO H. MACHADO"

Gladys Perozo de Ruggeri Alberto Bercowsky
 Rafael Arteaga Gloria Yamin de Barboza
 María E. Mondolfi

CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO

"DRA. LYA IMBER CORONIL"

Mercedes E. López de Blanco Gladys Velásquez
 Olga Figueroa Thais Cabrera
 Dolores Pérez

COMISIÓN ENFERMEDAD CELÍACA

Georgette Daoud María Natividad Pérez de Rodríguez
 Elizabeth Dini Maira Poleo
 Mariana Mariño Nina Colina



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUEERICULTURA Y PEDIATRÍA

Fecha de revisión: marzo 2013

Directora: Dra. Michelle López.

Dirección: Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría,
Urb. La Castellana, Av. San Felipe, entre 2ª Transversal y calle
José Ángel Lamas, Centro Coínasa, Mezzanina 6, Caracas,
Venezuela. Teléfonos: (58) (0212)263.73.78 / 26.39.

Fax: (58) (0212)267.60.78. e-mail: svpediatria@gmail.com

Página Web: www.pediatria.org

INTRODUCCIÓN:

La Revista "Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría" (AVPP) es el órgano oficial de divulgación de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP). Su objetivo fundamental es la publicación de trabajos científicos -originales, de revisión-, casos clínicos, guías de manejo clínico, cartas al editor, informes técnicos y temas de interés general para el pediatra. Así mismo, se publican los libros de resúmenes de conferencias y trabajos libres presentados en los Congresos Nacionales de la SVPP.

REQUISITOS GENERALES:

Enviar anexa al trabajo científico, una comunicación dirigida al Editor, la cual deberá contener lo siguiente:

- Solicitud de la publicación de dicho trabajo.
- Aceptación de todas las normas de publicación de la revista.
- Información acerca de publicaciones previas del trabajo, ya sea en forma total o parcial (incluir la referencia correspondiente en el nuevo documento), así como el envío a cualquier otra revista médica.
- Una declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses.
- Una declaración donde se señale que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores y el acuerdo entre los mismos sobre el orden en que deben aparecer. Esta declaración debe ser firmada por todos los autores.

En los artículos originales y en los casos clínicos, luego del nombre y apellido del autor o de los autores, se debe colocar si dicho trabajo fue objeto de un reconocimiento en un Congreso u otro evento científico (Ejemplo: Primer Premio Póster en el LVIII Congreso Nacional de Pediatría, 2012).

NORMAS GENERALES PARA LA PUBLICACIÓN

Para la publicación de artículos científicos en la Revista AVPP, se deben cumplir los requisitos establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas (Normas de Vancouver) disponibles en el siguiente enlace: <http://www.metodo.uab.es/enlaces/>

- Todo el trabajo debe ser escrito a doble espacio, con fuente Times New Roman de tamaño 11.
- Las páginas deberán ser numeradas, colocándose el número en el margen inferior derecho.

Se debe enviar al Comité Editorial de la Revista AVPP: Se debe enviar una versión electrónica del trabajo al Comité Editorial

de la Revista AVPP a través del correo electrónico de la SVPP (svpediatria@gmail.com) y/o mediante el sistema Open Journal System (<http://www.svpediatria.org/ojs/>).

ARTÍCULO ORIGINAL:

El trabajo debe estructurarse de la siguiente manera: portada, resumen en español e inglés (Summary), palabras clave (en español e inglés: Key words), introducción, métodos, resultados, discusión, agradecimientos y referencias.

PORTADA:

La portada es la página número uno (1) y debe contener:

- Título en español e inglés, conciso, con un máximo de quince (15) palabras con toda la información que permita la recuperación electrónica del artículo. Se sugiere enunciar en primer lugar el aspecto general y en segundo lugar el aspecto particular. Ej: se prefiere "Hipoglucemia neonatal refractaria como presentación de déficit parcial de Biotinidasa" a "Déficit parcial de Biotinidasa. Presentación de un caso clínico".
- Autores: Nombres y apellidos completos, especificando el orden de aparición de los mismos mediante un número entre paréntesis, este número se utilizará también para identificar los cargos institucionales. Autor corresponsal debe contener el nombre, dirección postal, teléfono (s), fax y correo electrónico.
- Encabezamiento de página o título abreviado (menos de 40 caracteres).

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

- La segunda página debe contener un resumen estructurado de 250 palabras como máximo, con las siguientes secciones: introducción, objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Debe reflejar con exactitud el contenido del artículo y recalcar aspectos nuevos o importantes del estudio. Se debe anexar resumen en inglés precedido de la palabra Summary. y acompañado por palabras clave (Key Words).
- Palabras clave y key words, incluir de 3 a 6 palabras que permitan captar los temas principales del artículo utilizando: la lista "Medical Subject Headings" (MESH) del Index Medicus, los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) y la clasificación de enfermedades de la OMS, o de los anuarios de epidemiología y estadísticas vitales del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS)

INTRODUCCIÓN:

- Enunciar el problema y su justificación, los antecedentes de importancia del estudio y el objetivo (s) o hipótesis de la investigación. Se sugiere limitar la extensión a un máximo de tres (3) páginas.

MÉTODOS:

- Se deben precisar con detalle los siguientes aspectos:
 - Diseño de investigación: tipo de estudio, años y lugar en



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

los cuales se realizó el estudio.

- Selección y descripción de los participantes del estudio y las consideraciones éticas.
- Información técnica que identifique los métodos, los aparatos y los procedimientos.
- Describir los métodos estadísticos, incluyendo el nivel de significancia utilizada

RESULTADOS:

- Se deben presentar en una secuencia lógica, comenzando por los resultados principales o más importantes.
- Limitar las tablas y figuras al número necesario para explicar el argumento del artículo y evaluar los datos en los cuales se apoya. Se sugiere un número máximo de tablas y de figuras de seis (6). Queda a discreción del autor distribuir libremente este número entre tablas y figuras. Las mismas se deben colocar al final del artículo.
- No describir en el texto todo el contenido de las tablas ni tampoco el de las figuras.
- Los resultados se deben redactar en tiempo verbal pasado y en tercera persona, sin personalizar (por ejemplo "los resultados del presente estudio indican...", en lugar de "nuestros resultados indican...")
- No duplicar la información presentada en las tablas y en las figuras.
- Los resultados propios presentados en tablas o en las figuras no llevan fuente.
- El título de cada tabla se debe ubicar en la parte superior de la misma y el de las figuras en su parte inferior; en ningún caso deben colocarse siglas o abreviaturas.
- Cuando se presenten pruebas estadísticas, la información no se debe limitar a mencionar si una determinada diferencia resultó significativa o no; se requiere colocar el p-valor.
- Evitar el uso no técnico de términos estadísticos como "azar" (que implica un dispositivo de aleatorización), "normal", "significativo", "correlaciones" y "muestra".

DISCUSIÓN:

- Hacer énfasis en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos.
- Relacionar los hallazgos obtenidos con otros estudios y con los objetivos de la investigación.
- No colocar en esta sección cifras absolutas ni porcentajes descritos en los resultados; sólo se requiere la interpretación de los mismos.
- Señalar las limitaciones del estudio y plantear sugerencias para nuevas investigaciones.
- Evitar hacer afirmaciones rotundas y conclusiones no avaladas por los resultados. Tampoco deben mencionarse aspectos que no fueron investigados en el estudio.

REFERENCIAS:

- Las referencias deben aparecer al final del artículo, escritas con interlineado doble.
- Enumerarlas en forma consecutiva, siguiendo el orden de aparición en el texto. Verificar que la referencia coincida correctamente con la cita en el cuerpo del artículo.
- Identificar las referencias en el texto, tablas y figuras con

números arábigos, entre paréntesis utilizando el mismo tamaño de fuente empleado en el texto.

- Las referencias citadas solamente en las tablas o figuras se numerarán siguiendo la primera mención que se haga de esa tabla o figura en el texto.
- Los títulos de las revistas se abreviarán según el estilo del Index Medicus. La lista se puede obtener en el sitio Web: <http://www.nlm.nih.gov>.
- La estructura interna de cada referencia debe ajustarse a las Normas de Vancouver vigentes: <http://www.metodo.uab.es/enlaces/>
- Abstenerse de colocar referencias que no se hayan consultado.
- En el caso de un artículo en un idioma distinto al inglés, la NLM (National Library of Medicine) traduce los títulos al inglés entre corchetes y especifica el idioma original abreviado.
- En caso de que se haya tomado una referencia de otra u otras publicación(es), se debe señalar a la fuente original, a menos de que se trate de una referencia histórica o que la misma se encuentre escrita en un idioma de uso poco accesible en Venezuela. (Vague 1956. Citado en: ...)

Normas y ejemplos de referencias:

Autores

Colocar: El (los) Apellido (s) seguido(s) de la inicial del primer nombre. Los autores deben estar separados mediante una coma y solo se coloca un punto luego del último autor. Indicar sólo los seis primeros autores, si son más de seis después del sexto autor colocar: et al.

Título del trabajo

Debe colocarse completo, en el idioma original, nunca entre comillas sin modificar palabra alguna.

Artículo de Revista:

- Colocar el nombre abreviado de la Revista según: los Archivos del International Standard Serial
- Los datos de la revista citada deberán estar dispuestos en el siguiente orden: título abreviado, seguido del (sin punto) año en el que fue publicado, punto y coma, volumen, número de la revista entre paréntesis (opcional) seguido de dos puntos, números de páginas del artículo (utilizar números completos por Ej. 270-278, en lugar de 270-8. Si se trata de las páginas de un suplemento, los números inicial y final de las páginas deben ir precedidos de la letra S mayúscula Ej. de artículo de revista: Nweihed L, Moreno L, Martín A. Influencia de los padres en la prescripción de antibióticos hecha por los pediatras. Arch Venez Puer Ped 2004; 65:21-27.

Libros:

- Colocar autores, luego título del libro, edición, casa editorial, ciudad y año de publicación, sin colocar punto entre ambos. Al final el número de páginas del libro, seguido de p.
- Sólo se coloca el país cuando la ciudad no sea una capital. Por ejemplo, si se trata de Madrid, no hace falta colocar España; por el contrario si fuese Valencia: colocar Valencia, España. Cuando se trate de una ciudad de los Estados Unidos de América, esta debe ser seguida por el estado correspondiente (Ej. Ann Arbor, MI). El nombre de la ciudad debe estar en el mismo idioma del resto del texto.



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Si está en inglés, debe colocarse en este mismo idioma (ejemplo: Geneva y no Ginebra en español).

Ej. de libros

Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Castañeda-Gómez M, Méndez Castellano H. Atlas de Maduración Ósea del Venezolano. Primera edición. Edit. Intenso Offset. Caracas 2003, 237p.

Capítulos de un libro:

- Primero colocar el o los autores del capítulo seguido por el título del mismo, punto y seguido de En o In: iniciales seguida de puntos y el apellido del editor o editores, colocar (editor(s)). A continuación los datos del libro, al final pp. y las páginas que abarcó el capítulo (Por ej. pp. 67-98).

Ej. de capítulo de un libro

Baley JE, Goldfarb J. Infecciones Neonatales. En: M.H. Klaus, A.A. Fanaroff, (editores). Cuidados del Recién nacido de alto riesgo. 5ª Edición. Mc Graw-Hill Interamericana. México 2002, pp. 401-433.

Trabajo aún no publicado:

- Autores luego título, nombre de la revista y al final seguido de punto y seguido colocar En prensa punto y seguido y el año.

Ej. de artículo no publicado

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. En prensa. 2002.

- Para aceptar la referencia de un artículo no publicado, el autor debe enviar una constancia emitida por el Comité Editorial de la revista en relación a la aceptación del artículo para su publicación

Material electrónico:

- Artículo de revista en Internet: Autores, seguido del título. Colocar entre corchetes serie en Internet, punto y seguido, luego entre corchetes citado día en números seguido del mes abreviado y luego el año, punto y coma entre corchetes el número de páginas aproximado, punto y seguido y finalmente colocar Disponible en: y la dirección electrónica donde se obtuvo.

Ej. de revista en Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs: [serie en Internet]. [citado 12 agosto 2002]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografías en internet:

- Igual al anterior sustituyendo serie en Internet por monografía en Internet.

Ej. Monografía en Internet

Foley KM, Gelband H, Editors. Improving palliative care for cancer: [monografía en Internet]. [citado 9 jul 2002]. Disponible en: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Otras fuentes electrónicas:

- Página principal de un sitio Web: Cancer-Pain.org [homepage de página principal en Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [actualizado 16 mayo 2002; citado 9 jul 2002]. Disponible en: <http://www.cancer-pain.org/>.

- Página Web de una Organización, asociación etc.: American Medical Association [página web en Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002: [actualizado 1 ene 2002; citado 12 ago 2002]. Disponible en: <http://www.amaassn.org/ama/pub/category/1736.html>.

Artículo presentado en congreso:

- Colocar autor, título, ciudad, seguido de dos puntos: tema libre presentado en (colocar el nombre del congreso) punto y coma mes y año.

Ej. de Artículo presentado en congreso

Gonzales D, Suarez A. Mortalidad materna en el Hospital Domingo Luciani, Caracas: Tema libre presentado en el XI Congreso Venezolano de Obstetricia y Ginecología; octubre 2011.

Tesis y trabajos de grado:

- Colocar Autor. Título. Grado académico. Ciudad, País. Institución que otorga el grado, Año. Número de página consultada seguida de pp.

Ej. de tesis

Fernández F. Morbilidad y mortalidad por Diarrea Aguda: Estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados del Hospital J M de Los Ríos. Tesis de Especialización. Caracas. Universidad Central de Venezuela, 1990. 48 pp.

FOTOGRAFÍAS:

Enviar las fotografías digitalizadas en blanco y negro y a color, a una resolución de 300 DPI en formato TIFF o EPS, a un tamaño mínimo de 10 cms de ancho por la altura que obtenga la foto, o realizar un PDF a máxima calidad, en archivos apartes al archivo de Word. No insertar imágenes dentro del texto, colocarlas al final del artículo; así como las tablas y figuras cuando las hubiere.

Las fotos deben ser identificadas con la siguiente información: Figura, número y título.

Ejemplo: Figura 1. Estudio inmunohistoquímico.

(Por favor indicar en el texto la figura que corresponda).

Debido a la connotación legal que puede tener la plena identificación de una persona, especialmente su cara, deberá anexarse la autorización del representante legal. Si es imposible, el autor asumirá por escrito, ante el Comité Editorial, la responsabilidad del caso y sus consecuencias legales.

UNIDADES:

Se usará el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, l para litro, m para metro, kDa para kilodaltons, 5mM en lugar de 5×10^{-3} M o 0,005 M, etc.

ABREVIATURAS:

Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a utilizar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título del artículo, de las tablas ni de las figuras.

ARTÍCULO DE REVISIÓN:

El artículo de revisión facilita la actualización y revisión de un aspecto científico, realizado por especialistas en el tema:



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

ofrece al lector interesado una información condensada sobre un tema, realiza interpretaciones y adelanta explicaciones en tópicos médicos.

El artículo requiere de, al menos, 40 referencias con prioridad de los últimos cinco (5). En caso de que esto no sea posible, deben especificarse las razones (tópicos muy poco frecuentes o muy poco investigados previamente). El texto deberá expresar con claridad las ideas a ser desarrolladas, y tratará de transmitir un mensaje útil para la comprensión del tema central del artículo de revisión.

Las secciones básicas del artículo de revisión son: página inicial, resumen, (en español y en inglés), introducción, texto, referencias bibliográficas.

La estructura del texto puede variar de acuerdo al alcance del mismo. Así, por ejemplo, en una revisión descriptiva de una enfermedad, la secuencia más apropiada es: introducción, etiología, patogenia, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, tratamiento, prevención o pronóstico. Si se va a revisar sólo un aspecto, por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad, el texto tendrá las siguientes secciones: introducción, tratamiento establecido, nuevas formas de tratamiento, perspectivas terapéuticas. La discusión del tema también puede plantearse de lo general a lo particular; por ejemplo, en un nuevo tratamiento, las secciones serán: introducción, efectos sistémicos del medicamento, efectos en sistemas específicos: cardiovascular, renal, neurológico y otros. El autor o los autores de un artículo de revisión deben plasmar su interpretación crítica de los resultados de la revisión bibliográfica con claridad y precisión, y dejar siempre la inquietud sobre aquellos tópicos del tema que requieren una mayor o más profunda investigación.

La extensión de los artículos de revisión no debe ser mayor de 6000 palabras, excluyendo las referencias.

CASO CLÍNICO:

El objetivo del reporte de un caso clínico es realizar una contribución al conocimiento médico, presentando aspectos nuevos o instructivos sobre una enfermedad determinada. Los casos clínicos considerados usualmente para un informe son aquellos que cumplen alguna o varias de las siguientes condiciones:

- Están relacionados con una enfermedad nueva o poco frecuente.
- Muestran alguna aplicación clínica importante.
- Ayudan a aclarar la patogénesis del síndrome o de la enfermedad.
- Muestran una relación no descrita previamente entre dos enfermedades.
- Describen una complicación de algún tratamiento o fármaco.
- Dan ejemplo de un enfoque práctico o novedoso para el diagnóstico y el manejo de una enfermedad.
- Representan aspectos psicosociales esenciales en el enfoque, manejo, o prevención del problema o enfermedad.

Algunos casos clínicos son ilustrativos de síndromes comunes, los cuales no son todavía muy reconocidos por el médico o el profesional de salud; pueden ilustrar también algún síndrome de baja prevalencia pero de gran importancia, o pueden emplearse para la enseñanza de alguna área de la medicina o de la salud.

Las secciones básicas del reporte del caso clínico son: resumen (en español e inglés), introducción, presentación del caso, discusión y referencias.

El resumen debe ser corto, concreto, fácil de leer (entre 100 y 150 palabras). Debe describir los aspectos sobresalientes del caso y por qué amerita ser publicado. La introducción da una idea específica al lector del tópico que representa el caso clínico y sustenta con argumentos (epidemiológicos o clínicos) el por qué se publica, su justificación clínica o por sus implicaciones para la salud pública.

La presentación del caso es la descripción cronológica de la enfermedad y la evolución del paciente. Ello incluye la sintomatología, la historia clínica relevante, los resultados de exámenes o pruebas diagnósticas, el tratamiento y la evolución. Si se utilizan pruebas de laboratorio poco usuales se deben incluir los valores normales entre paréntesis. Si se mencionan medicamentos se debe usar el nombre genérico y las dosis utilizadas.

En la discusión se hace un recuento de los hallazgos principales del caso clínico, se destacan sus particularidades o contrastes. Se debe sustentar el diagnóstico obtenido por el autor con evidencia clínica y de laboratorio, y las limitaciones de estas evidencias. Se debe discutir cómo se hizo el diagnóstico diferencial y si otros diagnósticos fueron descartados adecuadamente. El caso se compara con otros reportes de la literatura, sus semejanzas y sus diferencias. Aquí está implícita una revisión crítica de la literatura sobre otros casos informados. Se mencionan las implicaciones clínicas o sociales del caso o problema presentado. Generalmente hay al menos una conclusión, donde se resalta alguna aplicación o mensaje claro relacionado con el caso. No se deben hacer generalizaciones basadas en el caso o casos descritos.

La extensión de los reportes de casos clínicos no debe ser mayor de 2000 palabras, excluyendo las referencias.

CARTAS AL EDITOR:

El Comité de Redacción, recibe cartas de lectores que quieran expresar su opinión sobre trabajos publicados. Estas deben tener una extensión máxima de dos cuartillas (500 palabras) y deben acompañarse de las referencias bibliográficas que fundamenten sus opiniones. Serán enviadas a los autores de los trabajos y publicadas ambas según decisión del Comité Editorial.

GUÍAS DE MANEJO CLÍNICO

Las Guías de Manejo Clínico son un conjunto de instrucciones, directrices o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática, cuyo propósito es ayudar al personal de salud y a los pacientes a tomar decisiones sobre la modalidad de asistencia médica más apropiada y actualizada en presencia de cuadros clínicos específicos.

Estas guías pueden obtenerse a partir de las conclusiones de los consensos convocados periódicamente por la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, en los cuales participan expertos en el tema a considerar. También pueden ser el resultado de revisiones realizadas por uno ó más autores en relación a distintos temas de interés pediátrico. En ambos casos, el formato exigido para su publicación es el de un trabajo de revisión, por lo cual se recomienda seguir las normas especificadas en la sección correspondiente.

DISCURSO LXII CONGRESO VENEZOLANO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

HUNIÁDES URBINA-MEDINA, PHD

Dra. Mercedes López de Blanco y su distinguida familia
 Dra. María Eugenia Mondolfi Gudat, Vicepresidente
 Dra. María José Castro, Secretaria Ejecutiva
 Dra. María Cristina Millán de Espinasa, Secretaria de Finanzas
 Dra. Dolores Pérez Abad, Secretaria de Relaciones Institucionales
 Dra. Ruth Meneses, Secretaria de Información
 Dr. Rafael Santiago, secretario de Educación Médica Continua
 Dra. Marinés Vancampenhoud Valle, Presidente de la Comisión Científica
 Sres. Dres. Presidentes de las 22 filiales de la Sociedad Venezolana de Pediatría, conformados como Consejo Nacional.
 Señores Dres. Miembros de la Comisión Científica
 Sres. Invitados Especiales, Colegas y colaboradores
 Señoras y Señores.

Hoy, por fin llegó el tan esperado día de dar inicio a nuestro magno evento, el sexagésimo segundo Congreso Venezolano de Puericultura y Pediatría, que lleva por epónimo a nuestra maestra la Dra. Mercedes López de Blanco.

Meses de trabajo, ajustes y reajustes, recortes de presupuestos, con la incertidumbre de las protestas de calle, los cortes de electricidad, un absurdo estado de excepción que hizo que el temor invadiera a un grupo de pediatras quienes a pesar de las ganas de acudir a Caracas decidieron quedarse en sus regiones “por si acaso pasa algo”... , Señores, las cosas no pasan , uno tiene que hacer que pasen; de todas formas el miedo es libre y quien no apuesta, ni gana ni pierde y no podemos permitir que el miedo infundido en estos 17 años y aprendido por algunos, nos paralice, y es así como hoy estamos acá, demostrando que trabajando unidos SI SE PUEDE!

Este evento, se inició con una hermosa y multitudinaria Misa de Acción de Gracias el domingo 22, seguido ayer lunes por un operativo de atención médica en el complejo habitacional Nelson Mandela, como parte de nuestro compromiso con las comunidades más desposeídas, donde atendimos a una población de aproximadamente 100 niños y adolescentes, continuando en la mañana de hoy con 2 precongresos y finalmente en horas de la tarde, con el inicio del ciclo de conferencias y simposios. Todo esto con un costo que supera los 12 millones de bolívares. El mismo lo estamos realizando contra todos los pronósticos, a pesar de las voces agoreras que vaticinaban fracaso, pero esa palabra no existe en mi léxico, ni en el de mis compañeros de Junta Directiva, ya que a pesar de las adversidades, la debacle financiera heredada en la Sociedad de Pediatría, las dificultades propias del país que todos sufrimos, la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría se fortalece en las malas y con probidad y gerencia

eficiente, renace como ave fénix, tal como lo ha hecho a los largo de estos primeros 77 años de exitosa trayectoria.

Mientras otras sociedades hermanas han tenido que suspender o posponer sus congresos, nosotros nos empeñamos en realizar el nuestro, ya que es parte del compromiso asumido hace ya un año y medio, y sentimos que era nuestro deber el realizar nuestro magno evento. Además, somos del pensamiento, de que si cedemos nuestros espacios, alguien los ocupará y este es nuestro espacio natural para mostrar lo que hacemos y lo que sabemos, y, así enfrentar la ola de mediocridad que cual Tsunami nos intenta ahogar y pretende dejarnos como naufragos a la deriva, cosa que, por lo menos mi directiva no va a permitir suceda con nuestra sociedad. Además, sería fallarles a nuestros antecesores y fundadores que un 20 de enero de 1939 colocaron la piedra fundacional de esta, nuestra querida sociedad, y esta directiva no podría dormir tranquila si incumpliéramos con nuestra misión, que no es otra que mantener la educación médica continuada. En estos tiempos convulsos debemos mantener la cohesión como grupo y utilizar nuestra resiliencia para adaptarnos y transformar lo adverso en oportunidades y es por eso que en la asamblea extraordinaria de este próximo jueves 26 de mayo, estaremos proponiéndoles una modernización de nuestros estatutos y reglamentos.

En una Venezuela golpeada, sufrida, donde el amiguismo y el silencio cómplice se han vuelto para muchos el modo de vida y hasta de obtener prebendas, la voz de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría se ha hecho escuchar en diferentes ámbitos nacionales e internacionales, denunciando las atrocidades de un sistema de salud distorsionado que padecemos y proponiendo soluciones a las autoridades rectoras, quienes en la mayoría de los casos se han hecho oídos sordos a los llamados de atención y a las propuestas hechas desde el seno de la Sociedad.

Es así como en estos primeros 5 meses del año hemos intervenido en 57 entrevistas en los diferentes medios de comunicación, 45 en medios nacionales y 12 a medios internacionales de Inglaterra, Dinamarca, Perú, España, Colombia, Brasil, Estados Unidos, entre otros, diciendo siempre la verdad, ya que consideramos que el silencio nos hace cómplices por omisión de estos delitos de lesa humanidad, dejando en el camino a miles de muertos, unos en manos del hampa, otros por falta de equipos y reactivos para un diagnóstico y tratamiento oportuno, con una calidad de vida desmejorada y en una mengua asistida que para los responsables de administrar la salud en Venezuela, pareciera no importarles.

Sin embargo, en medio de tantas cosas desagradables y

malas noticias que día a día nos agobian, debemos tener la confianza y la esperanza que nada es eterno y que siempre a nuestro alrededor conseguimos gente talentosa y trabajadora que nos sirven como ejemplo y norte a seguir, personas honestas, dedicadas al servicio del prójimo, incansables, solidarias, como nuestra homenajeadas de este año, esta gran dama, la maestra Mercedes Enriqueta López Núñez, de quien en extenso nos habló otra de las grandes, Coromoto Tomei, mostrándonos no solo la faceta científica de Checheta, como la conocemos cariñosamente, sino que además nos llevó por el lado humano de esta gran mujer.

Cuando nació, era la hija del Ministro de Guerra y Marina del gabinete de Juan Vicente Gómez, el dictador de turno que gobernó Venezuela por 27 años, y a los 6 meses de edad, se convirtió en la hija del nuevo presidente de la República, el General en jefe, de los verdaderos, Eleazar López Contreras, primer presidente civilista de Venezuela, quien una vez asumida la presidencia nunca más volvió a usar el uniforme militar, a diferencia de otros que habiendo deshonrado el juramento de lealtad a la patria o peor aún, sin haber sido militares, cometen la desfachatez de disfrazarse de tales.

Cuando la hermana menor de Mercedes López de Blanco, Maruja, comenzó a hablar, en un intento por llamarla, lo hizo a través de un trisílabo “Che-che-ta” que contraía el nombre completo de Mercedes Enriqueta. Finalmente este diminutivo fue asumido por todo el grupo familiar, y luego extendido a conocidos y amigos. Checheta con una fascinante vida cargada de vivencias le correspondió vivir presidencias, recepciones oficiales, golpes de estado, el exilio familiar, terremotos, vida en Miami, New York y Londres y siempre optimista apostó 3 veces al matrimonio. De vuelta a la patria e inspirada en parte por la trayectoria de su abuelo materno, eligió la carrera de Medicina, decisión que le participó a su padre, quien no recibió con beneplácito la noticia pues albergaba la esperanza de que se inclinara por la Historia o las Ciencias Políticas. Paso seguido contrae primeras nupcias con Andrés Parra Aranguren, y de esta unión nacen sus tres hijos: Mercedes, María Teresa y Eleazar Parra López. Luego inicia los estudios de Medicina, formando parte de la Promoción de Médicos Cirujanos Dr. Miguel Pérez Carreño, de la escuela Luis Razetti. En el balance de su historia se impuso su voluntad pero también su constancia. El día de su graduación como médico, bajo las nubes de Calder en el aula magna, el Consejo rectoral precedido por el doctor Jesús María Bianco invitó a su padre, el expresidente Eleazar López Contreras a integrar el presidium y acompañar a su hija durante la entrega formal del título, que recibió con honores, pues fue distinguida como alumna Magna Cum Laude, por sus sobresalientes méritos académicos.

Inició su ciclo laboral en la Cruz Roja Venezolana, y luego convencida de que la asistencia a los niños era su camino, realizó un año de Residencia en Pediatría en el Hospital Clínico Universitario de Caracas. Pero a la par, le dio una nueva oportunidad a la vida en pareja, y en 1968 se casó en

segundas nupcias con el historiador Jorge Olavarría, quien un año después sería designado Embajador de Venezuela ante el Reino Unido. Ante tal coyuntura, se fue a Londres, en compañía de su esposo e hijos, y en suelo británico completó la formación en el Royal College of Physicians of London, adscrito a la Universidad de Londres, de donde egresó con Certificado de Pediatra en 1971.

Recibió entrenamiento adicional con el doctor James Mourilyan Tanner, creador de la escala homónima, que evalúa y califica por estadios la maduración sexual de los niños, adolescentes y adultos, ampliamente difundida y utilizada en todo el mundo.

Durante su estancia en Inglaterra ejerció con satisfacción ambos roles, en las mañanas era la Residente de Pediatría, y asistente del doctor Tanner, mientras por la tarde cumplía la agenda oficial de la esposa del embajador. De regreso a Venezuela ingresa a la planta de profesores de la Universidad Simón Bolívar donde ocupó todos los escalafones profesora-les hasta llegar a la titularidad y profesora emérita de dicha Universidad dedicándose a la investigación. Contrae nupcias con el Dr Pablo Blanco, quien la acompañó las últimas 3 décadas. Fue además fundadora y la primera directora de Investigaciones Biológicas de Fundacredesa, y directora ejecutiva de la Fundación Cavendes. En 1986 obtiene el doctorado en Ciencias Médicas, en la Universidad del Zulia (LUZ), con la tesis “Evaluación del desarrollo del tejido muscular en preescolares de los estratos altos de Caracas”. Actualmente pertenece al Consejo directivo de la Fundación Bengoa, donde coordina un equipo multidisciplinario que estudia la Transición Alimentaria y Nutricional, conocido como el Grupo TAN.

Ha realizado más de 100 trabajos de investigación publicados en 50 revistas nacionales y foráneas. Ha sido autora y/o coautora de 75 libros en el área de la salud nutricional. Ha participado como ponente o coordinadora en 196 congresos. Es miembro de más de 20 sociedades científicas dentro y fuera del país. Fue precursora, en 1985, del Capítulo de Desarrollo, Crecimiento y Nutrición de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Ha recibido múltiples reconocimientos y condecoraciones. Fue en dos oportunidades receptora del Premio Kellogg’s, finalista en 1997, y ganadora en 2002, en el renglón de excelencia en Alimentación y Nutrición. En 2009 fue beneficiaria en conjunto con Isbelia Izaguirre y Maritza Landaeta de la primera edición de la orden Dr. Hernán Méndez Castellano de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, y en 2016 es designada epónimo de la máxima cita científica pediátrica nacional y en la noche de hoy, con merecidos y sobrados méritos, como hemos visto y escuchado a lo largo de la noche, ha sido merecedora de la Orden al Mérito Dr. Gustavo H. Machado. Felicidades Checheta por una vida tan fructífera, dedicada a la familia, a los niños y a los médicos que han estado bajo tu tutela, una vida modelo a seguir por muchos médicos, ejemplo de la tenacidad de la mujer venezolana al ejecutar

con éxito muchos roles a la vez: hija, madre, esposa, médico, investigadora, profesora. Es un inmenso honor y un verdadero lujo para la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría contarte en nuestras filas y que seas la epónimo de nuestro Sexagésimo Segundo Congreso Venezolano de Puericultura y Pediatría.

Queremos agradecer a todos ustedes el respaldo ofrecido con su presencia, sabemos que no es fácil acudir a un congreso por la inversión que eso significa, sin embargo, el hecho de actualizarnos, compartir con los amigos y colegas bien merece el esfuerzo de todos nosotros.

A los amigos de la industria farmacéutica y casa comerciales, que de una u otra forma nos acompañan, apoyándonos en la medida de lo posible y si no han podido hacerlo, nos han demostrado su amistad y solidaridad, mil gracias. Un especial agradecimiento al Banco Central de Venezuela, en la persona de su Director el Dr. Nelson Merentes, quien una vez recibida nuestra solicitud de colaboración, de forma expedita fue concedida, lo cual contribuyó a sufragar parte de la inversión realizada para llevar adelante esta empresa que nos propusimos.

Esperamos que el Congreso sea de su agrado, el cual fue organizado en conjunto por la Junta Directiva Central y la Comisión Científica, tratando de abarcar la mayor cantidad de temas de actualidad.

Agradecemos a los conferencistas nacionales el hecho de compartir sus conocimientos con nosotros, y, que solidariamente en algunos casos, se están costeano traslado o estadía, entendiendo la situación financiera de la Sociedad. A nuestro invitado internacional, procedente de Guatemala, el Dr. Jorge Palacios, mil gracias por aceptar la invitación y es-

peramos que su estadía en esta tierra sea placentera.

Este año ingresamos definitivamente en la era digital, con el programa como hicimos ya el año pasado al poder descargarlo en sus teléfonos inteligentes y por correo electrónico y este año, evolucionamos de los pósteres impresos a monitores para la presentación de los trabajos libres, ahorrando dinero a los participantes, así como papel y tinta, contribuyendo con el cuidado del medio ambiente, amén de la falta de papel y resto de insumos en esta nuestra venida a menos, Venezuela.

Muchos me han preguntado por el acostumbrado brindis de rutina que veníamos ofreciendo en los últimos años, sin embargo, como Venezuela es otra, y, en nuestra política de austeridad y administración en crisis y de la crisis, no teníamos los fondos y además el presupuesto exorbitante para dicha actividad nos pareció escandaloso, y, en un país donde no hay insumos para los pacientes, y, en ocasiones ni comida para los niños hospitalizados, en un país donde la gran mayoría de hogares han reducido obligatoriamente el número de comidas diarias, donde unos valientes médicos jóvenes están en huelga de hambre en el Hospital Universitario de los Andes como medida de protesta ante tanta desidia, consideramos que no era justo ni solidario cumplir esta parte del protocolo. Sin embargo, claro que les brindaremos y alimentaremos...el espíritu, con la interpretación coral que a continuación escucharemos y mañana con el concierto de la Scholla Cantorum Juvenil.

De esta forma, damos por inaugurado oficialmente el sexagésimo segundo Congreso Venezolano de Puericultura y Pediatría "Dra. Mercedes López de Blanco".

Señoras y señores, Buenas noches.

DISCURSO DE LA DRA. MERCEDES LÓPEZ DE BLANCO EPÓNIMA DEL LXII CONGRESO VENEZOLANO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Agradecimiento a Huníades Urbina y demás miembros de la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría y a los integrantes del Consejo Nacional realizado en Maracaibo en septiembre de 2015, por escogerme como epónima del LXII Congreso Venezolano de Puericultura y Pediatría, honor que acepto como reconocimiento a la constancia y al trabajo de todo un equipo que siempre me ha acompañado. A Roberto Fasciani, gracias por una semblanza tan dinámica e interesante y a Coromoto Tomei, mi colega y amiga, por el esmero y cariño de su presentación.

Un reconocimiento a mi educación anglosajona que inicié a los 7 años con una maestra británica, luego durante ocho años en los Estados Unidos, donde recibí una educación orientada al logro, a la búsqueda de la excelencia y al trabajo en equipo. Además, tuve la oportunidad de participar en actividades extracurriculares que tanto me enriquecieron: teatro, deportes, coral y trabajo social en barrios. Por otro lado, el ejemplo de mi familia, mi madre viviendo el exilio con alegría y optimismo y mi padre quien, con sus lecturas y relatos, no nos permitió olvidar a la patria, a su historia y a su cultura, por esta razón, nunca he considerado trabajar fuera de Venezuela.

Mi abuela Teresa me animaba a seguir los pasos de mi abuelo Manuel Núñez Tovar, médico entomólogo. Pero mi carrera se pospuso, debido a que me casé y tuve tres hijos. Estudié medicina entre 1961 y 1967, le llevaba unos nueve años a mis compañeros, pero nunca sentí esa brecha. Fui una buena estudiante, por ello perder el tiempo cuando uno estudia tarde, es un pecado. Entre mis profesores recuerdo a Leopoldo Briceño-Iragorry, a Pepe Izquierdo en sus últimas clases magistrales, a José Antonio O'Daly, a Virgilio y Norma Bosch y en clínica a Henrique Benaím Pinto, a Máximo Hernán Trujillo y, Miguel Pérez Carreño. Yo estaba "programada" para ser internista, pero mi última pasantía en la carrera, que fue pediatría en el Hospital Universitario de Caracas, cambió mi rumbo. En el inicio del posgrado, la relación con mi jefe, Guillermo Tovar Escobar, me orientó hacia Crecimiento y Desarrollo y surgió la posibilidad de hacerlo con J.M. Tanner del Instituto de Salud Infantil de la Universidad de Londres. Entre 1969 y 1971, hice el entrenamiento en antropometría y en la evaluación de la maduración ósea con Reginald Whitehouse en el Departamento de Crecimiento y Desarrollo por las mañanas y también asistía a la Clínica de Crecimiento con el Profesor Tanner. Además, debía cumplir con actividades como esposa de embajador. En el segundo año de la especialidad, decidí prepararme para el DCH (Diploma de Salud Infantil) así es, que debí compartir los compromisos entre el Departamento y el Hospital.

Al regresar a Venezuela, me incorporé a la División de Ciencias Biológicas de la Universidad Simón Bolívar (USB). Luego de una reunión memorable con Guillermo Tovar y Hernán Méndez Castellano, comenzó una fructífera alianza entre el Instituto Nacional de Nutrición y la Universidad Simón Bolívar, resultado de la misma, se comenzó la planificación del Estudio Transversal de Caracas (1973-1977) que sirvió para entrenar a medidores y probar estrategias de campo, dando así inicio a los Estudios de Crecimiento y Desarrollo en el país. En Octubre de 1974 la USB invitó al Profesor Tanner a Venezuela para dictar el curso "Diseño, planificación y análisis de los estudios transversales y longitudinales en Biología Humana", quien luego se convirtió en nuestro asesor. El Estudio Longitudinal del Área Metropolitana de Caracas (ELAMC, 1976-1982) se diseñó en la USB siguiendo sus recomendaciones, un estudio semi-longitudinal imbricado, para ser ejecutado en 5 años y fue financiado por CONICIT. El objetivo del ELAMC fue elaborar las normas de referencia dinámicas para medir los cambios, caracterizar los distintos ritmos o tempos de maduración y determinar la secuencia de eventos que ocurren en la pubertad. En esta investigación me acompañaron: Isbelia Izaguirre de Espinoza, Coromoto Macías de Tomei, Marlene Fossi, José Luis Cevallos, Virgilio Bosch, Alejandro Mijares, Mariela Méndez de Mijares, Nancy Angulo de Rodríguez, Evelyn Benatar de Weissinger y Rosario Belfort de Rogondino (+). Las variables talla y peso y las de maduración sexual se han analizado con rigurosidad, para construir las curvas de velocidad que se utilizan en clínica en el país, las cuales se encuentran publicadas en el libro Crecimiento y Maduración Física. Bases para el Diagnóstico y Seguimiento Clínico, publicado recientemente.

Entre 1972 y 1977 compartí con el profesor José Barreiro la Coordinación de la Maestría de Ciencias de Alimentos y fui Jefe de la Sección Nutrición. La propuesta de una especialización en Crecimiento y Desarrollo Humano evolucionó a una más amplia de Nutrición Humana, que se consolidó en el Curso de Ciencias de los Alimentos en Nutrición con las materias, Crecimiento, Desarrollo y Nutrición, Evaluación del Crecimiento y Desarrollo, y Patología Nutricional del Crecimiento, que en el transcurso del tiempo, se amplió en niveles de Maestrías y Doctorados. En la primera etapa me acompañaron Ivonne Pereira y Eduardo Tovar, en una segunda etapa, Patricio Hevia, Paulina Lorenzana, Yolanda Hernández de Valera y, a partir de los años ochenta, Isbelia Izaguirre de Espinoza y Coromoto Macías de Tomei asumieron las responsabilidades en los postgrados.

FUNDACREDESA se creó el 13 de julio de 1976, presidida por Hernán Méndez Castellano. Desde ese momento,

desde la Junta Directiva y la División de Ciencias Biológicas, participé en el diseño y operatividad del Estudio de Crecimiento y Desarrollo Humano de la República de Venezuela realizado entre 1981 y 1987, en la elaboración de los valores de referencia nacionales de todas las variables de crecimiento físico, de maduración sexual y ósea y de variables clínicas, formando equipo con Maritza Landaeta de Jiménez, Isbelia Izaguirre de Espinoza y Coromoto Macías de Tomei, equipo que ha permanecido unido a pesar de separaciones físicas.

La Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría y el Capítulo de Crecimiento y Desarrollo, Nutrición y Adolescencia. Como acaba de relatar Coromoto, por iniciativa de la Junta Directiva, el 14 de agosto de 1986 fueron convocados los miembros fundadores: Hernán Méndez Castellano, Guillermo Tovar Escobar, Gabriel Barrera Moncada, Enriqueta Sileo, María Eugenia Mondolfi, Yolanda Hernández de Valera, Gladys Henríquez Pérez, Isbelia Izaguirre de Espinoza, Coromoto Macías de Tomei, y Mercedes López. Me correspondió presidir la Junta Directiva y me acompañaron Enriqueta en la secretaria y, María Eugenia, Yolanda y Gladys como vocales. Durante esta gestión, se publicó el Manual de Crecimiento y Desarrollo en 1991, editado por Maritza Landaeta de Jiménez y mi persona y dictamos 16 talleres para la presentación de las “Curvas para uso Clínico” auspiciados por el laboratorio Pfizer, el primero en Maracaibo seguido por Caracas, Puerto Ordaz, Punto Fijo, Barquisimeto, Maracay, Mérida, San Cristóbal, Vargas y Margarita.

Por invitación de Luis Vallenilla formé parte del Consejo Directivo de la Fundación CAVENDES, que inicia sus labores en 1983 “como un acto de fe en Venezuela” con José María Bengoa como su Director Ejecutivo, participando en reuniones y publicaciones de relevancia en el entorno latinoamericano además del nacional. Entre 1990 y 1996, asumí la dirección del Comité Científico y desde 1997 la Dirección Ejecutiva.

El espíritu de trabajo de la Fundación CAVENDES, fue rescatado por la iniciativa de Andrés Carmona, Walter Jaffé, Virgilio Bosch, Maritza Landaeta-Jiménez y por mí con el nacimiento de la Fundación Bengoa que inició sus labores el 10 de agosto de 2000, tiempo en el cual, su labor ha venido contribuyendo a la mejor alimentación y nutrición de la población venezolana. Por sugerencia del Dr. Bengoa, me interesé en la Transición Alimentaria y Nutricional (TAN) y presenté el primer trabajo sobre sus características en Venezuela con Andrés Carmona. El 11 de julio de 2005 nace el Grupo de Trabajo en Transición Alimentaria y Nutricional-Grupo TAN-que se definió como un espacio de encuentro interdisciplinario e interinstitucional para la reflexión y discusión de ideas, con la finalidad de identificar e instrumentar

estrategias con relación a la TAN. Un problema detectado fue el uso de criterios distintos para identificar factores de riesgo, motivo por el cual se dio inicio al proyecto Consenso sobre criterios diagnósticos para la prevención y tratamiento de las enfermedades de la transición alimentaria y nutricional en niños, niñas y adolescentes y se aplicó una encuesta. Sobre la base de los resultados, se diseñó un taller para informar a los pediatras sobre los pasos mínimos a seguir para mejorar el diagnóstico. Desde la SVPP en alianza con la Fundación Bengoa y CANIA, se han dictado 17 talleres, en 8 entidades federales, a 350 pediatras y personal de salud, en los cuales hemos contado con la participación entusiasta y el apoyo de las Filiales de la SVPP. Actualmente, tanto la dinámica como la estrategia, están en revisión para comenzar una modalidad más efectiva de educación a distancia. Los miembros que integran al grupo TAN, son: Coromoto Macías de Tomei, Betty Méndez-Pérez, Ana López, Amelia Sarmiento, Zury Domínguez, Yaritza Sifontes, Marianella Herrera Cuenca, María Isabel Giacopini, Maritza Landaeta-Jiménez, Vivian Núñez, Alberto García, María Isabel Ramos y mi persona, los Secretarios son Alexander Laurentin y Mercedes Schnell.

En una secuencia lógica al trabajo desempeñado, me he interesado en los Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad -DOHaD por sus siglas en inglés- y de los primeros 1000 días de vida desde el momento de la concepción hasta los 24 meses de edad. Esto implica un cambio de paradigma, difícil pero indispensable de internalizar para los obstetras, neonatólogos y pediatras en general. No basta con intervenciones por más tempranas que éstas sean, lo primordial es la prevención, desde una buena nutrición preconcepcional, lograr una ganancia de peso óptima y un embarazo deseado y bien controlado, promocionar la prevención del embarazo precoz a través de una educación sexual efectiva, promover la lactancia materna exclusiva por 6 meses y continuarla con la incorporación de alimentos de baja densidad calórica y, por otro lado, evitar la ganancia de peso rápida en particular en niños con peso bajo al nacer y en desnutridos.

En estos momentos de una grave crisis, económica y social, inesperada e inexplicable en el contexto del desarrollo sostenido del país---crisis, además, de valores y de prioridades, el acompañamiento del pediatra, es más que nunca, de orientación y consejero de los padres. Por lo tanto, es muy importante que esté actualizado, con una perspectiva amplia del problema de la “doble carga nutricional” de la población venezolana, de sus causas y de sus consecuencias, para que pueda ser el guía que muchas familias necesitan en momentos de tantos riesgos y necesidades para la infancia venezolana.

Mercedes López de Blanco
Caracas, 24 de mayo de 2016

POLIMORFISMOS G2548A DEL GEN DE LEPTINA Y GLN223ARG DEL GEN DEL RECEPTOR DE LEPTINA EN PRE-PÚBERES CON RIESGO CARDIOMETABOLICO

María Fátima Garcés (1), Bárbara Gomes (2), Hilda Stekman (3),
Celsy Hernández (4), Ana López (5), Ingrid Soto de Sanabria (5)

Recibido: 27-05-2016
Aceptado: 17-06-2016

RESUMEN

La obesidad resulta de los efectos combinados de los genes, el ambiente y el estilo de vida. La leptina (LEP) y el receptor de leptina (LEPR) son genes que han sido evaluados en la búsqueda de variantes que podrían estar relacionadas con la obesidad y sus complicaciones cardiometabólicas. Objetivo: Evaluar la posible asociación entre los polimorfismos G2548A del gen LEP y Gln223Arg del gen LEPR con el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina (RI) en niños y adolescentes pre-púberes. Métodos: Se estudiaron 314 niños de 2-11 años, clasificados según los parámetros antropométricos y bioquímicos en: a) sobrepeso/obesos sin RI (n=133), b) sobrepeso/obesos con RI (n=75) y c) controles sanos (n=70). La genotipificación fue realizada por reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP); se estudiaron las asociaciones entre genotipo y riesgo, y se compararon los promedios de las medidas antropométricas y bioquímicas. Resultados: La frecuencia genotípica para el polimorfismo G2548A del gen LEP fue 51% G/A, 33% G/G y 16% A/A; para el polimorfismo Gln223Arg del gen LEPR fue Gln/Arg 49%, Gln/Gln 31% y Arg/Arg 20%. Se encontró diferencia significativa en la distribución de los diferentes genotipos del gen de LEPR en los niños con sobrepeso/obesidad y RI con respecto al grupo control (OR= 2,6; IC 95%=1,17-5,75; $p < 0.05$). Conclusión: Se observó una asociación entre la presencia del genotipo Gln/Gln del gen LEPR con la RI (factor de riesgo cardiometabólico), presentando los niños con sobrepeso/obesidad y RI 2,6 veces más riesgo a presentar RI.

Palabras clave: Obesidad, Resistencia a la Insulina, Polimorfismos genéticos, Leptina, LEP, Receptor de Leptina, LEPR.

POLYMORPHISM G2548A IN LEPTIN AND GLN223ARG IN THE LEPTIN RECEPTOR GENE IN PREPUBERTAL CHILDREN WITH CARDIOMETABOLIC RISK

SUMMARY

Obesity is a result of the combined effects of genes, environment and lifestyle. The Leptin (LEP) and leptin receptor (LEPR) are genes that have been extensively evaluated in search for variants that may be associated with obesity and cardiometabolic complications. Objective: To evaluate the possible association between polymorphisms G2548A of the LEP gene and Gln223Arg of the LEPR gene with the development of obesity and insulin resistance (IR) in prepubertal children and adolescents. Methods: We studied 314 children 2-11 years, grouped by anthropometric and biochemical parameters: a) overweight /obese without IR (n = 133), b) overweight /obese with IR (n = 75) and c) healthy controls (n = 70). Genotyping was performed by Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphisms (PCR-RFLP) method. Genotype-risk associations were studied. We then compared the average values for anthropometric and biochemical parameters. Results: The genotypic frequency for polymorphism G2548A of LEP gene was 51% for the G/A genotype, 33% G/G and 16% A/A genotype; for polymorphism Gln223Arg of LEPR gene was of Gln/Arg 49%, Gln/Gln 31% and Arg/Arg 20%. Significant difference was found in the distribution of different genotypes of the LEPR gene in children with overweight/obesity with IR compared to the control group (OR = 2.6; 95% CI = 1.17 to 5.75; $p < 0.05$). Conclusion: We observed an association between the presence of Gln/Gln genotype of the LEPR gene with insulin resistance (cardiometabolic risk factor) children, rendering these children with overweight/obese with IR 2,6 times more likely to be with insulin.

Key words: Obesity, insulin resistance, genetic polymorphisms, leptin, LEP, leptin receptor LEPR

- Licenciada en Bioanálisis. Dra. en Ciencias mención Bioquímica. Profesor Asociado Cátedra de Bioquímica "A" Escuela de Bioanálisis. Coordinador Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
- Licenciada en Bioanálisis. Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
- Licenciada en Bioanálisis. MSc. en Ciencias mención Inmunología. Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
- Licenciada en Bioanálisis. Profesor Agregado Cátedra de Bioquímica "B" Escuela de Bioanálisis. Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
- Médico Pediatra. Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo del Hospital de Niños J.M. de los Ríos, Caracas.

**Premio Nacional de Pediatría.
LXII Congreso Nacional de Pediatría. Mayo 2016**

Autor corresponsal: Dra. María Fatima Garcés
Teléfonos: 0212-6053308 / 0414-1363868, Fax 0212-6053312
Correo electrónico: mariafatimagarcés@hotmail.com

INTRODUCCION

La obesidad es una enfermedad multifactorial causada por la acumulación de grasa excesiva que resulta de un balance positivo entre el consumo de energía total y el catabolismo de las grasas (1). Durante las últimas décadas se ha convertido en una epidemia de alta incidencia en la población mundial, principalmente en las sociedades desarrolladas, en las que la abundancia de alimentos altamente energéticos, aunada a una disminución en la actividad física originada por el gran desarrollo tecnológico, han sido determinantes. La obesidad surge de una compleja interacción entre la variación genética, el medio ambiente y los cambios de estilo de vida (1).

Los niños obesos y con sobrepeso tienden a seguir siendo obesos en la edad adulta y tienen más probabilidades de desa-

rollar a edades más tempranas enfermedades no transmisibles tales como: hipertensión arterial, perfil lipídico anormal, resistencia a la insulina, DT2, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (2-7). El sobrepeso, la obesidad y las enfermedades conexas son en gran medida prevenibles, es por ello que hay que dar una gran prioridad a la prevención de la obesidad infantil.

La leptina (LEP) es una hormona secretada principalmente por el tejido adiposo blanco, regula la ingesta de alimentos, la temperatura corporal y la homeostasis de energía a través de la interacción con el receptor de leptina (LEPR) expresada en el hipotálamo (8,9). La disminución de la capacidad de la leptina para regular el de apetito y la ganancia de peso corporal, se conoce como resistencia a la leptina, que puede conducir a fenotipos relacionados con la obesidad (10). Los defectos en el transporte de la leptina, a través de la barrera sangre-cerebro, en la señalización de LEPR y en las vías neuronales implicadas en la regulación de la homeostasis de la energía son algunos de los mecanismos implicados en la resistencia a la leptina (10).

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en la leptina (LEP) y el receptor de leptina (LEPR) han demostrado estar relacionado con marcadores metabólicos relacionados con la obesidad y el fenotipo (11,12). Los estudios han sugerido que SNPs rs7799039 LEP (-2548G> A) y rs1137101 LEPR (Gln223Arg), están asociados con adiposidad, aumento del índice de masa corporal, ganancia de peso, hiperleptinemia o predisposición a la resistencia a la leptina en diferentes poblaciones (13-17).

Teniendo en cuenta estos antecedentes se exploró el papel de los polimorfismos -2548G> del gen LEP y Gln223Arg del LEPR en la susceptibilidad genética para el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina, en un grupo de niños pre-púberes.

MÉTODOS

El presente trabajo corresponde a un estudio descriptivo y correlacional de un grupo de niños pre-púberes con factores de riesgo para enfermedad cardiometabólica (obesidad, resistencia a la insulina y/o dislipidemias) y niños sanos.

Normas de bioética: El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en humanos y la declaración de Helsinki ratificada por la 29th World Medical Assembly, Tokio 1995. Contó con la aprobación del Comité de Bioética de la institución y con el consentimiento informado de los padres o representantes de los niños del estudio.

Población de estudio: Estuvo conformada por 314 niños y adolescentes pre-púberes agrupados en 118 niñas y 196 niños, con edades comprendidas entre 2-11 años, con maduración sexual Tanner I determinado por las características de glándula mamaria, vello axilar y pubiano en las niñas, y genitales,

vello axilar y pubiano en los varones (18). Los niños con sobrepeso u obesidad acudieron al Servicio de Nutrición Crecimiento y los niños aparentemente sanos normopeso al Triage del Hospital "Dr. J.M. de los Ríos", de Caracas.

Los niños fueron clasificados según las variables antropométricas y bioquímicas en 3 grupos: a) grupo de niños con sobrepeso/obesidad exógena según el diagnóstico nutricional integral dado por signos clínicos y antropométricos de dimensión y composición corporal: Índice de Masa Corporal (IMC), Peso/Talla, Área Grasa, sin resistencia a la insulina. b) grupo de niños con sobrepeso/obesidad y resistencia a la insulina según los resultados obtenidos de glicemia e insulina en ayunas y aplicando el modelo de registro homeostático (HOMA IR = Insulina (mU/L) x Glicemia (mmol/L) / 22.5, se consideró RI si el HOMA > 3,0) (19); y c) grupo de niños control (normopeso, sin alteraciones bioquímicas, ni inmunológicas).

A cada niño del protocolo con sobrepeso/obesidad y niño sano, se le extrajo una muestra de 10 ml de sangre en ayunas (de 8 - 10 horas aproximadamente) de la vena antecubital para la determinación inmediata de glicemia basal y una parte de la muestra se centrifugó y se almacenó a -20°C hasta el posterior procesamiento. A los niños con sobrepeso/obesidad se les suministró una carga de glucosa oral (Glycolab®) a razón de 1,75 mg/kg de peso en 5 minutos, hasta una dosis máxima de 75 g de glucosa. Los participantes se mantuvieron en reposo; transcurridas dos horas se procedió nuevamente a extraer 5 ml de sangre que correspondió a la muestra postcarga para la determinación inmediata de glicemia y posterior de insulina.

Criterios de exclusión: Niños desnutridos, con infecciones agudas o crónicas, evidencia de inmunodeficiencia primaria o secundaria y obesidad endógena.

Evaluación y diagnóstico nutricional antropométrico: Todos los niños fueron pesados y tallados siguiendo las técnicas antropométricas del Programa Internacional de Biología (20). Para la evaluación antropométrica de la malnutrición por exceso se consideraron los siguientes indicadores: Peso/talla, IMC/edad, y Área Grasa/edad. La ubicación de estas variables se realizó en los gráficos correspondientes a la OMS y al Estudio Transversal de Caracas (empleados en el Servicio de Nutrición) (21) considerando como puntos límites: sobrepeso $\geq p.90$ -<p.97, obesidad $\geq p.97$ para ambas referencias. La intensidad de la Obesidad se determinó por el porcentaje de exceso de peso ideal para la talla: Sobrepeso >10% a 20%, Obesidad leve >20% a 30%, Obesidad Moderada >30% a 40% y Obesidad Grave >40% (22,23)

Evaluación socioeconómica: Se estimó la condición socio-económica de las familias de procedencia de los niños empleando el método Graffar-Méndez Castellano (24).

Recolección y procesamiento de muestras sanguíneas: A cada niño se le extrajo con jeringa estéril 8 mL de sangre total que se colocó en un tubo con anticoagulante EDTA y un tubo sin anticoagulante. Las muestras sin anticoagulante fue cen-

trifugada en un lapso no mayor de 30 minutos a 3000 xg en una centrifuga refrigerada a 4°C por 15 min y el suero congelado a -20°C hasta su procesamiento. Las muestras con anti-coagulante fueron conservadas en refrigerador a una temperatura no mayor de los 8°C hasta realizar la extracción del ADN.

Determinaciones de laboratorio: Se determinó glucosa, colesterol y triglicéridos empleando un equipo automatizado marca DuPont Dimension XL (DuPont companies, New Town, Escocia). Electroforesis de colesterol en equipo automatizado de Helena Laboratories SAS-1 (Helena Laboratories, Texas, USA). Empleando inmunoensayo enzimático adsorbente (ELISA), se determinó Insulina (DRG International, Marburg, Alemania). Los criterios de clasificación para las variables bioquímicas estudiadas se muestran en la Tabla 1.

Genotipificación: Se realizó extracción de ADN de las muestras por el método de "Bunce" (28) modificado y almacenadas a -20°C hasta la amplificación del ADN, la cual fue realizada por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en un termociclador (Lab Cycler de Senso Quest, Alemania). La amplificación del gen LEP se realizó por la técnica descrita por Boumaizai et al (29) que emplea

los siguientes primers: Forward 5'-TTT CTG TAA TTT TCC CGT GAG-3' y Reverse 5'-AAA GCA AAG ACA GGC ATA AAA A-3' que abarcan una región de 242 pares de bases y para el gen LEPR la técnica descrita por Durte et al (30) que emplea los siguientes primers: Forward 5'-ACC CTT TAA GCT GGG TGT CCC AAA TAG-3' y Reverse 5'-AGC TAG CAA ATA TTT TTG TAA GCA ATT-3' que abarcan una región de 416 pares de bases. Ambas PCR utilizan un volumen final de 25 µL, que contiene 0.4 µg de ADN genómico, 1,5 mmol/L de MgCl₂, 0,2 mmol/L de dNTPs, 0,4 µmol de cada primer, 5µL Buffer 5x Green (PROMEGA) y 1.25 U de Taq Polimerasa (PROMEGA). Las condiciones de la PCR constan de los siguientes pasos: desnaturalización a 94°C por 10 minutos, seguido de 35 ciclos de desnaturalización de 94 °C por 45 segundos, alineamiento a 52°C por 45 segundos, extensión a 72°C por 45 segundos y una extensión final a 72°C por 10 minutos.

La calidad del producto de amplificación fue verificada mediante una electroforesis en gel de agarosa al 2%, en la cual se agregarán 8 µl del producto de PCR con 2 µL de búfer de carga, en búfer TAE 1x y coloreado con SYBR® SAFE, además de un ADN ladder de 25pb como marcador molecular y un control negativo.

Los polimorfismos fueron detectados a través de una RFLP (polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción), utilizando para el gen LEP la enzima de restricción HhaI y para el gen LEPR la enzima MspI. Las muestras digeridas fueron separadas por electroforesis en gel de poli-acrilamida y visualizadas por tinción con nitrato de plata y visualizadas en un sistema de fotodocumentación digital, equipo Uvitec (Gel Documentation Uvitec Limited, USA).

Análisis Estadístico

Los resultados se expresaron como la media (\bar{X}) más o menos una desviación estándar ($\bar{X} \pm 1DS$), se empleó el programa Excel 2007 (Copyright Microsoft Office, Washington, USA) para estadística descriptiva. La frecuencia alélica (FA) y frecuencia genotípica (FG) del gen en estudio, fue obtenida por conteo directo a partir de los fenotipos asignados a cada individuo. Las comparaciones entre variables se hicieron empleando la prueba ANOVA, se consideró la diferencia como estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se usaron tablas de contingencia simple, evaluando la asociación entre las variables del estudio y el polimorfismo Gly972Arg por Chi² y odds ratio (OR). Para determinar las relaciones entre alelos del gen estudiado y la enfermedad también se realizaron pruebas de ANOVA, evaluando la asociación entre las variables del estudio y el alelo del gen mencionado. Se consideró como significativo un p-valor $< 0,05$.

Tabla 1. Criterios de Clasificación de Parámetros Bioquímicos

Parámetro	Referencia	Criterio Diagnóstico
Glucosa en ayunas	Asociación Americana de Diabetes (ADA)(25)	Normoglucemia: glucemia menor a 100 mg/dL.
		Alteración de la glucemia en ayunas (AGA): glucemia entre 100 mg/dL y 126 mg/dL.
		Alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG): glucemia 2 horas después de sobrecarga oral de glucosa entre 140 mg/dL y 199 mg/dL.
Colesterol Triglicéridos	Fundacredesa, Proyecto Venezuela (26)	En rango normal: igual o mayor al Percentil 10 y menor a p.75.
		En zona de riesgo: igual o mayor a p.7575 y menor a p.90.
		En rango elevado: igual o mayor a p.90
LDL-c	Panel de expertos del Programa Nacional de enseñanzas sobre Colesterol para niños y adolescentes (27)	Aceptable: menos de 110 mg/dL Límite: Entre 110 mg/dL y 129 mg/dL Alto: Igual o mayor a 130 mg/dL
HDL-c	Panel de Expertos del Programa Nacional de Enseñanzas sobre Colesterol para Niños y Adolescentes (27).	Adecuado: igual o mayor a 35 mg/dL

RESULTADOS

En la Tabla 2 se presentan las características fenotípicas de los niños participantes en el estudio en cuanto a niveles de: glicemia, colesterol total y fraccionado, triglicéridos e insulina, representándose los valores como media \pm desviación estándar.

De acuerdo al análisis de los parámetros mencionados y al índice HOMA, los niños fueron clasificados en 3 grupos: niños controles, niños con sobrepeso/obesidad sin resistencia a la insulina y niños con sobrepeso/obesidad y resistencia a la insulina. Como se aprecia en la Tabla 1 la concentración de glucosa basal de los niños con sobrepeso/obesidad y resistencia a la insulina fue significativamente mayor con respecto al grupo de niños control con un $p < 0,05$. De la misma manera, la concentración de insulina basal de los niños con sobrepeso/obesidad sin resistencia y con resistencia a la insulina fue $9,18 \pm 3,24 \mu\text{UI/mL}$ y $20,74 \pm 8,64 \mu\text{UI/mL}$, respectivamente, dichos valores son significativamente mayores ($p < 0,001$) respecto al grupo de niños control que posee $7,29 \pm 2,48 \mu\text{UI/mL}$. El valor de HOMA de los niños con sobrepeso/obesidad sin/con resistencia a la insulina fue también significativamente superior respecto a los niños control ($p < 0,001$).

Las concentraciones de colesterol total, LDLc, VLDLc y triglicéridos se encontraron significativamente incrementados en los niños con obesidad sin/con resistencia a la insulina respecto a las concentraciones de niños control con un $p < 0,001$. La concentración de HDLc de los niños con sobrepeso/obesidad sin/con resistencia a la insulina fue significativamente menor con $p < 0,05$ respecto al grupo de niños control.

Del total de niños con algún grado de obesidad se encontró que 50% presenta obesidad grave, seguido de 24% que presenta obesidad moderada, 14% obesidad leve y 12% sobrepeso.

Tipificación de la variante G2548A del gen de Leptina (LEP)

En la figura 1 se visualizan los productos amplificados correspondientes a la región del gen LEP que posee la variante G2548A.

Posteriormente, los productos amplificados fueron digeridos con la enzima de restricción HhaI (PROMEGA), visualizándose en geles de poliacrilamida al 10%, coloreado con nitrato de plata. Se observaron tres bandas: 61 pb, 181 pb, 242 pb. La visualización de las tres bandas (61 pb, 181 pb, 242 pb) corresponde al genotipo heterocigoto G/A, cuando solo se observan dos bandas (61 pb y 181 pb) se corresponde con el genotipo Homocigoto G/G y cuando solo se observó una banda (242 pb) se corresponde con el genotipo Homocigoto A/A (Figura 2).

Frecuencia del Polimorfismo G2548A del gen LEP

En el grupo estudiado la distribución genotípica del polimorfismo G2548A del gen LEP, se encontró en equilibrio de Hardy Weinberg ($X^2 = 0,968$ $p = 0,325$).

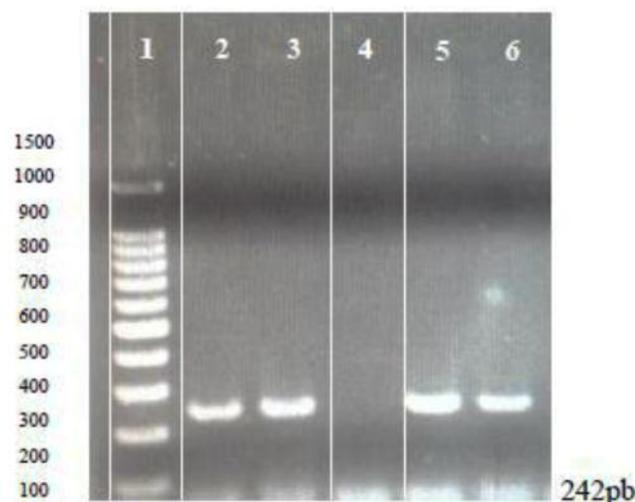


Figura 1. Visualización de los productos amplificados correspondientes al gen LEP, mediante electroforesis en gel de agarosa al (2%) en buffer TBE 1X, coloreado con SYBR®SAFE. El pozo número 1 corresponde al marcador molecular (MP) de 100 pb (PROMEGA). Los carriles 2, 3, 5 y 6 corresponden a los productos amplificados (242 pb) y el pozo 4 corresponde al control negativo.

Tabla 2. Características bioquímicas de los niños en estudio por grupo

Parámetros	Niños control (n=72)	Niños con sobrepeso/obesidad sin RI (n=152)	Niños con sobrepeso/obesidad y RI (n=90)
Glucosa Basal (mg/dL)	85,79 \pm 7,28	84,31 \pm 9,20	92,18 \pm 23,13**
Glucosa Post Prandial (mg/dL)	-----	91,45 \pm 14,51	92,79 \pm 17,19
Insulina Basal ($\mu\text{UI/mL}$)	7,29 \pm 2,48	9,18 \pm 3,24*	20,74 \pm 8,64*
Insulina Post Prandial ($\mu\text{UI/mL}$)	----	32,85 \pm 21,96	50,41 \pm 26,11
HOMA	1,55 \pm 0,55	1,89 \pm 0,69	4,67 \pm 2,08*
Colesterol (mg/dL)	139,19 \pm 25,65	163,41 \pm 39,87*	171,64 \pm 39,85***
HDL-c(mg/dL)	44,54 \pm 10,76	39,63 \pm 10,85**	41,05 \pm 14,00**
VLDL-c (mg/dL)	12,19 \pm 4,57	17,25 \pm 10,21*	22,58 \pm 12,23*
LDL-c (mg/dL)	82,47 \pm 20,79	106,78 \pm 3,63*	108,47 \pm 37,71*
TG (mg/dL)	60,93 \pm 22,87	86,27 \pm 51,06*	114,16 \pm 60,30*

* $p < 0,001$ con respecto al grupo control ** $p < 0,05$ con respecto al grupo control

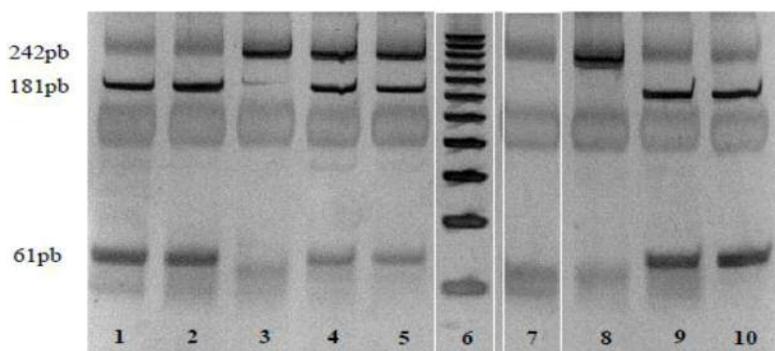


Figura 2. Visualización de los productos obtenidos de la digestión del producto amplificado de 242 pb del gen LEP con la enzima HhaI, mediante electroforesis en gel de poliacrilamida (10%) en buffer TBE 1X. El carril número 6 corresponde al marcador molecular (MP) de 25 pb (PROMEGA). El carril 7 corresponde al control negativo. Los carriles indicados como 3 y 8 corresponde al genotipo Homocigoto A/A, los carriles 1,2,9,10 corresponde al genotipo Homocigoto G/G y los carriles 4 y 5 se corresponden con el genotipo Heterocigoto G/A.

Tabla 3. Frecuencias genotípicas y alélicas del gen LEP en los grupos de niños en estudio.

Grupos en estudio	Niños control (n=72)	Niños con Sobrepeso/obesidad sin RI (n=134)	Niños con Sobrepeso/obesidad y RI (n=84)	Total (n=290)
GENOTIPO				
G/G	28% (20)	34% (45)	36% (30)	33% (95)
G/A	54% (39)	48% (65)	53% (45)	51% (149)
A/A	18% (13)	18% (24)	11% (9)	16% (46)
ALELO				
G	55% (79)	58% (155)	62% (105)	58% (339)
A	45% (65)	42% (113)	38% (63)	42% (241)

NOTA: Los valores mostrados entre paréntesis representan el número de veces que se repite el alelo o el número de individuos portadores del genotipo para el sitio polimórfico estudiado. La frecuencia está expresada en porcentaje.

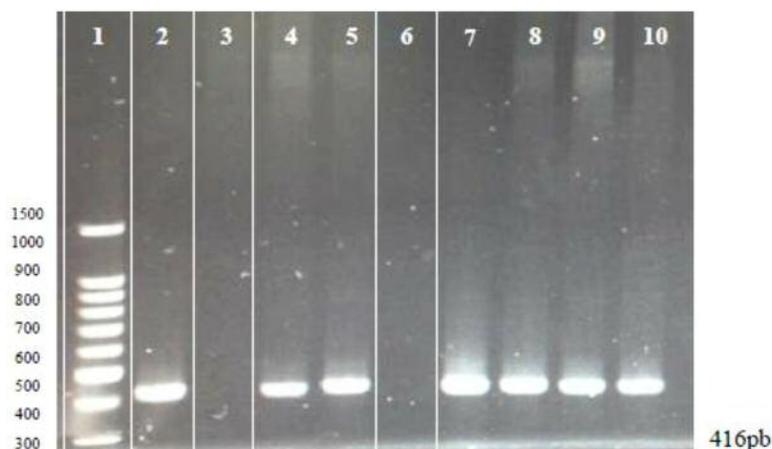


Figura 3. Visualización de los productos amplificados correspondientes al gen LEPR, mediante electroforesis en gel de agarosa al (2%) en buffer TBE 1X, coloreado con SYBR@SAFE. El carril número 1 corresponde al marcador de peso molecular (MP) de 100 pb (PROMEGA). Los carriles 3 y 6 corresponden a los controles negativos. Los carriles 2,4,5,7,8, 9 y 10 corresponden a los productos amplificados del gen LEPR (416 pb).

Como se observa en la Tabla 3, en los tres grupos de niños tipificados genotípicamente, se encontró la presencia de los tres genotipos posibles (G/G, G/A, A/A), presentando el genotipo G/A la mayor frecuencia (51%), seguido por el genotipo G/G (33%), el genotipo con la menor frecuencia fue el A/A (16%).

Se observó que no existe una diferencia significativa en la distribución de los alelos G y A entre los niños con sobrepeso/obesidad sin/con RI y el grupo de niños control. La frecuencia del alelo G para los niños control, niños con sobrepeso/obesidad sin RI y niños con sobrepeso/obesidad y RI fue de 55%, 58% y 62%, respectivamente. En contraste a la frecuencia del alelo A que fue menor en cada uno de los grupos de niños en estudio, fue de 45%, 42% y 38%, en niños control, niños con sobrepeso/obesidad sin RI y niños con sobrepeso/obesidad y RI, respectivamente. El alelo de riesgo A no parece conferir riesgo para el desarrollo de obesidad (OR= 0,886; IC 95% = 0,58-1,36 ; p>0,05), ni resistencia a la insulina (OR= 0,729; IC 95% = 0,45-1,18 ; p>0,05) en el grupo de niños estudiados.

Tipificación de la variante Gln223Arg del gen del Receptor de Leptina (LEPR)

En la figura 3 se visualizan los productos amplificados correspondientes a la región del gen LEPR que posee la variante Gln223Arg.

Posteriormente, los productos amplificados fueron digeridos con la enzima de restricción MspI (PROMEGA), visualizándose en geles de poliacrilamida al 10%, coloreado con nitrato de plata. Se observaron tres bandas: 124 pb, 292 pb y 416 pb. La visualización de las tres bandas (124 pb, 292 pb, 416 pb) corresponde al genotipo Heterocigoto Gln/Arg, cuando solo se observaron dos bandas (124 pb y 292 pb) se corresponde con el genotipo Homocigoto Arg/Arg y cuando solo se observó una banda (416 pb) se corresponde con el genotipo Homocigoto Gln/Gln (Figura 4).

Frecuencia del Polimorfismo G2548A del gen LEP

En el grupo estudiado la distribución genotípica del polimorfismo G2548A del gen LEP, se encontró en equilibrio de Hardy Weinberg ($X^2=0,076$ p = 0,783).

En la Tabla 4, se muestra que en los tres grupos de niños tipificados genotípicamente, se observó la presencia de los tres genotipos posibles Gln/Gln, Gln/Arg y Arg/Arg, presentando el genotipo Gln/Arg la mayor frecuencia (49%), seguido por el genotipo Gln/Gln (31%), el genotipo con la menor frecuencia fue el Arg/Arg (20%). Se muestra en

Tabla 4. Frecuencias genotípicas y alélicas de LEPR en los grupos de niños en estudio.

Grupos en estudio	Niños control (n=70)	Niños con sobrepeso/obesidad sin RI (n=133)	Niños con Sobrepeso/obesidad y RI (n=75)	Total (n=278)
GENOTIPO				
Gln/Gln	21% (15)	31% (41)	41% (31)	31% (87)
Gln/Arg	60% (42)	48% (64)	39% (29)	49% (135)
Arg/Arg	19% (13)	21% (28)	20% (15)	20% (56)
ALELO				
Gln	51% (72)	55% (146)	61% (91)	56% (309)
Arg	49% (68)	45% (120)	39% (59)	44% (247)

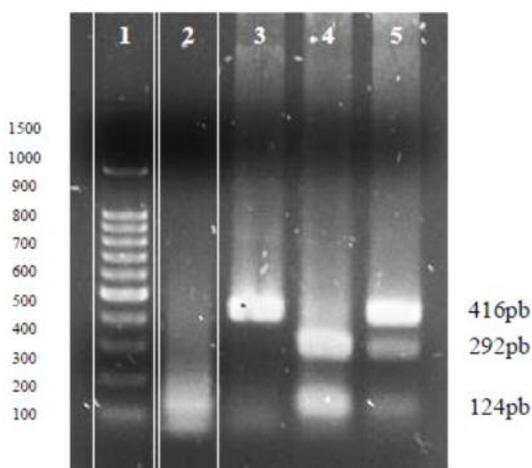


Figura 4. Visualización de los productos obtenidos de la digestión del producto amplificado de 416 pb del gen LEPR con la enzima MspI, mediante electroforesis en gel de agarosa (2%) en buffer TAE 1X. El carril número 1 corresponde al marcador de peso molecular (MP) de 100 pb (PROMEGA). El carril 2 corresponde al control negativo. El carril 3 corresponde al genotipo Homocigoto Gln/Gln, el carril 4 corresponde al genotipo Homocigoto Arg/Arg, el carril 5 corresponde al genotipo Heterocigoto Gln/Arg.

paréntesis el número de veces que se repite el alelo o el número de individuos portadores del genotipo para el sitio polimórfico estudiado.

El alelo normal Gln presentó una mayor frecuencia en los 3 grupos de niños estudiados con 51%, 55% y 61%, en los niños control, niños con obesidad sin resistencia a la insulina y niños con obesidad y resistencia a la insulina, respectivamente. De acuerdo al total de niños que se le determinó el genotipo de LEPR, el alelo normal Gln presentó una mayor frecuencia (56%) en comparación con el alelo mutado Arg (44%).

El grupo de niños con sobrepeso/obesidad y resistencia a la insulina presentaron una mayor frecuencia del genotipo Gln/Gln que el grupo de niños control (OR= 2,583 ; IC 95%= 1,17-5,75 ; p < 0,05), sugiriendo que la presencia de este genotipo podría aumentar el riesgo al desarrollo de resistencia a la insulina (RI). Por otra parte, los niños control presentaron una mayor frecuencia de genotipo Arg/Arg, Gln/Arg en comparación con los niños con sobrepeso/obesidad y resistencia a

la insulina (OR=0,387 ; IC 95%= 0,17-0,86 ; p < 0,05).

No se observó diferencia significativa en la distribución de los diferentes genotipos y alelos del gen LEPR en el grupo de niños sobrepeso/obesos sin resistencia a la insulina con respecto al grupo de niños control.

DISCUSION

Este es el primer estudio en Venezuela en el que se investiga la asociación entre los genes LEP y LEPR con factores de riesgo cardiometabólicos en niños. En el presente estudio se obtuvo que los niños con sobrepeso/obesidad y resistencia a la insulina tienen 2.6 veces más riesgo de desarrollar RI que los niños control. Este riesgo podría estar asociado a que la variante Gln/Gln del receptor de leptina podría tener una menor afinidad por la leptina, llevando esto a un aumento de los niveles de leptina y creando un estado de resistencia a la misma. La resistencia a la leptina ha sido asociada con resistencia a la insulina en estudios en roedores. No se encontraron estudios donde se evaluara la relación de este polimorfismo de LEPR con la resistencia a la insulina en niños, ni en adultos, para comparar los resultados obtenidos en este estudio.

El polimorfismo Gln223Arg A→G se localiza en el sitio de enlace con la leptina lo que podría sugerir que el cambio de un aminoácido cargado positivamente como la Arginina por otro aminoácido no cargado como la Glutamina podría mediar un aumento o disminución en la afinidad por su ligando (Leptina), lo que se traduce en una mayor respuesta a la cascada de activación de la cinasa Jak-2 ocasionando la fosforilación de las proteínas blanco en el citoplasma entre las que se encuentra el factor de transcripción STAT (transductor de señales y activador de la transcripción). Por otro lado, el Sustrato del Receptor de Insulina (IRS1) es también un sustrato de Jak, por lo tanto la leptina y la insulina comparten rutas para propagar señalización (31,32). Al alterarse la cascada de señalización se produce un estado conocido como resistencia a la leptina, que es un modelo estudiado en roedores obesos en los que se observa también resistencia a la insulina, por lo que una disfunción en el receptor de leptina ha sido asociado con diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina (31,33). Deben realizarse estudios moleculares para poder entender el mecanismo de la resistencia a la insulina y como ésta puede llevar también a las alteraciones en la homeostasis de la glucosa provocando resistencia a la insulina y diabetes.

En este estudio se encontró asociación entre la variante Gln/Gln del gen LEPR y la resistencia a la insulina, similar a otros estudios en los que se asoció esta variante con hiperleptinemia, perfil lipídico aterogénico, obesidad, porcentaje de masa grasa, así como la tendencia a agrandar el tamaño del adipocito en los individuos portadores del genotipo Gln/Gln

(34-36). Los resultados de este estudio son comparables a los reportados en una investigación en niños mexicanos; las frecuencias genotípicas encontradas en este estudio fueron para el genotipo homocigoto normal Gln/Gln 31%, heterocigoto Gln/Arg 49% y homocigoto mutado Arg/Arg 20% similares a las encontradas por Jiménez y col en el 2004, en la que reportan una frecuencia para el homocigoto normal Gln/Gln 36,8%, heterocigoto Gln/Arg 43,4% y homocigoto mutado Arg/Arg 19,7% reportados por estos investigadores en niños mexicanos. Lo mismo se observa con las frecuencias alélicas, que para los niños mexicanos es de 58,5% para el alelo Gln y 41,5% para el alelo Arg, similar a lo encontrado en este estudio donde el alelo Gln arroja una frecuencia de 56% y el alelo Arg de 44% (37).

Sin embargo algunos investigadores no encontraron asociación entre el polimorfismo de LEPR con factores de riesgo cardiometabólico (38,39).

Con respecto al polimorfismo G2548A del gen LEP, no se encontraron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas entre el grupo de niños control y los niños con sobrepeso/obesidad sin/con resistencia a la insulina ($p>0.05$). Se observó que el alelo de riesgo A no parece conferir riesgo para el desarrollo de obesidad ni resistencia a la insulina en el grupo de niños estudiados.

Los resultados de este estudio son comparables a los reportados por Pedraza y colaboradores (40) en niños mexicanos. La frecuencia del alelo mutado A fue de 42% tanto en los niños mexicanos como en los niños venezolanos estudiados. De igual forma, las frecuencias genotípicas obtenidas para el polimorfismo G2548A de LEP en esta investigación fueron 33% para el homocigoto normal G/G, 51% para el heterocigoto G/A y 16% para el homocigoto mutado A/A, estos resultados son muy similares a los citados en el estudio en México donde obtuvieron una frecuencia de 34,6%, 49,7% y 15,6% para el homocigoto normal G/G, heterocigoto G/A y homocigoto mutado A/A, respectivamente. En ambos trabajos no se encontraron diferencias significativas en las frecuencias alélicas y genotípicas entre los niños obesos y los niños control para $p>0.05$.

Otros investigadores han asociado el polimorfismo G2548A de LEP con obesidad, hiperleptinemia y síndrome metabólico en diversas poblaciones como la brasileña, española, turca, francesa y japonesa (13-15, 37,41). Esto indica que las distribuciones alélicas son muy variables en cada región. Asociándose a enfermedad en algunos estudios, mientras que en otros no se encuentra dicha asociación a pesar de que el tamaño en la muestra estudiada sea similar (42).

Con los resultados obtenidos en este estudio, se puede asociar el polimorfismo Gln223Arg del gen LEPR con la resistencia a la insulina que es un factor de riesgo cardiometabólico que se presenta en el SM, el cual es considerado como marcador de riesgo en el desarrollo de la DT2 y las enfermedades cardiovasculares. Conocer la genética y los genes involucrados al desarrollo de enfermedades cardiometabólicas es

importante, porque se pueden tomar medidas preventivas en estos niños para evitar el desarrollo de estas patologías y sus consecuencias, entre las que se pueden citar los cambios en el estilo de vida (dieta baja en carbohidratos y grasas, realizar ejercicio, entre otras).

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio en niños en el que se encuentra una asociación entre la presencia del genotipo Gln223Arg del gen LEPR con la obesidad en niños pre-púberes y donde se encuentra que el genotipo Gln/Gln del gen LEPR confiere a los niños que lo portan 2,6 veces más riesgo a desarrollar resistencia a la insulina que los niños con el genotipo Arg/Arg y Gln/Arg.

AGRADECIMIENTOS

El proyecto fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) Proyecto de Grupo N° 09-00-8202-2011/1 y por la Coordinación de Investigación de la Facultad de Medicina. Agradecimiento especial a: Grupo EvoLab C.A, a los padres o representantes de los niños incluidos en el estudio y al Hospital de Niños "J.M. de los Ríos".

REFERENCIAS

1. Bray GA. Obesity: The disease. *J Med Chem* 2006;49:4001-4007.
2. Castillo C, Le Roy C, Osorio J. Obesidad y síndrome metabólico en niños y adolescentes. *Rev Med Clín Conde* 2012;23(2):160-164.
3. Villalobos J, Hernández W, Maulino N, Gáffaro de Valera L, García de Blanco M, Merino G, et al. Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. experiencia de la unidad de Diabetes del Hospital de Niños J.M. de los Ríos. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004;2:18-23.
4. Paoli de Valery M, Pereira A. Síndrome metabólico en el niño y adolescente. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2006;4 (1):1-3.
5. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarreal V, et al. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children: Association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes* 2008;9(5):464-471.
6. Macías-Tomei C, Maulino N. Obesidad y Síndrome Metabólico. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). *Nutrición Pediátrica. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Panamericana. Caracas 2009, pp. 241-272.*
7. Machado L, Macías-Tomei C, Mejías A, Sparano A, Arias Gómez A. Consulta de detección temprana de factores de riesgo cardiometabólico en pediatría. *Arch Venez Puer Ped* 2013;76 (2):79-84.
8. Considine RV. Human leptin: an adipocyte hormone with weight-regulatory and endocrine functions. *Semin Vasc Med* 2005;5:15-24.
9. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E567-584.
10. Wauman J, Tavernier J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance. *Front Biosci* 2011;17:2771-2793.
11. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map:

- the 2005 update. *Obesity* 2006;14:529-644.
12. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep* 2010;10:498-505.
 13. Yiannakouris N, Melistas L, Yannakoulia M, Mungal K, Mantzoros CS. The -2548G/A polymorphism in the human leptin gene promoter region is associated with plasma free leptin levels; interaction with adiposity and gender in healthy subjects. *Hormones* 2003;2:229-236.
 14. Jiang Y, Wilk JB, Borecki I, Williamson S, De Stefano AL, Xu G, et al. Common variants in the 5' region of the leptin gene are associated with body mass index in men from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Hum Genet* 2004;75:220-230.
 15. Deniz S, Cemil T, Cemil D, Murat C, Mustafa C, Edip U, et al. Association with Leptin Gene c.-2548 G>A Polymorphism, Serum Leptin Levels, and Body Mass Index in Turkish Obese Patients. *Cell Biochem Biophys* 2013;65:243-247.
 16. Suriyaprom K, Tungtrongchitr R, Thawanasom K. Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphism LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:6. Disponible en: <http://www.dmsjournal.com/content/6/1/6> [consultado en: febrero 2016].
 17. Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Kimura R, Nakazawa M, et al. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Hum Genet* 2010;127:287-294.
 18. Izaguirre de Espinoza I, López de Blanco M. Evaluación del crecimiento y la maduración física. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). *Nutrición Pediátrica*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. 1ª.ed. Editorial Médica Panamericana. Caracas 2009, pp. 3-40.
 19. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno L, Garagorri J, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005; 61(Suppl. 1):381-388.
 20. Cusminsky M, Lejarraga H, Mercer R, Martell M., Fescina R. Evaluación del Crecimiento del Niño. En: *Manual de Crecimiento y Desarrollo del niño*. Organización Panamericana de Salud-Organización Mundial de la Salud. Washington, DC 1993:23-52.
 21. Méndez Castellano H, López de Blanco M, Landaeta Jiménez M, González de Tineo A, Pereira I. Estudio Transversal de Caracas. *Arch Venez Pueric Pediatr* 1986; 49 (3-4):11-55.
 22. Espinoza I. Guía práctica para la evaluación antropométrica del crecimiento, maduración y estado nutricional del niño y el adolescente. *Evaluación del Crecimiento*. *Arch Venez Puer Ped* 2004; 67(Supl. 1):S3-S52.
 23. Soto I, Figueroa O, López A, Nuñez L, Vera L, Correa C. Crecimiento, Desarrollo y Nutrición. *Manual de pautas de diagnóstico y tratamiento*. Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". *Bol Hosp Niños* 2006; 42 (1):5-30.
 24. Méndez H, de Méndez M. Estratificación Social y Biología Humana. Método Graffar modificado para Venezuela. *Arch Ven Puer Ped* 1986;49(4):93-104.
 25. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:S37-S42.
 26. Bosch V, Méndez Castellano H. Bioquímica: Colesterol y triglicéridos. Percentiles según intervalos de edad y sexo. En: H. Méndez Castellano (editor). *Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela: Proyecto Venezuela*. Tomo III. Escuela Técnica Popular Don Bosco. Caracas 1996, pp.1270-1273
 27. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Publication N° 91-2732. National Institutes of Health. Bethesda, MD 1991, pp. 7-22
 28. Welsh KL, Bunce M. Molecular Typing for the MHC with PCR-SSP. *Rev Immunogenet* 1999;1:157-176.
 29. Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J, Rebhi L, Ouedrani A, Rejeb N, et al. Relationship between Leptin G2548A and Leptin Receptor Q223R Gene Polymorphisms and Obesity and Metabolic Syndrome Risk in Tunisian Volunteers. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16(7):726-733.
 30. Duarte S, Francischetti E, Genelhu-Abreu V, Barroso S, Braga J, Cabello P, et al. p.Q223R leptin receptor polymorphism associated with obesity in Brazilian multiethnic subjects. *Am J Human Biol* 2006;18(4):448-453.
 31. Munzberg H, Flier JS, Bjorbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology* 2004;145: 4880-4889.
 32. Denroche H, Huynh F, Kieffer T. The role of leptin in glucose homeostasis. *J Diabetes Investig* 2012;3(2):115-129.
 33. Münzberg H, Myers MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 2005;8:566-570.
 34. Portoles, O, Sorlí JV, Francés F, Coltell O, González JI, Sáiz C, et al. Effect of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol* 2006;21(8):605-612.
 35. Chagnon Y, Wilmore J, Borecki I, Gagnon J, Pérusse L, Chagnon M et al. Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):29-34.
 36. De Oliveira R, Cerda A, Vecchia F, Ferraz M, Armaganian D, Martins M, et al. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013;57(9):677-684.
 37. Jiménez Z, Solís E, Carrera L, Mora M, Aguilar-M, Campos E. Frecuencia del polimorfismo Q223R del gen del receptor de leptina en una muestra de niños con obesidad en Monterrey. 2do Congreso Internacional de Nutriología y Obesidad. Monterrey, México 2004;7:64.
 38. Gotoda T, Manning B, Goldstone, Imrie H, Evans A, Strosberg A, et al. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Human Molec Genet* 1997;6:869-976.
 39. Stefan N, Vozarova B, Parigi A, Ossowski V, Thompson D, Hanson R, et al. The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism. *Inter J Obes* 2002;26:1629-1632.
 40. Pedraza F, Pérez M, Medina D, Moreno D, Luque F, Magaña J, et al. Análisis del polimorfismo G-2548A del gen LEP y su asociación con obesidad en niños escolares de la ciudad de Culiacán, Sinaloa, México. *Genética Comunitaria*.2014. [en línea] Disponible en: <http://geneticacomunitaria2014.sld.cu/index.php/geneticacomunitaria/2014/paper/view/611> [C onsultado en: febrero 2016].
 41. Hinuy H, Hirata M, Forti N, Diamant J, Sampaio M, Armaganian D, et al. Leptin G-2548A Promoter Polymorphism in Associated with Increased Plasma Leptin and BMI in Brazilian Women. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52:611-616.
 42. Server S, Rüstemoğlu A, Tekcan A, Taşlıyurt T, Güven H, Yiğitl S. Investigation of Associations between Obesity and LEP G2548A and LEPR 668A/G Polymorphisms in a Turkish Population. *Disease Markers* 2013;35:673-677.

CARGA ÁCIDA POTENCIAL RENAL DE LA DIETA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Greysi Moreno (1), Gilmary Marcano (2),
Gustavo Lugo (3), Michelle López (4)

Recibido: 27/5/2016
Aceptado: 20/6/2016

RESUMEN

Se ha demostrado que la acidosis metabólica acelera la progresión de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y que la dieta moderna se caracteriza por un elevado contenido de ácidos que podría contribuir con este trastorno metabólico. El objetivo del presente estudio fue estimar la Carga Ácida Potencial Renal (CAPR) en pacientes con ERC atendidos en el Servicio de Nefrología del Hospital de Niños J.M. de los Ríos entre abril de 2014 y febrero de 2016. Método: Se realizó un estudio descriptivo y transversal en 28 niños (10 meses-17 años) con diagnóstico de ERC en estadios 1-4. El estado nutricional se evaluó mediante peso, talla y circunferencia media del brazo y la composición de la dieta mediante cuestionario de frecuencia de consumo y recordatorio de ingesta de 24 horas. La CAPR se calculó por el método de Manz y Remer. Resultados: La talla y el estado nutricional se encontraron por debajo de lo normal en 15 y 9 pacientes respectivamente. Se observó alta ingesta de cereales y carnes, y baja ingesta de vegetales y frutas. Veintidós pacientes consumían una dieta hiperproteica. Se obtuvo una CAPR $16 \pm 10,7$ mEq/día, con una correlación positiva con la ingesta proteica ($p=0,001$), raciones de carnes ($p=0,010$), de cereales ($p=0,022$), y de grasas ($p=0,006$), y negativa con la ingesta de vegetales ($p=0,032$). Conclusiones: El patrón de consumo de los niños con ERC podría contribuir a la progresión de la enfermedad al favorecer la acidosis metabólica. La CAPR debe abordarse como parte del tratamiento nutricional de niños con ERC.

Palabras Clave: Enfermedad Renal Crónica, ERC, Carga Ácida Potencial Renal. CAPR, acidosis metabólica, nutrición

Potential Renal Acid Load in children with Chronic Kidney Disease

SUMMARY

It has been shown that metabolic acidosis accelerates the progression of Chronic Kidney Disease (CKD) and that modern diet is characterized by a high content of acid-forming elements that could contribute to this metabolic disorder. The aim of this study was to estimate the Potential Renal Acid Load (PRAL) in CKD patients attended at the Department of Nephrology at the Children's Hospital J.M. de los Ríos from April 2014 through February 2016. Method: A descriptive cross-sectional study was conducted in 28 children (10 months-17 years) with the diagnosis of CKD in stages 1, 2, 3 and 4. Nutritional status was evaluated by weight, height and mid-arm circumference, and the diet composition by food frequency questionnaire and 24 hours intake reminder. PRAL was calculated by the method of Manz and Remer. Results: Height and nutritional status were under normal values in 15 and 9 patients respectively. Meat and cereal intake were high, whereas vegetables and fruit intake were low. Protein intake was high in 22 patients. PRAL was 16 ± 10.7 mEq/day and a positive correlation was observed with protein intake ($p=0,001$), daily rations of meat ($p=0,010$), fat ($p=0,006$), and cereals ($p=0,022$), and a negative correlation with vegetable intake ($p=0,032$). Conclusions: The dietary pattern of children with CKD may contribute to the progression of the disease by promoting metabolic acidosis. PRAL must be addressed as part of the nutritional treatment of children with CKD.

Key Words: Chronic Kidney Disease, CKD, Potential Renal Acid Load, PRAL, metabolic acidosis, nutrition

INTRODUCCIÓN

El balance ácido-base es uno de los parámetros más celosamente controlado por los distintos mecanismos amortiguadores del organismo. La dieta moderna se caracteriza por un elevado contenido en elementos formadores de ácido provenientes de alimentos de origen animal, en comparación con los alimentos alcalinos precursores del anión bicarbonato

contenidos en el grupo de frutas y hortalizas (1). Por este hecho, la dieta habitual en la sociedad occidental constituye un factor de riesgo para la aparición de acidosis metabólica subclínica con sus conocidos efectos sobre la disminución progresiva del contenido mineral óseo, originando riesgo de presentar osteoporosis y sarcopenia en el adulto, retardo del crecimiento en los niños, hipercalcemia y formación de cálculos renales, entre otras patologías (2-4). Desde hace algunos años, se ha demostrado que la acidosis metabólica es uno de los factores que acelera la progresión de la Enfermedad Renal Crónica (ERC), ya que los mecanismos amortiguadores que desarrolla el organismo para mantener el balance ácido base ocasionan daño del túbulo-intersticio con la subsecuente disminución de la función renal (5-7). Estas evidencias sugieren que el control de la carga ácida de la dieta debería formar parte importante del tratamiento de todo paciente con ERC, a fin de aminorar la velocidad de progresión de la misma.

Uno de los métodos para estimar la carga ácida de la dieta es el cálculo de la Carga Ácida Potencial Renal (CAPR) desarrollado por Manz y Remer en Alemania, el cual estima la producción endógena de ácido en exceso del nivel de álcali

- (1) Licenciada en Nutrición y Dietética. Especialista en Nutrición Clínica Pediátrica. Dietista del Servicio de Nutrición y Dietética. Hospital de Niños José Manuel de los Ríos, Caracas
- (2) Licenciada en Nutrición y Dietética. Especialista en Nutrición Clínica Pediátrica. Nutricionista Clínico en Centro de Atención Nutricional Infantil de Antimano CANIA, Caracas
- (3) Nefrólogo Pediatra. Clínica Puerto Ordaz, Clínica Chilemex. Puerto Ordaz, Estado Bolívar
- (4) Nefrólogo Pediatra. Servicio de Nefrología. Hospital de Niños José Manuel de los Ríos. Departamento de Pediatría. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas.

**Premio de Nutrición Miryam Puig.
LXII Congreso Nacional de Pediatría. Mayo 2016**

Autor corresponsal: Greysi Moreno.

Correo: gmoreno.nutricion@gmail.com / Teléfono: (58) 414-3118016

producido por una cantidad determinada de alimentos ingeridos diariamente (8). Los estudios publicados en cuanto a la carga ácida de la dieta en pacientes con ERC han sido realizados sólo en adultos (9). El objetivo del presente estudio es el de estimar la CAPR en los pacientes con ERC atendidos en el Servicio de Nefrología del Hospital de Niños J.M. de los Ríos durante el período comprendido entre abril de 2014 y febrero de 2016.

MÉTODOS

Muestra

El estudio es de tipo descriptivo y transversal. El universo del estudio estuvo constituido por los pacientes que asistieron a la Consulta de Enfermedad Renal Crónica del Servicio de Nefrología del Hospital de Niños JM de los Ríos durante el período entre abril de 2014 y febrero de 2016. Se incluyeron los niños con diagnóstico de ERC en estadios 1, 2, 3 y 4 que asistieron a la mencionada consulta. Se consideraron criterios de exclusión la presencia de patologías agudas que interfirieran con la ingesta habitual, tales como cuadros febriles o gastrointestinales. Se registraron los medicamentos que estuviesen recibiendo habitualmente para el tratamiento de su ERC. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Institución y se solicitó el consentimiento escrito de los padres o representantes y de los niños mayores de 8 años, mediante el Consentimiento y Asentimiento informados, respectivamente.

Evaluación antropométrica

Se tomaron medidas antropométricas: peso (P), talla (T) y circunferencia media de brazo (CMB) siguiendo las técnicas internacionales recomendadas por el Programa Biológico Internacional. A partir de ellas se obtuvo el índice de masa corporal (IMC): El crecimiento se evaluó según los indicadores antropométricos Peso para la Edad (P/E) y Talla para la Edad (T/E); para la evaluación del estado nutricional se utilizó la Circunferencia Media de Brazo para la Edad (CMB/E) e IMC para la Edad (IMC/E), tomando como valores de referencia, los correspondientes al Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de Fundacredesa, considerando como valores límite: normal $>p10 - \leq 90$, alto $> p 90$, bajo $\leq p 10$ para todas las variables e indicadores, excepto para la talla: normal $>p3 - \leq 97$, alto $> p 97$ y bajo $\leq p 3$ (10).

Evaluación dietética

La evaluación dietética se realizó mediante recordatorio de ingesta de 24 horas y cuestionario de frecuencia de consumo (CFC). El interrogatorio de la ingesta de 24 horas se realizó utilizando como herramienta de apoyo modelos bidimensionales para la estimación de la porción servida. Se tomaron en consideración las cantidades de alimentos y bebidas consumidas, los ingredientes para la preparación, los métodos de cocción, nombre de las marcas de los alimentos consumidos, uso de suplementos vitamínicos y minerales;

así como el horario de las comidas. A partir de dicho recordatorio se calculó la Carga Ácida Potencial Renal (CAPR), tomando como base la lista de alimentos con su nivel de CAPR establecida por Remer y Manz en 1995 (8). Este cálculo se realizó a partir de la ingesta diaria de nutrientes con base a 100 g de alimento cocido, la cual se deriva de la fórmula de cálculo para la excreción neta de ácido por el método indirecto. Los valores negativos de la CAPR indican un exceso de formadores de base (frutas y hortalizas) y valores positivos indican un exceso de formadores de ácidos (pescado, carne y productos cárnicos, leche, productos lácteos y cereales) (8).

El cuestionario de frecuencia de consumo semi-cuantitativo diseñado ad hoc evaluó la frecuencia de consumo por grupo de alimentos durante un período de tiempo específico (diario, semanal o quincenal). El CFC permitió identificar factores de riesgo o de protección dietética que pudieran influir de manera positiva o negativa en la CAPR de la dieta y los hábitos de alimentación de los niños estudiados.

Se calcularon los requerimientos de energía y macronutrientes individualmente de acuerdo a los lineamientos de las guías Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) Pediatric Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure (Normas KDOQI) (11), propuestas por la National Kidney Foundation, en su actualización publicada en 2009. Estos requerimientos se tomaron como referencia para el cálculo de la adecuación nutricional de energía y macronutrientes. Para los rangos de adecuación nutricional se tomaron como referencia los propuestos por el National Research Council: $<85\%$, de 85% a 115% y $>$ de 115% , como consumos bajo, adecuado y alto respectivamente (12).

Análisis estadístico

Los datos se analizaron a través del paquete estadístico SPSS. Se aplicaron estadísticas descriptivas básicas (media, desviaciones estándar, valor máximo y mínimo y frecuencias). Adicionalmente se aplicó estadística bivariada utilizando las correlaciones de Pearson entre la CAPR de la dieta con las siguientes variables: consumo energético y de macronutrientes, raciones de alimentos consumidos diariamente, crecimiento físico y estado nutricional. En cada uno se determinó el nivel de significación estadística: $p < 0,05$ (13).

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 28 pacientes, 14 de sexo femenino y 14 masculino. El rango de edad estuvo comprendido entre 10 meses y 17 años: un paciente (3,6%) menor de 23 meses, 18 pacientes (64,3%) de 2 a 9 años y 9 pacientes (32,1%) de 10 a 17 años). En cuanto al estadio de la enfermedad renal, el estadio 3 fue el más frecuente con 14 pacientes (50%), seguido del estadio 4 con 7 (25%), 4 pacientes en estadio 2 (14,3%) y tan sólo 3 pacientes de estadio 1 (10,7%).

Evaluación antropométrica

En la evaluación del crecimiento, el indicador peso-edad se encontró dentro del rango normal en 13 pacientes (46,4%), mientras que 14 pacientes (50,0%) tenían déficit de peso, sólo un paciente masculino tuvo sobrepeso. En cuanto a la talla, 15 pacientes (53,6%) tuvieron talla baja y 13 pacientes (46,6%) talla normal.

Los indicadores para la evaluación del estado nutricional se especifican en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de la muestra según indicadores del estado nutricional según Categorías del índice de masa corporal (IMC) y de la circunferencia del brazo (CBI)

Indicador	n	%
IMC-edad		
Normal	15	53,6
Déficit	9	32,1
Exceso	4	14,3
Total	28	100,0
CBI-edad		
Normal	18	64,3
Bajo	8	28,6
Alto	2	7,1
Total	28	100,0

Ingesta dietética y adecuación nutricional

A través del recordatorio de ingesta se obtuvo la ingesta estimada de calorías y macronutrientes. Se observó una mayor ingesta en los pacientes del sexo masculino, especialmente en calorías y grasas, sin significancia estadística ($p = 0,500$ y $0,181$ respectivamente) (Tabla 2).

Tabla 2. Ingesta de calorías y macronutrientes

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Masculino				
Calorías (Kcal/día)	932	2648	1684	487,1
Proteínas (gr/día)	27	71	49	13,3
Grasas (gr/día)	14	86	41	20,2
Carbohidratos (gr/día)	113	437	278	99,2
Femenino				
Calorías (Kcal/día)	683,5	2143,2	1255	417,2
Proteínas (gr/día)	17,8	73,4	42	16,9
Grasas (gr/día)	10,9	47,3	31	11
Carbohidratos (gr/día)	75	359,9	201	91,1
Muestra Total				
Calorías (Kcal/día)	684	2648	1480	487,62
Proteínas (gr/día)	18	73	46	15,1
Grasas (gr/día)	11	86	36	16,6
Carbohidratos (gr/día)	75	437	241	99,6

Al calcular la ingesta proteica en función del peso corporal, se obtuvo una media de 2,7 gr/kg/día, con un mínimo de 0,4 y máximo de 6,0 gr/kg/día. El valor máximo observado correspondió a la paciente menor de dos años. La media en el subgrupo de niños de 2-9 años fue de 3 gr/Kg/día y de 1gr/kg/día en los adolescentes. Esta ingesta resultó mayor que lo recomendado según estadio y edad en los lineamientos K/DOQI en 21 pacientes, 4 estuvieron por debajo de la recomendación y 3 dentro del rango.

En cuanto a la adecuación nutricional de la dieta (Tabla 3), se encontró una alta ingesta proteica en 22 pacientes (78,6%), y alto consumo de carbohidratos en 17 pacientes (60,7%).

Tabla 3. Adecuación nutricional de calorías y macronutrientes

	Bajo (<85%) n (%)	Adecuado (85-115%) n (%)	Alto (>115%) n (%)
Calorías	7 (25,0)	7 (25,0)	14 (50,0)
Proteínas	4 (14,3)	2 (7,1)	22 (78,6)
Grasas	14 (50,0)	9 (32,1)	5 (17,9)
Carbohidratos	5 (17,9)	6 (21,4)	17 (60,7)

Frecuencia de consumo y raciones diarias por grupos de alimentos

Pan o almidón: los almidones de mayor consumo estuvieron en el grupo de cereales, siendo el más frecuente la harina de maíz precocida (en forma de arepa o bollito) con 16 pacientes (57,1%) quienes lo consumieron diariamente y 12 (42,9%) de dos a cuatro veces por semana. Para el arroz se observaron 13 pacientes que lo ingirieron a diario (46,4%) y 12 (42,9%) que lo consumieron dos a cuatro veces por semana. En el caso de la pasta, 17 pacientes (60,7%) la consumieron dos a cuatro veces por semana. De los alimentos con carga alcalina, el plátano fue el de mayor consumo, ya que 15 pacientes lo ingirieron de dos a cuatro veces por semana. Los alimentos menos consumidos en este grupo estuvieron representados principalmente por la cachapa y los cereales azucarados.

Lácteos y derivados: 13 pacientes reportaron consumo diario de leche entera de vaca y 13 un consumo diario de quesos blancos, mientras que el yogurt y el queso amarillo fueron los alimentos menos consumidos en este grupo con 10 y 20 pacientes, respectivamente, quienes respondieron que nunca los consumían. Al contabilizar las raciones en el recordatorio de ingesta de 24 horas, se observó un rango amplio de 0,5 a 6 raciones, con promedio de 2 raciones al día en el grupo de niños y adolescentes. La paciente del grupo de lactantes consumió 4 raciones diarias.

Carnes y huevo: el alimento proteico de mayor consumo fue la carne de pollo, ya que 18 pacientes (64,3%) refirieron consumirlo de dos a cuatro veces por semana. En segundo lugar estuvieron los embutidos (jamón de pavo) y huevos. La carne de res y el pescado fueron elecciones menos frecuentes en la muestra evaluada; en el primer caso, 15 (53,7%) pacientes refirieron consumir carne de res molida en frecuencia

quincenal y 13 (46,43%) respondieron que nunca comen bistec de res. Con relación a la ingesta de pescado, tan solo 9 pacientes (32,1%) seleccionaron filete de pescado en la opción de dos a cuatro veces por semana, mientras que 12 (42,86%) manifestaron que nunca lo consumían.

Vegetales: la forma más frecuente de ingesta de este grupo de alimentos estuvo representada por aquellos utilizados para aderezar las preparaciones (aliños) en cantidades muy inferiores a una ración; 19 pacientes (67,9%) consumieron estos vegetales diariamente como único alimento de este grupo. Al interrogar la ingesta de cada una de las hortalizas en forma de ensaladas, al menos 12 pacientes y, para algunas hortalizas, hasta 25 de ellos manifestaron que nunca las consumían; tal es el caso de guisantes en 25 pacientes, berenjena y repollo en 22 pacientes, pepino y coliflor en 20 pacientes. Al contabilizar las raciones de vegetales en el recordatorio de ingesta de 24 horas, se observó un promedio de 0,4 raciones, en un rango que oscila entre 0,25 y 1 ración diaria sin diferencias importantes entre los grupos de edad.

Frutas: la ingesta de frutas estuvo representada principalmente por los jugos o batidos naturales; 11 pacientes (39,3%) refirieron ingerirlos diariamente y 13 (46,6%) de dos a cuatro veces por semana. Por otro lado, la ingesta de frutas en trozos o enteras fue muy baja, siendo el cambur la fruta de mayor preferencia con 17 pacientes (60%) que la consumieron de dos a cuatro veces por semana. Tan sólo 5 pacientes (17,8%) manifestaron ingerir frutas enteras diariamente. Tomando en cuenta tanto las preparaciones en jugo como enteras, el recordatorio de ingesta de 24 horas arrojó un promedio general de 1,5 raciones diarias de fruta, oscilando entre 0 y 5 raciones; 2 en el caso de niños y 1 en el grupo de adolescentes.

Alimentos con alto contenido de sodio: al interrogar sobre la ingesta de comida rápida, condimentos altos en sodio y el uso de sal, se observó que, en promedio, sólo el 14% los consumió diariamente; representado principalmente por el uso diario de sal de mesa (24 pacientes, 85%). El 50,6% de la muestra refirió no consumirlos nunca.

Dulces, chucherías y bebidas azucaradas: el agregado de azúcar refinada fue el patrón de consumo más frecuente, teniendo que 27 (96,4%) la utiliza todos los días, añadida a jugos naturales o bebidas lácteas. Apartando esto, la ingesta de productos azucarados y bebidas gaseosas fue baja, ya que, en promedio, el 55,88% de los pacientes nunca los consumían, 17,9% lo hacían quincenalmente y 13,9% mensualmente.

Grasas y aceites: el agregado de grasas estuvo representado por margarina y el aceite utilizado en las preparaciones (20 pacientes diariamente). Los alimentos con aporte de ácidos grasos insaturados (ej. aguacate) fueron consumidos con poca frecuencia, siendo que 20 pacientes (71,43%) nunca los consumían.

CARGA Ácida POTENCIAL RENAL DE LA DIETA

En relación al cálculo de la CAPR, se observó una alta carga ácida, con un promedio para la muestra de 16 mEq/día

(dieta ácida), con valores que oscilaron entre 0 y 41 mEq/día. Ninguno de los pacientes evaluados tuvo valores de CAPR negativos, es decir, ninguno presentó una dieta alcalina. Los valores de CAPR según estadio de enfermedad renal y sexo se muestran en la Tabla 4. La CAPR en el grupo masculino fue superior a la encontrada en las niñas, sin embargo, esta diferencia careció de significación estadística ($p = 0,998$).

Tabla 4. Distribución de la muestra según valores de Carga Ácida Potencial Renal, estadio de enfermedad renal y sexo

	Mínimo (mEq/día)	Máximo (mEq/día)	Media (mEq/día)	Desviación estándar (mEq/día)
Estadio				
1 (n=3)	8	26	19	10,2
2 (n_4)	0	25	14	10,7
3 (n=14)	6	41	17	10,6
4 (n=7)	1	38	14	12,1
Sexo				
Masculino (n=14)	1	41	18	10,7
Femenino (n=14)	0	38	13	10,2
Total (n=28)	0	41	16	10,7

CAPR Y PATRÓN DE CONSUMO DIETÉTICO

Las correlaciones entre las raciones de alimentos que contribuyen a la carga ácida y alcalina y los valores de la CAPR se resumen en la Tabla 5. Las raciones de carnes, de grasas y de cereales tienen una correlación positiva y significativa con la CAPR; la correlación con las raciones de lácteos es positiva pero no significativa. Por otra parte, al analizar los grupos de alimentos de carga alcalina (frutas y vegetales) se observa una correlación negativa en todos ellos pero sólo es significativa con las raciones de vegetales.

Tabla 5. Correlación de Pearson entre la Carga Ácida Potencial Renal y raciones de alimentos

Alimentos	r	p
Lácteos (raciones/día)	0,269	0,167
Carnes (raciones/día)	0,480	0,010*
Cereales (raciones/día)	0,431	0,022*
Frutas (raciones/día)	-0,219	0,264
Vegetales (raciones/día)	-0,405	0,032*
Frutas+Vegetales (raciones/día)	-0,318	0,099
Grasas (raciones/día)	0,508	0,006**
Azúcares (raciones/día)	-0,322	0,095
	* $p < 0,05$	** $p < 0,01$

En cuanto a la ingesta de calorías, proteínas, grasas y carbohidratos, se encontró una correlación positiva y estadísticamente significativa con la CAPR en todos los casos (Tabla 6).

Tabla 6. Correlación de Pearson entre CAPR e ingesta de calorías, proteínas, grasas y carbohidratos

Nutriente	r	p
Calorías	0,589	0,001**
Proteínas	0,604	0,001**
Grasas	0,551	0,002**
Carbohidratos	0,413	0,029*

*p< 0,05 **p<0,01

DISCUSIÓN

La mayoría de los 28 niños incluidos en este estudio presentó un desbalance ácido base de la dieta con predominancia de dietas acidificantes, posiblemente relacionadas con el elevado consumo de alimentos formadores de ácidos, tales como carne, pollo y cereales, y el muy bajo consumo de alimentos formadores de bases tales como frutas y vegetales. Se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre la CAPR y las raciones diarias de carnes y cereales. También se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la CAPR y la ingesta calórica, de proteínas, grasas y carbohidratos. Por otro lado, se evidenció una asociación negativa estadísticamente significativa con la ingesta de vegetales, y también negativa pero no significativa con el consumo de frutas. Estos resultados confirman los hallazgos reportados recientemente en 52 niños aparentemente sanos entre 2 y 6 años del estado Miranda, Venezuela (14).

Aunque se encontró una CAPR más alta en los pacientes del sexo masculino en comparación con el sexo femenino, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, a diferencia de los hallazgos del estudio mencionado anteriormente (14), en el cual reportan valores significativamente superiores de CAPR en varones, con una media de 16,52 mEq/día vs. 12,24 mEq/día en niñas. Asimismo, en Alemania, el Estudio Longitudinal Antropométrico y Nutricional de Dortmund (DONALD por sus siglas en inglés) (14), en una muestra de 720 niños y adolescentes, reportó valores de CAPR significativamente superiores en niños de 8 a 14 años y de 15 a 18 años en comparación al grupo femenino. La CAPR promedio en ambos estudios fue positiva para todas las edades y para ambos sexos, coincidiendo con los resultados presentados en la presente investigación, en la cual se encontró que, no sólo la media de CAPR fue positiva, sino que ninguno de los pacientes presentó CAPR negativa sugestiva de una carga alcalina de la dieta.

En el caso de niños con ERC, el patrón de consumo dietético está influenciado por creencias y/o recomendaciones alimentarias no siempre suministradas por personal profesional de salud, que condicionan la selección de alimentos como es el caso de los lácteos. En este caso, podría presentarse una disminución en la ingesta de leche o yogurt sujeta a inquietudes por su aporte de fósforo y proteínas, que alteran el patrón de consumo con respecto al de la población sana. Sin embar-

go, los motivos de la selección de alimentos no fueron interrogados dentro del protocolo de esta investigación.

La ingesta de frutas fue superior a la de hortalizas en el grupo estudiado. Esto podría explicar que la ingesta de hortalizas, mas no de frutas, haya mostrado correlación negativa significativa con la CAPR de este grupo de pacientes.

La ingesta de proteínas en los niños del presente estudio fue elevada cuando se compara con los requerimientos proteicos recomendados para ambos sexos independientemente de la edad, tanto cuando se expresa en gramos/día como cuando se expresa en gramos/kg/día. Estudios previos en niños con ERC han reportado resultados similares: Moreno y Campos en 2011 (16) encontraron que 12 de 17 pacientes en diferentes estadios de ERC tenían un consumo proteico superior a las recomendaciones. López y colaboradores igualmente reportaron una alta ingesta proteica en el 46,1% de los 52 niños sanos que estudiaron (14).

Al evaluar los parámetros antropométricos, se pudo observar que la alteración de la talla fue más evidente en el grupo de 2 a 9 años. La ERC se caracteriza por un retraso del crecimiento, observándose una disminución progresiva del z-score en talla-edad durante la progresión de la enfermedad, sin lograr alcanzar su talla final adulta estimada por el potencial genético (17-19). Un retraso moderado a severo del crecimiento se asocia además con un aumento de la morbimortalidad en este grupo. Se ha observado que estos niños tienen mayores tasas de hospitalización y mortalidad (16)

La causa del déficit de talla en la ERC es multifactorial. La enfermedad renal primaria, el déficit nutricional, la acidosis metabólica, los trastornos hidroelectrolíticos, la anemia, las alteraciones del metabolismo mineral óseo, la edad precoz de comienzo de la insuficiencia renal (antes de los 2 años), los tratamientos crónicos con esteroides y las alteraciones de los mecanismos de la hormona de crecimiento son los factores asociados más importantes que inciden en el retraso de crecimiento en estos pacientes (18,19).

En cuanto a los indicadores del estado nutricional, en el presente estudio, se observó que la malnutrición por déficit se presentó en la tercera parte de la muestra estudiada. Los pacientes con ERC tienen un riesgo elevado de deterioro nutricional, favorecido por diversas alteraciones fisiopatológicas y comorbilidades (20). En el presente estudio más de la mitad de la muestra evaluada presentó valores de IMC y CBI dentro de la categoría normal, mostrando concordancia con algunos autores quienes, utilizando el indicador IMC/E, no encontraron déficit nutricional (21). Por otra parte, la mitad de los pacientes presentó adecuación calórica elevada a expensas de proteínas y carbohidratos, lo cual pudiera estar relacionado con los valores de IMC y CBI.

El patrón de consumo de los niños del presente estudio, con elevado contenido de proteínas, grasas y carbohidratos, aunado a la baja ingesta de frutas y hortalizas, es muy similar al reportado en estudios poblacionales nacionales e internacionales (14-16). Estos resultados confirman la asociación de

este patrón de consumo con una CAPR elevada reportada previamente por varios investigadores en niños y adultos normales. El efecto acidificante de este tipo de dietas sobre el medio interno, con la posibilidad de generar acidosis metabólica subclínica, es especialmente deletéreo en pacientes con ERC por los mecanismos amortiguadores que activa el riñón y que producen aceleramiento de la progresión de la enfermedad hacia estadios terminales. Cuando se trata de niños, esta acidosis inducida por una dieta con una elevada CAPR, trae como consecuencia trastornos adicionales por su efecto negativo sobre el crecimiento y el estado nutricional.

Múltiples estudios publicados recientemente en adultos con ERC han reportado mayores índices de morbilidad y mortalidad en pacientes con niveles de bicarbonato sérico inferiores a 22 mEq/L (22-24). Adicionalmente, varios autores coinciden en señalar los resultados alentadores que han encontrado con dietas de elevado contenido en frutas y hortalizas como parte del tratamiento alcalinizante de estos pacientes (25-27).

Por otra parte, en las últimas décadas se ha reportado un aumento significativo en la prevalencia de ERC terminal en adultos y niños, mientras que, paralelamente, ha ocurrido un incremento en la frecuencia de sobrepeso y obesidad en la población general. La relación de la obesidad con la ERC no está bien dilucidada, aunque en un estudio publicado por Kelishadi y colaboradores, se le ha atribuido a alteraciones metabólicas el deterioro de la función renal ocasionada por la obesidad y el síndrome metabólico (28). Estos autores señalan que la obesidad visceral, la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia se asocian con un riesgo aumentado de microalbuminuria y deterioro progresivo de la función renal. En la presente serie se observó que sólo una pequeña proporción de los pacientes que asistieron a la primera evaluación presentaron IMC alto, lo cual habla a favor de que al menos en esta muestra, el sobrepeso o la obesidad no tuvieron un papel importante como factores favorecedores de la ERC.

Conclusiones: El patrón de consumo del grupo de pacientes reportado en el presente estudio (alta ingesta proteica, baja ingesta de frutas y hortalizas y carga ácida elevada) podría contribuir a la progresión de la ERC al favorecer la acidosis metabólica. La CAPR de la dieta constituye un factor que debe abordarse como parte del tratamiento nutricional de niños con ERC, haciendo énfasis en el control de las raciones de carnes y cereales y promoviendo la ingesta de frutas y vegetales. La adecuada nutrición del niño con ERC es un elemento fundamental para disminuir la morbimortalidad y absolutamente necesaria para optimizar el crecimiento en peso y talla. Una alimentación ajustada a la condición de ERC favorece un estado metabólico que permite estabilizar o disminuir la velocidad de la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Frassetto LA, Morris RC, Sellmeyer DE, Todd K, Sebastian A. Diet, evolution and aging. The pathophysiologic effects of the

- post-agricultural inversion of the potassium-to-sodium and base-to-chloride ratios in the human diet. *Eur J Nutr* 2001; 40 (5):200-213.
2. Jajoo R, Song L, Rasmussen H, Harris SS, Hughes BD. Dietary acid-base balance, bone resorption, and calcium excretion. *J Am Collg Nutr* 2006; 25 (3):224-230.
3. Frassetto LA, Morris RC, Sellmeyer DE, Sebastian A. Adverse Effects of sodium chloride on bone in the aging human population resulting from habitual consumption of typical american diets. *Nutr* 2008; 138 (Suppl.): 419-422.
4. Mente A, Honey RJ, McLaughlin JM, Bull SB, Logan AG. High urinary calcium excretion and genetic susceptibility to hypertension and kidney stone disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2567-2575.
5. Wesson DE, Simoni J, Broglio K, Sheather S. Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases plasma levels of endothelin and aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300(4): F830-F837.
6. Khanna A, Simoni J, Hacker C, Duran MJ, Wesson DE. Increased endothelin activity mediates augmented distal nephron acidification induced by dietary protein. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (9): 2266-2275.
7. Wesson DE, Jo CH, Simoni J. Angiotensin II receptors mediate increased distal nephron acidification caused by acid retention. *Kidney Int* 2012; 82:1184-1194.
8. Remer T, Manz F. Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(6):1356-1361.
9. Rebholz CM, Coresh J, Grams ME, Steffen LM, Anderson CA, Appel LJ, et al. Dietary Acid Load and Incident Chronic Kidney Disease: Results from the ARIC Study. *Am J Nephrol* 2015; 42(6):427-435
10. López-Blanco M, Landaeta-Jiménez, Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C. Crecimiento Físico. En: H. Méndez Castellano (editor). Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela: Proyecto Venezuela Vol. II. Editorial Técnica Salesiana. Caracas 1996; pp. 407-693
11. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (Suppl. 2):S1-S124
12. National Research Council (NRC). Subcommittee on the tenth edition of the RDAs. Recommended dietary allowances. Décima edición. Washington, DC: National Academy Press 1989, pp. 52-77
13. Hernández S, Fernández C, Baptista L. Metodología de la investigación. Cuarta edición. Mc Graw Hill. Ciudad de México 2006, pp. 157 – 23.
14. López M, Bernal J, López M. Carga ácida potencial de la dieta en niños de 2 a 6 años. *Arch Venez Puer Pediatr* 2012; 75 (3): 68-74
15. Alexy U, Kersting M, Remer T. Potential renal acid load in the diet of children and adolescents: impact of food groups, age and time trends. *Public Health Nutr* 2008; 11(3):300-306
16. Moreno G, Campos I. Crecimiento y estado nutricional en niños con enfermedad renal crónica. *Arch Venez Puer Pediatr* 2011; 74 (2): 17-24.
17. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (2006) Annual Report 2006. Disponible en: <http://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2006.pdf>. [Fecha de consulta: 10/2/2016].
18. Sánchez C. Growth-plate cartilage in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 643-649
19. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 41-48.

20. Herrera A, Rovetto C, Castaño I, Martínez A, Guerrero A. Estado nutricional de niños con enfermedad renal crónica en la consulta de nefrología pediátrica del Hospital Universitario del Valle. Cali, Colombia. *Colombia Med* 2009; 40: 202-212
21. Rashid R, Neill E, Smith W, King D, Beattie TJ, Murphy A. Body composition and nutritional intake in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1730-1738
22. Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56 (5):907-914.
23. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24 (4):1232-1237.
24. Raphael KL, Wei G, Baird BC, Greene T, Beddhu S: Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2011, 79 (3):356-362
25. Goraya N, Wesson DE. Dietary management of chronic kidney disease: protein restriction and beyond. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21(6):635-640.
26. Scialla JJ, Anderson CA. Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20 (2):141-149.
27. Goraya N, Wesson DE. Dietary interventions to improve outcomes outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24(6):505-510
28. Kelishadi R, Gheissari A, Bazookar N, Taslimi M, Ardalan G. Renal complications of obesity and metabolic syndrome in Iranian obese children. *J Res Med Sci* 2013; 18 (3): 178-183.

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL Y PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL. A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Natali González Rozo (1), Yajaira Briceño (2), María Angelina Lacruz –Rengel (3)

Recibido: 15/9/2015
Aceptado: 17/6/2016

RESUMEN

En la pubertad precoz central (PPC) existe una activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG) que incrementa la producción de esteroides sexuales, los que a su vez estimulan la velocidad del crecimiento, el avance en la edad ósea y la aparición de los caracteres sexuales secundarios en ambos sexos. La presencia de PPC obliga a descartar patología endocraneal, aunque con diferencias notables entre niños y niñas. El concepto de que la parálisis cerebral infantil (PCI) se asocia con la maduración sexual anormal se ha planteado pero no se ha establecido. El mecanismo íntimo por el cual un insulto endocraneal produce una activación precoz de la pubertad se desconoce, aunque se especula, en que por un lado, pueda existir un factor mecánico que altere la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y, por otro, en función del tipo de lesión, pueda predominar uno u otro tipo celular capaz de secretar sustancias que activen la secreción de gonadotropinas.

Palabras clave: parálisis cerebral infantil, pubertad precoz central.

Central Precocious Puberty and infantile Cerebral Palsy. Case Report

SUMMARY

In central precocious puberty (cPP) there is a premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (hPg) axis that increases the production of sex steroids, which in turn stimulates growth rate, bone age advancement and the emergence of secondary sexual characteristics in both sexes. In the presence of cPP intracranial pathology must be ruled out, although with significant differences between boys and girls. The concept that cerebral palsy is associated with abnormal sexual maturation has been raised but has not been established. The intimate mechanism by which an intracranial activation insult occurs in early puberty is unknown, although it is speculated that on one hand there may be a mechanical factor that alters the inhibition of gonadotropin releasing hormone (gnrh) and secondly, depending on the type of injury there may be a predominance of one or other cell type, capable of secreting substances that trigger the secretion of gonadotropins.

Keywords: cerebral palsy, central precocious puberty.

La pubertad corresponde al periodo de transición entre la niñez y la adultez, durante el cual el individuo adquiere los caracteres sexuales secundarios y la capacidad reproductiva. Desde el punto de vista clínico, la edad de inicio puberal se considera normal desde los 8 a los 13 años en las niñas y desde los 9 a los 14 años en los varones (1).

La edad de inicio puberal puede variar en distintas poblaciones de acuerdo con el estado nutricional, la etnia, condiciones climáticas, desarrollo socioeconómico, la presencia de enfermedades crónicas entre otros (2).

La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad no fisiológica, que se acepta antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños que se acompaña de adelanto de la edad ósea y aceleración de la velocidad de crecimiento. Se definen dos subtipos

de pubertad precoz en función de la activación de la liberación de gonadotropinas: a) Pubertad Precoz Central (PPC) o dependiente de gonadotropina: existe una activación precoz de la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas y, por ende, de FSH y LH; b) Pubertad Precoz Periférica (PPP) donde no existe producción de gonadotropinas (1,3).

En la literatura internacional se ha relacionado escasamente a la Parálisis Cerebral Infantil (PCI) con la PPC. La PCI describe un grupo de trastornos del desarrollo del movimiento y la postura, causantes de limitación de la actividad, que se atribuyen a trastornos no progresivos que ocurrieron en el cerebro fetal o infantil en desarrollo. Los trastornos motores de la PCI se acompañan a menudo de trastornos sensoriales, cognitivos, de la comunicación, perceptivos y/o de conducta, y/o por un trastorno convulsivo. La prevalencia de PCI globalmente se encuentra aproximadamente entre 2 y 3 por cada 1.000 nacidos vivos (4).

El mecanismo íntimo por el cual una lesión endocraneal produce una activación precoz de la pubertad se desconoce (3,5) y la incidencia de esta asociación aún no se ha estudiado. Se abre por consiguiente una brecha de investigación al conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos y factores que predisponen esta asociación, lo que permitiría ofrecer estrategias de prevención y control que favorezcan la calidad de vida de esta población, por demás vulnerable.

El objetivo de este estudio es reportar el caso de una escolar femenina portadora de PPC y PCI, haciendo énfasis en los

(1) Residente Tercer Año Posgrado de Puericultura y Pediatría Universidad de Los Andes.

(2) Pediatra puericultor. Endocrinólogo Infantil. Adjunto del Servicio de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

(3) Pediatra Puericultor. Neurólogo Infantil. Profesora del Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Premio mejor Caso Clínico. LXI Congreso Nacional de Pediatría 2015

Autor corresponsal: Dra. María Angelina Lacruz-Rengel
Telfs: +58 274 2403225 / + 58 4147441876 / lacruz_rengel@hotmail.com

aspectos clínicos y paraclínicos complementarios que conllevaron al diagnóstico, con la finalidad de brindar atención integral a ésta población.

CASO CLINICO

Escolar femenina de 6 años 7 meses de edad, natural y procedente del medio rural, Estado Mérida, conocida en el servicio de Neuropediatría con diagnóstico de PCI, quien es referida al servicio de Endocrinología por ser portadora de desarrollo de caracteres sexuales secundarios no acordes a su edad. Al interrogatorio, la madre precisa la aparición de telarquia a los 5 años 6 meses, pubarquia y olor apocrino a los 5 años 8 meses y menarquia a los 6 años y 7 meses de edad.

Antecedentes:

Producto de madre de 31 años, primigesta, embarazo controlado, obtenido a las 38 semanas por cesárea segmentaria secundaria a sufrimiento fetal agudo y depresión neonatal. Peso al nacer: 2800gr. (p. 10-50), Talla: 51cm. (p.50-75), Apgar 3/6 puntos. Requirió hospitalización durante 2 meses por asfíxia perinatal, neumonía asociada a ventilación mecánica y sepsis nosocomial. Cursó a los 18 meses con meningitis bacteriana tratada, actualmente con epilepsia en manejo con Fenobarbital (10mg/kg/día), Oxcarbazepina (30mg/kg/día) y Lamotrigina (3mg/kg/día) desde hace 3 años.

Examen Físico de ingreso a la consulta:

TA: 80/50mm Hg, FC: 88lpm, FR: 21 rpm, Saturación O₂: 96%. Edad Cronológica: 6años 7meses. Peso: 16,8kg (P/E: p.3-10), Talla: 110 cm (T/E: p.3-10), IMC 14 kg/m² (p. 10-25), PC 45cm (-2DS), Potencial genético: 159,5 + - 9 cm. Leve palidez mucocutánea con lesiones tipo comedones en región frontal y malar, microcefalia, ojos simétricos, pabellones auriculares normoimplantados, paladar ojival, cuello móvil, tórax asimétrico, aumento del diámetro anteroposterior normo expansible, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos, murmullo vesicular conservado sin agregados pulmonares. Abdomen sin masas ni visceromegalias. Examen neurológico: Poca respuesta a estímulos externos, rendimiento intelectual por debajo de la norma,

lenguaje: llanto gutural muy escaso: desproporción cráneo-facial evidente, PC 45 cms. (-2DS), cuadriparesia 4/5 próximo-distal espástica, hiperreflexiaosteotendinosa e hipotrofia universal, limitaciones en movilidad de los ángulos articulares por contracturas múltiples, tendencia a retrocolix, signo de candelabro, muelle de navaja (+), Empuñamiento bilateral de pulgares, signo de tijera (+) y pie equinovaro bilateral. Babinski ausente por contractura. Escoliosis no restrictiva de concavidad derecha, sensibilidad conservada. Escala GMFCS(6) nivel V. Desarrollo puberal: Tanner estadio V dado por el pezón que protruye, aréola con el mismo contorno de la mama, vello pubiano con extensión hacia la cara interna de muslos (Figura 1.)

Paraclínicos complementarios:

FSH: 4.10 UI/L, LH 7.14 UI/L, Estradiol: 41.9 pg/mL Testosterona total: 0,23ng/mL, TSH: 1,3 MUI/mL, T4libre: 1,7ng/dL, T3 libre: 2,9 ng/dLDHEAS: 1,7 ug/dL, 17OHP: 2,5ng/mL, esta última prueba se repitió: y reporta: 1,2 ng/mL (normal).

Edad ósea (Atlas de Maduración Ósea del Venezolano):11 años, para edad cronológica de 6 años 7 meses (Figura 2).

TAC abdominal: normal. Eco Pélvico: útero aumentado de tamaño 7,58 x 4,31 x 2,69cm, endometrio delgado, hiperecogénico de 0,6 cm, Ovario Derecho: 2,91 x 2,15 x 1,24 cm, volumen de 4 cm³. Ovario izquierdo: 2,1x 1,97x 1,49 cm, volumen de 3,2 cm³, con presencia de folículos (Figura 3).

RMN cerebral contrastada: discreta prominencia y asimetría entre las cavidades de los ventrículos laterales, por leve mayor amplitud en el sistema ventricular lateral izquierdo sin efecto de masa sobre estructuras. Hipófisis normal (Figura 4).



Figura 1. Caracteres sexuales secundarios



Figura 2. Edad ósea adelantada. Cierre precoz de epífisis

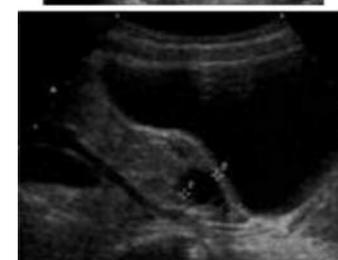
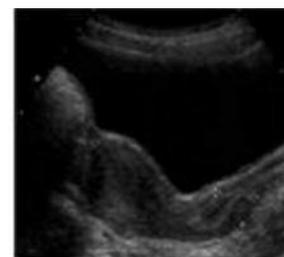
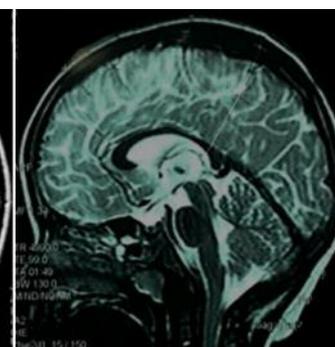
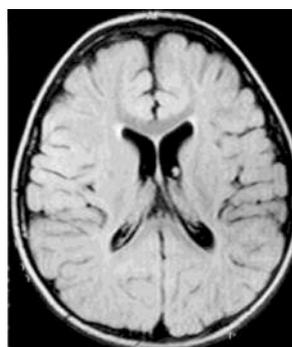


Figura 3. Ultrasonido pélvico. Folículo dominante

Figura 4. RMN cerebral. A. Corte Axial. Asimetría ventricular sutil de predominio ventricular lateral izq. B. Corte Sagital. Ausencia de LOE en silla turca.



EEG: Trazado anormal paroxístico frontal bilateral específico. Signos de focalización lenta frontal bilateral no específico.

Recibió análogos de LHRH (Triptorelina) a dosis de 100ug/kg en inyección intramuscular cada 28 días durante 4 años, presentando evolución clínica satisfactoria, denotada en la detención de signos puberales y avance de la maduración esquelética.

DISCUSION

Es conocido que en la pubertad normal existen dos sistemas neuronales que parecen desempeñar el papel más importante en la activación puberal de la secreción de GnRH. Estos dos sistemas utilizan aminoácidos como neurotransmisores: uno de ellos emplea el glutamato como aminoácido excitatorio (AAE); el otro utiliza el ácido gamma amino butírico (GABA) como neurotransmisor inhibitorio. El inicio de la pubertad parece depender de un aumento de las influencias neuronales excitatorias o una disminución de las influencias neuronales inhibitorias que controlan la secreción de GnRH a nivel de la Hipófisis (5,7).

Es muy posible que los dos sistemas funcionen en íntima conexión, de modo que, por ejemplo un aumento de la neurotransmisión de AAE pueda aumentar la secreción de GnRH tanto directamente por medio de una acción sobre las neuronas productoras de GnRH, como indirectamente, a través de alteraciones en el sistema neuronal GABA-érgico a su vez conectado a las neuronas productoras de GnRH y a otras neuronas que normalmente facilitan la secreción del neuropéptido Y (7).

Otro mecanismo que parece participar en la regulación de la secreción de GnRH en la pubertad son las células gliales, que afectan a la función neuronal a través de la producción de factores de crecimiento. Estos factores pueden actuar directamente, sobre las neuronas productoras de GnRH o indirectamente, estimulando la secreción de sustancias neuroactivas en otras células gliales (8).

Partiendo de estos hallazgos, se puede concluir que la activación puberal de la secreción de GnRH depende de un cambio coordinado de impulsos transinápticos y astrogiales. Es posible que una activación de circuitos neuronales que utilizan AAE sea el primer cambio transináptico que lleva a la pubertad, ya que en otras regiones del cerebro, un aumento de los impulsos AAE provoca inhibición de la descarga Gabaérgicas. Otros neurotransmisores que contribuyen al proceso son el neuropéptido Y (NPY) y la noradrenalina (NA). El NPY es capaz de estimular la secreción de GnRH. Puesto que la liberación de NA endógena en la eminencia media no aumenta hasta después de la fase media de la pubertad, parece evidente que un aumento de la transmisión no adrenérgica no es un factor que inicie la pubertad, sino más bien ayuda a mantener el curso del proceso(8,9).

En la PPC existe una activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis gonadal que incrementa la producción de esteroides sexuales, lo que a su vez estimulan la velocidad del

crecimiento, el avance de la edad ósea y la aparición de los caracteres sexuales secundarios en uno y otro sexo. Se ha descrito como causas de pubertad precoz central a la PCI, hamartomas hipotalámicos, tumores; gliomas, ependimomas, astrocitomas, tumor pineal; quistes; hidrocefalia, post-infección, postraumática, post radioterapia, encefalopatía epiléptica, neurofibromatosis, (9,10).

El mecanismo íntimo por el cual una lesión endocraneal produce una activación precoz de la pubertad se desconoce. Aunque se especula en que, por un lado, pueda existir un factor mecánico que altere la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropina GnRH y por otro, en función del tipo de lesión, pueda predominar uno u otro tipo celular capaz de secretar sustancias que activen la secreción de gonadotropinas (11,12). En publicaciones más recientes se ha sugerido, además el posible efecto disrregulador hormonal ejercido por la exposición a medicamentos anticonvulsivantes, justificada en el control de epilepsia, comorbilidad frecuente en PCI (13-15).

No está claro si la disfunción hormonal en pacientes con epilepsia es atribuible a ésta por sí misma, o al tratamiento con FAE en monoterapia o combinada. Se ha especulado que la actividad de descarga epileptiforme en femeninas pudiera alterar la actividad pulsátil de las hormonas gonadotróficas hipotalámicas, y ser ésta la base de la disfunción, y una modulación no selectiva inducida por fármacos antiepilépticos pro inhibición (Gabaérgicos) o controladora de la excitabilidad (glutaminérgicos).

Dado los antecedentes del caso propósito, de injuria sobre el Sistema Nervioso Central de tipo hipóxico, infeccioso, convulsivo y farmacológico, cabe considerar la posible coexistencia de los mecanismos favorecedores de PPC, tanto por lesión neuronal transináptica como por lesión astrogial.

El diagnóstico de PPC se basa además de la clínica en pruebas de laboratorio que incluyen mediciones basales de LH/FSH, la importancia de su medición está relacionada con las diferencias del perfil hormonal; así puede encontrarse una ligera disminución de FSH (es la hormona predominante en el periodo prepuberal) con un aumento de los niveles de LH mayores a 0,8 MUI /ml debido a la pulsatibilidad característica de esta hormona en la pubertad. Niveles de estradiol elevados mayores a 15pg/ml orienta hacia el inicio puberal. La prueba de estimulación con GnRH se considera la prueba de oro para evaluar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, los picos de LH o FSH y el pico de la relación LH/FSH pueden ser utilizados para evaluar la respuesta al estímulo (16,17).

En la paciente propósito, debido al avance tan importante de la maduración esquelética, los valores basales de gonadotropinas elevados, el aumento del volumen uterino y ovárico, sumado a no haber disponibilidad del medicamento en Venezuela, no se consideró pertinente realizar la prueba diagnóstica de estimulación con GnRH.

Ante la aparición de caracteres sexuales secundarios en forma tan temprana en menores de 5 años, como en la pa-

ciente propósito, cabe hacer diagnóstico diferencial con otros cuadros clínicos que ocasionan Pubertad Precoz Periférica como la hiperplasia adrenal congénita clásica y no clásica (con elevación de 17-OH progesterona) y el síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa poliostótica, manchas café con leche) (18,19).

El diagnóstico de PPC se basa también en estudios imagenológicos que incluyen edad ósea la cual generalmente se encuentra avanzada, aproximadamente 2DS por encima de la edad cronológica, excepto en los casos de hipotiroidismo. Esta medida debe realizarse en el estudio inicial del paciente y repetirse anualmente para comprobar la velocidad de progresión y evaluar eficacia del tratamiento. La ecografía pélvica es otra herramienta de fácil realización que permite evaluar las dimensiones uterinas y ováricas, la relación cuerpo/cérvix y el engrosamiento endometrial; además puede mostrar masas o quistes foliculares. Un volumen ovárico mayor de 2ml tiene una sensibilidad de 88,8 % y una especificidad de 89,4% para el diagnóstico de pubertad precoz, mientras que una longitud uterina mayor de 3,5 cm, las cifras son 80,2% y 57,8 respectivamente (20). Otro estudio que debe realizarse en los casos de PPC incluye la RMN cerebral contrastada haciendo énfasis en la silla turca, especialmente en varones y en niñas menores de 6 años de edad.

La controversia diagnóstica entre PPC y telarquia precoz (aun sin tomar en cuenta la condición de PCI), se define por la combinación de la clínica, los valores de laboratorio, el ultrasonido y la maduración esquelética que se encuentran aumentados en pacientes con PPC, en cambio en las pacientes solo con telarquia precoz los valores de laboratorio son normales y el ultrasonido podría no confirmar el diagnóstico, ya que puede solaparse en niñas con desarrollo puberal temprano y no precoz (21).

El objetivo del tratamiento de la PPC debe estar encaminado a interrumpir la maduración sexual: regresión o estabilización de caracteres sexuales secundarios hasta la edad normal de inicio puberal, suprimir el avance de la maduración esquelética y mantener el potencial de crecimiento estatural. Desde el año 1981 se utilizan análogos de GnRH, estos tienen un efecto de desensibilización de la hipófisis y por tanto de la secreción de gonadotropinas. El tratamiento es muy eficaz sobre los caracteres sexuales secundarios, la menstruación desaparece si está presente y el volumen mamario regresa casi totalmente (21). En cambio se modifica poco el vello pubiano.

En la paciente propósito, disminuyó el tamaño de las mamas, se inhibió la menstruación y se espera una mejoría de la talla final. El tratamiento debe mantenerse hasta que la edad ósea, edad cronológica, y las estimaciones de talla final sean adecuadas para la pubertad. En la paciente propósito se mantuvo la terapia hasta que la edad ósea alcanzó los 13 años y 6 meses.

Con respecto a la PCI, se ha reportado que puede estar asociada con maduración sexual anormal, se han planteado pero no se han establecido los mecanismos fisiopatológicos.

En un trabajo realizado por Siamak y colaboradores (10) se describe que en una serie de casos de 260 niños con PPC, con un seguimiento hasta los 8 años de edad, 26 de 161 niñas tenían diagnóstico de PCI, de los cuales (12%) comenzaron la pubertad antes de los 8 años de edad (5,17). Gordon y colaboradores (24), en un estudio multicéntrico compararon el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en doscientos ocho niños entre 3 y 18 años con PCI según escala (GMFCS) nivel III-V observando que a los 3 años de edad el 3% de las niñas de raza negra y el 1% de raza blanca mostraron aumento de mamas y/o aparición de vello púbico, concluyendo que el patrón de maduración sexual en los niños portadores de PCI difiere de los niños de la población general (5,10).

Poco se conoce sobre la epidemiología del desarrollo de las características sexuales secundarias en niños con PCI, si bien, no se ha establecido que la maduración sexual procede de manera diferente en niños y adolescentes con PCI que en la población general o que exista alguna relación entre el estado nutricional y la maduración sexual, la observación de la asociación entre PPC y PCI es cada vez más frecuente. Por lo anterior, los niños con PCI requieren monitoreo de su crecimiento y desarrollo que permita a los cuidadores, familiares y personal de salud identificar sus limitaciones y riesgos de acuerdo al tipo de PCI con el fin de favorecer el diseño e implementación de intervenciones contextualizadas y ajustadas a las necesidades individuales de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Castro F, Rodríguez P, Conde B, Arias P. Pubertad precoz y talla final. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Avances en Endocrinología Pediátrica, Ediciones Médicas. Madrid 2007, pp. 31-49.
2. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Canete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4305-4313.
3. Rivarola MA, Belgorosky A, Mendilharzu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: organic central precocious puberty. *Acta Paediatr* 2001;90:751-756.
4. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 571-576.
5. Jung H, Neumaier-Probst E, Hauffa BP, Partsch CJ, Dammann O. Association of morphological characteristics with precocious puberty and or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4590-4595.
6. Palisano R, Rosenbaum P. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 214-223.
7. Teilmann G, Carstén B, Jensen T. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiological study based on national registries. *Pediatrics* 2005;116:1323-1328.
8. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: A Multicentric Study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000, 13: 695-701.

9. Grumbach M. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002; 57 (Suppl. 2):2-14.
10. Siamak S, Afshin F, Melikian A, Shiva S. Causes and Types of Precocious Puberty in North-West Iran. *Iran J Pediatric* 2012;22:487-492.
11. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JJ, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95: 4305-4313.
12. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. In: F. Lifshitz (ed.). *Pediatric Endocrinology*. Informa Healthcare USA. New York 2007, pp.273-303.
13. El-Khayat HA, Abd El-Basset FZ, Tomoum HY. Physical growth and endocrinal disorders during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Epilepsia* 2004;45: 1106–1115.
14. Bilo L, Meo R. Epilepsy and polycystic ovary syndrome: where is the link?. *NeuroSci* 2006; 27:221-230.
15. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *EJPN* 2014, 18:759-765.
16. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L. Pubertad Precoz. *Protoc Diagn Terap Pediatr* 2011;1:193-204.
17. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnio G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60(2): 163-172.
18. Finkelstein G P, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12); 4429-4438.
19. Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. In: R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger (editors). *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington. Seattle, WA 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/>. [Fecha de consulta: 26 de febrero 2015].
20. De Vries L, Horev G, Schwartz M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obst Gynecol* 2008;32:819-827.
21. Yu J, Shin SH, Kim YS, Kim JH. Usefulness of pelvic ultrasonography for the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Korean J Pediatr* 2015; 58(8): 294-300
22. Carel J, Jeger J. Clinical practice. Precocious Puberty. *NEJM* 2008;358: 2366-2377.
23. Siamak S, Afshin F, Melikian A, Shiva S. Causes and Types of Precocious Puberty in North-West Iran. *Iran J Pediatric* 2012;22:487-492.
24. Gordon W, Houlihan C. Secondary sexual characteristics in children with cerebral palsy and moderate to severe motor impairment: A Cross-Sectional Survey. *Pediatrics* 2002;110:897-902.

MALARIA CONGÉNITA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Yuraima Echenique A, (1), Gladlymer J Gonzalez G (1),
Karla M Oberto G (1), Roberto J Fajardo H (2)

Recibido: 10/5/2016
Aceptado: 15/6/2016

RESUMEN

La malaria congénita es una patología relativamente rara en el contexto de las patologías neonatales. El presente caso se trata de un recién nacido masculino de 24 días de vida con malaria congénita por *Plasmodium vivax* y *falciparum* cuyo diagnóstico se observó a través del estudio de la gota gruesa. El recién nacido es procedente de una zona poco endémica, pero la madre viajó por compromiso laborales en varias ocasiones a una zona endémica en el Estado Bolívar. La madre presentó malaria gestacional a partir del I trimestre de gestación con tratamiento irregular. Las manifestaciones clínicas del recién nacido fueron fiebre de 40°C y el tratamiento antimalárico fue con Artesunate 60 mg con adecuada respuesta clínica, confirmada mediante la negativización de la gota gruesa al finalizar el tratamiento. Es importante considerar el diagnóstico diferencial con el de sepsis neonatal sobre todo en pacientes procedentes de zonas de riesgo y endémicas. La malaria congénita es real y por lo tanto se recomienda que los recién nacidos de madres con malaria deben ser examinados inmediatamente.

Palabras claves: malaria, recién nacido, *Plasmodium vivax* y *falciparum*, gota gruesa

CONGENITAL MALARIA. CASE REPORT

SUMMARY

Congenital malaria is a relatively rare disease in the context of neonatal pathologies. We present a case of a 24 day old newborn male with congenital malaria by *Plasmodium vivax* and *falciparum* whose diagnosis was performed through the study of thick film. The newborn comes from a non-endemic area where as the mother because of worktravelled to an endemic area of our country in Bolívar state. The mother had a maternal history of seasonal malaria during the I trimester of gestation with irregular treatment. The clinical manifestation of the newborn was fever 40 °C and the antimalarial treatment was performed with Artesunate at 60 mg with adequate clinical response, confirmed by the thick film negativization at the end of the treatment. It is important to consider the differential diagnosis with neonatal sepsis especially in patients from endemic areas and risk. Congenital malaria is real and therefore it is recommended that newborns of mothers with malaria should be examined immediately.

Keywords: malaria, newborn, *vivax* and *falciparum Plasmodium*, thick film

INTRODUCCIÓN

La transmisión de la Malaria por el mosquito a los humanos se conoce desde 1894 y fue descrita por Sir Ronald Ross, cuando descubrió el parásito en la saliva del mosquito *Anopheles* (1). Las formas más comunes de adquirir la Malaria son la transmisión horizontal por transfusión sanguínea y uso de agujas por drogadictos, y la transmisión vertical de la mujer embarazada que transmite la infección vía placentaria al feto (2, 3).

En las áreas endémicas la infección placentaria es un fenómeno frecuente, la prevalencia en la zona de África Tropical es de un 20% - 34%, y la prevalencia de infección placentaria es más frecuente en primigestas que en múltiparas detectándose de 1/1000 casos. La Malaria puede causar aborto y labor prematura. En áreas tropicales, muchas mujeres

embarazadas sufren de anemia severa, sumado esto a los efectos de la deficiencia de hierro y ácido fólico (4). El Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) calcula que cada año se presentan de 300 a 500 millones de casos de malaria y que más de un millón de personas mueren por esta causa. En el año 2011 durante la semana N°11 se reportaron 974 casos de Malaria en todo el territorio nacional (3). Informes recientes han demostrado frecuencias que van del 3% al 54,2% entre los recién nacidos de madres que habían sufrido la malaria durante el embarazo (5). En Venezuela, la incidencia de malaria aumentó entre 2000 y 2012. En Venezuela, en 1998, había 21.815 casos de malaria, y en el 2013, hubo un total de 76.621 casos notificados (6).

Normalmente, la clínica aparece entre 10 a 30 días postparto (7, 8). Algunos artículos destacan una edad media de presentación de 21 días. Los infantes generalmente presentan en días, semanas o meses después del nacimiento signos y síntomas clínicos similares a la enfermedad y/o otras infecciones congénitas. Las más comunes que podría presentar son: fiebre moderada, anorexia, hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica, cianosis e hiperbilirrubinemia (3, 7-9).

La malaria congénita se define por la presencia de formas asexuales del parásito en sangre periférica durante los primeros 7 días de vida o más tardíamente, cuando es secundario a la picadura del mosquito en áreas no endémicas de malaria, acompañada o no de sintomatología clínica. Es transmitida por

- (1) Residente de Postgrado del Hospital de Niños "Dr. Jorge Lizárraga" de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera".
- (2) Adjunto del Hospital de Niños "Dr. Jorge Lizárraga" de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Pediatra de la Emergencia de niños del Centro Policlínico la Viña.

**Segundo premio en la categoría de caso clínico, modalidad poster.
LXII Congreso Nacional de Pediatría 2016**

Autor corresponsal: Roberto J. Fajardo H.
Teléfono: 04165486130 – 04168407644
Correo Electrónico: rjfajardo@hotmail.com

el paso transplacentario de parásitos de *Plasmodium* durante la gestación o en el momento del parto (10, 11).

La mayoría de los casos de malaria congénita son atribuidos al género *Plasmodium vivax* y *falciparum*; el *Plasmodium malariae* y *ovale* originan menos del 20% de los casos. Las manifestaciones clínicas pueden asemejarse a la sepsis neonatal, como ocurrió en nuestro caso, cuyos síntomas como la fiebre, inapetencia, irritabilidad y letargia son inespecíficos (7, 11-13). En términos generales, los pacientes presentan recuento constante de leucocitos, con diferencial dentro de límites normales, anemia moderada y trombocitopenia moderada. Sin embargo, hacia el segundo día de estancia hospitalaria y segundo día de tratamiento antipalúdico, hay una tendencia acentuada a la disminución de la hemoglobina. El recuento total de leucocitos permanece estable, aunque se insinúa un leve descenso de los neutrófilos y un ascenso ligero de los linfocitos; igualmente, al segundo día se intensifica la trombocitopenia (14).

Es una enfermedad que debe ser tomada en cuenta como diagnóstico diferencial, sobre todo en áreas no endémicas donde no existe inmunidad adquirida. Los mecanismos de transmisión postulados más importantes son la transfusión materna in útero o durante el parto y la transmisión directa a través de las vellosidades coriales o por el desprendimiento prematuro de la placenta (12).

La susceptibilidad a la infección y la severidad de la enfermedad en la mujer embarazada están determinadas en gran parte por el nivel de inmunidad adquirido en el embarazo y esto depende básicamente de la intensidad y estabilidad de la exposición al parásito (15).

El diagnóstico de malaria es sencillo mediante el examen microscópico de frotis sanguíneo. La importancia radica en la alta sospecha clínica de la enfermedad con el fin de solicitar las pruebas diagnósticas confirmatorias (16).

El presente caso tiene como objetivo describir la aparición de un caso de malaria, su clínica, evolución y pauta de tratamiento; y resaltar la importancia de dicha patología en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades propias de la edad como la sepsis y más aun si va asociada a un antecedente epidemiológico.

CASO CLINICO

Se trata de recién nacido masculino de 24 días de edad producto de madre de 21 años de edad, IIG, IIP, embarazo mal controlado en 5 oportunidades. Refiere infección urinaria en 1er trimestre del embarazo que amerito hospitalización con tratamiento que no precisa, candidiasis vaginal en II trimestre tratada con óvulos de clotrimazol por 7 días. HIV, VDRL no reactivos, toxoplasmosis negativo. Refiere paludismo por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum* durante I II Y III trimestre del embarazo que amerito hospitalización en 2 oportunidades por 15 días y 22 días respectivamente. Recibió tratamiento con cloroquina 242 mg VO OD en I y II

trimestre y 2 veces por semana en III trimestre. Obtenido por parto eutócico simple a las 40 semanas, sin complicaciones. Fue hospitalizado por 3 días y egresado con exámenes de laboratorio dentro de límites normales. La madre refiere inicio de enfermedad actual el día 26-2-2016 cuando comenzó a presentar alza térmica cuantificada en 40°C con acalmia posterior a la administración de acetaminofén, dosis que no precisa; posteriormente el día 28-2-2016 se cuantifica temperatura de 41°C por lo que acude a este centro donde se evalúa y se ingresa.

Al examen físico de ingreso presentó palidez cutaneomucosa e hipertermia cuantificada en 39°C. Se realizaron paraclínicos que reportaron anemia normocítica normocrómica y una trombocitopenia en 64000 x mm³ con reactantes de fase aguda positivos. Se realiza examen de la gota gruesa el 1/3/16 el cual resulta positivo para *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* abundantes en todos sus estadios, por lo que se indica tratamiento con Artesunate 60 mg. (2cc cada 12 horas). Posteriormente se realiza una segunda prueba de gota gruesa que resulta positiva para *Plasmodium vivax* con gametocitos escasos. Veinticuatro horas después se cumple la tercera dosis y se realiza control de gota gruesa a las 24 horas con resultado negativo. La prueba se repitió a las 72 horas resultando negativa, por lo que suspendió el tratamiento y se mantuvo bajo vigilancia médica durante 48 horas. El paciente egresó con control ambulatorio con el servicio de epidemiología de nuestro centro.

Exámenes paraclínicos:

Ecosonograma abdominal: Esplenomegalia leve, ectasia pielica bilateral discreta

Ecosonograma cerebral: sin evidencia de alteraciones

Hemocultivo bacteriano y micológico: negativo

LABORATORIO	28/02/2016	02/03/2016	04/03/2016
Leucocitos	7.900	4.000	5.500
Neutrofilos	32,2%	46,3%	42,8%
Linfocitos	51,4%	49,8%	53,9%
Monocitos	14,5%	3,9%	3,3%
Plaquetas	64.000	19.000	69.000
HGB	9 g/dl	10,1 g/dl	10,3 g/dl
HCT	27,4%	30,9%	31,3%
MCV	105 fl	89,8 fl	87,9 fl
MCH	34,6 Pg	29,4 Pg	28,9 Pg
MCHC	32,5 g/dl	32,7 g/dl	32,9 g/dl

DISCUSION

La malaria congénita actualmente es conocida como una enfermedad poco común. En el caso de nuestro país, considerando que todavía existen zonas de la geografía calificadas como endémicas donde el paludismo sigue causando estragos, no es raro pensar en el incremento importante del paludismo congénito. Esto ha motivado a retomar los estudios

sobre dicha patología con la finalidad de lograr un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado (6).

El paludismo es tan solo uno de los factores que aumentan el riesgo de enfermedad o muerte, pero si se asocia con anemia probablemente sea el más importante, sobre todo cuando la inmunidad contra el paludismo es baja.

En los países en desarrollo muchas mujeres padecen anemia. Durante el embarazo su salud corre grave peligro si además padecen paludismo. La mujer corre más riesgo de contraer varias infecciones durante la gestación porque su inmunidad se ve comprometida.

En las zonas donde el paludismo es endémico conviene dar a la mujer medicamentos antipalúdicos y suplementos de hierro y ácido fólico en su primera visita prenatal, haya o no síntomas. En el caso descrito la madre acudía regularmente por compromiso laboral al estado Bolívar, zona endémica de nuestro país, y en su primer control prenatal realizan el diagnóstico de malaria gestacional a través de la realización de la gota gruesa por lo que indican tratamiento que madre no cumple de manera regular. Factores tales como la actividad fagocítica de la placenta infectada, la inmunidad adquirida transferida de madre a feto y la activación del sistema inmune del feto originada por eritrocitos infectados de la madre o por antígenos maternos solubles, contribuyen a proteger al recién nacido contra la malaria congénita, haciendo de esta condición un fenómeno raro.

En el presente caso, desconocemos la intensidad de la anemia y de la hepatoesplenomegalia del recién nacido al nacimiento. La presencia de ambas manifestaciones sugiere que la transmisión ocurrió durante el embarazo y por lo tanto se trata propiamente de un caso de malaria congénita. Para el momento de este reporte, tanto la madre como el hijo se encuentran recibiendo un adecuado esquema de tratamiento.

La malaria congénita es una realidad epidemiológica y el diagnóstico oportuno es posible buscando activamente los casos en todo recién nacido hijo de gestante con malaria, mediante la prueba de gota gruesa.

REFERENCIAS

1. Congenital Malaria in a Hiperendemic área. AM J. Tropics. Med. Hyg. 1991;45(5): 587-592.
2. Hindira, Azimi Ph. Congenital Malaria due to Plasmodium falciparum. Pediatrics 1980, 66: 977-979.
3. Carvajal S, C; Guerrero C, Merys J; Hernandez R, A. Malaria Congenita. Estudio retrospectivo 2000-2011. Hospital "Menca de Leoni". Ciudad Guayana-Estado Bolívar. Arch Venez Puer Ped 2012; 75 (4): 96-99
4. Díaz, R. Malaria Congénita, informe de un caso y revisión de literatura. Revista Médica Hondureña. 1995; 63(3) Sección I
5. Piñeros J, Alvarez G, Tobon A, Arboleda M, Carrero S, Blair S. Congenital malaria in Uraba, Colombia. Malar J. 2011; 10:239. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3177814/> [Fecha de consulta: 1 de marzo de 2016].
6. Rodriguez A, Paniz A. Venezuela's failure in malaria control. The Lancet 2014, 384: 663-664.
7. Marruffo, M; Guevara M. Malaria Congenita por Plasmodium Vivax. Comunidad y salud 2015; 13 (1): 56-59
8. Opere, D. Congenital Malaria in Newborn twins. Ghana Mej J. 2010; 44 (2): 76-78
9. Tao Z, Fang Q, Liu X, Culleton R, Tao L, Xia H, et al. Congenital Malaria in China. Plos Negl Trop Dis, 2014; 8 (3). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002622> [Fecha de consulta: 1 de marzo de 2016].
10. Menendez C, Mayor A. Congenital malaria: the least known consequence of malaria in pregnancy. Semin Fetal Neonatal Med. 2007; 12: 207-213.
11. Ministerio de la protección Social/Instituto Nacional de Salud/Organización Panamericana de la Salud. Guía para la atención clínica integral del paciente con malaria. 2010. Disponible en: https://www.google.co.ve/search?rls=aso&client=gmail&q=Guia+para+la+atencion+clinica+integral+del+paciente+con+malaria+OPS+2010&authuser=0&gws_rd=cr&ei=OczQV_3TD8Gke7rBqrgK. [Fecha de consulta: 1 de marzo de 2016].
12. De Silva DHG, Mendis KN, Premaratne UN, Jayatileke SMD, Soyza PE: Congenital malaria due to Plasmodium vivax: a case report from Sri Lanka. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1982; 75: 33-33.
13. Silva H, Laulate B, Coral C. Malaria radicatío en un Hospital de Iquitos, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2015; 32 (2): 259-264
14. Arboleda M, Perez M, Fernandez D, Usuga L, Meza M. Perfil clínico y de laboratorio de los pacientes con malaria por Plasmodium Vivax, hospitalizados en Apartadó, Colombia. Biomedica 2012, 32 (supl): 59-67.
15. Lesby M. Espinoza, Jackeline Alger. Malaria Congénita por Plasmodium vivax. Honduras Pediátrica 1.999; 20:15-19.
16. Sanchez H, D; Uribe,M; Bustamante, A; Uribe, P. Malaria Congénita por Plasmodium vivax: un caso incidental en contexto de sepsis neonatal. Bol Pediatr 2012; 52: 33-36

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO EN VENEZUELA. REUNION DE EXPERTOS. OCTUBRE 2013

Hermelinda Rodríguez Cariño (1), María José Castro (2), Silvia Fernández (3), Eunice Brito (4), Mirla Pérez (5), Elsa Urdaneta de Valbuena (6), Florángel García (7), Isabel Pérez Ventura (8), Evelyn Resplandor (9), Julimar Parada (10), Carmen Isabel Pérez Gallego (11), Rosendo Ardila (12) y Belkis Rujano (13)

Resumen:

El Virus Sincicial Respiratorio (VSR) es uno de los agentes causales más frecuentes de Infecciones respiratorias en niños menores de 2 años. La forma clínica más frecuente es la bronquiolitis. Dentro de esta población vulnerable son más susceptibles los lactantes que nacieron antes de las 32 semanas de gestación y aquellos portadores de displasia broncopulmonar en tratamiento o cardiopatía congénita cianógena, con insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar; considerándose también susceptibles los lactantes con anomalías pulmonares, enfermedades neuromusculares, fibrosis quística o inmunosupresión severa. El VSR produce cambios inflamatorios crónicos que implican secuelas a corto, mediano y largo plazo. La prevención ha demostrado ser la mejor medida para reducir las complicaciones y costos de la enfermedad y, en este sentido, la profilaxis con Palivizumab es efectiva en los lactantes de riesgo para infección severa por VSR. El siguiente artículo tiene como finalidad establecer los criterios para la profilaxis con Palivizumab.

Palabras claves: VSR, profilaxis, palivizumab.

Risk factors for Infection by Respiratory Sincitial Virus in Venezuela. Experts meeting, October 2013

Summary:

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most common causative agents of respiratory infections in children under 2 years of age. The most common clinical form is bronchiolitis. Within this vulnerable population, infants born before 32 weeks gestation and those with bronchopulmonary dysplasia or with cyanotic congenital heart disease, heart failure or pulmonary hypertension are more susceptible; infants with lung anomalies, neuromuscular diseases, cystic fibrosis or severe immunosuppression are also at risk. RSV causes chronic inflammatory changes that lead to short, medium and long term sequelae. Prevention has proven to be the best measure to reduce complications and costs and palivizumab prophylaxis has been effective in infants at risk. The following article aims to review the risk factors involved in infection by respiratory syncytial virus and establish the criteria for prophylaxis with palivizumab

Key words: VSR, prophylaxis, palivizumab.

- 1 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Pediátrico Agustín Zubillaga, Barquisimeto, Lara, Venezuela.
- 2 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela.
- 3 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Domingo Luciani, Caracas, Venezuela.
- 4 Pediatra-Neonatóloga de la Clínica Chilemex, Puerto Ordaz, Bolívar, Venezuela.
- 5 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Bolívar, Venezuela
- 6 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Dr. Adolfo Pons, Maracaibo, Zulia, Venezuela.
- 7 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Antonio María Pineda, Barquisimeto, Lara, Venezuela.
- 8 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Antonio María Pineda, Barquisimeto, Lara, Venezuela.
- 9 Pediatra-Intensivista del Hospital Miguel Perez Carreño, Caracas, Venezuela.
- 10 Pediatra- Intensivista del Hospital JM de Los Ríos, San Bernardino, Caracas, Venezuela.
- 11 Pediatra-Neonatóloga del Centro Médico Docente La Trinidad, La Trinidad, Caracas, Venezuela.
- 12 Pediatra-Neonatólogo del Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela.
- 13 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

Autores corresponsales:

Dr. Hermelinda Rodríguez Cariño. email: Hermerc1710@yahoo.com

Dr. María José Castro. email: chefacastro@gmail.com

I. GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA DEL VSR.

El virus sincicial respiratorio (VSR) es un RNA virus, de la familia Paramyxoviridae. Es uno de los patógenos con más alta prevalencia en infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. Aunque generalmente se manifiesta como infecciones del tracto respiratorio superior, puede desencadenar cuadros severos de neumonía intersticial, bronquiolitis y neumonitis, tanto en lactantes como en ancianos. Las manifestaciones clínicas de la infección se deben a la destrucción del epitelio respiratorio con descamación, alteración ciliar, edema de la mucosa e hipersecreción de moco, con un espectro clínico amplio, desde una enfermedad respiratoria leve hasta una infección respiratoria grave con dificultad respiratoria, sibilancias, crepitaciones, cianosis y episodios de apnea. Estos signos y síntomas son similares e indistinguibles de la clínica presentada por otros agentes etiológicos virales. El virus desencadena un proceso inflamatorio crónico, que puede traer como consecuencia cuadros respiratorios recurrentes. (1)

La mayoría de los niños han estado en contacto y presentado infección por éste virus, al menos en una ocasión, antes de los 2 años de edad; con mayor incidencia en lactantes menores de 6 meses y pacientes de sexo masculino. Los casos

más severos se presentan en este grupo etario. La infección no genera protección inmunológica, motivo por el cual pueden producirse reinfecciones a lo largo de la vida. Los brotes de las infecciones producidas por VSR casi siempre comienzan en el otoño y van hasta la primavera, en aquellos países en los cuales se dan las cuatro estaciones. En Venezuela, siendo un país tropical, sin estacionalidad, con un período de lluvia y un período de sequía, puede presentarse en forma de brotes epidémicos en todas las regiones de la geografía nacional. (1)

La transmisión del virus se produce fundamentalmente a través de secreciones respiratorias y saliva, por contacto cercano en forma directa o que contaminan las manos del paciente y/o cuidadores, así como superficies expuestas, fomites (como juguetes, manillas de puertas, estetoscopio, etc). El virus permanece viable en las manos al menos media hora y hasta veinticuatro horas en superficies sin poros. (1)

FACTORES DE RIESGO

Los datos epidemiológicos indican claramente que los lactantes prematuros menores de 36 semanas tienen mayor riesgo de padecer infección por VSR; así como, de desarrollarla en forma severa como consecuencia de la inmadurez del sistema inmunológico, asociado a una menor transferencia de anticuerpos maternos que podrían participar en la protección contra la infección, ya que ésta transferencia es máxima en el tercer trimestre del embarazo; aunado al menor desarrollo pulmonar de los prematuros.

Otro grupo de riesgo son pacientes con displasia broncopulmonar, inmunosupresión, cardiopatías con repercusión hemodinámica, pacientes con fibrosis quística. (1)

Estos niños suelen requerir mayor tiempo de hospitalización, presentan más complicaciones, necesidad de hospitalización en terapia intensiva y ventilación mecánica.

En Venezuela la primera causa de consulta en edad pediátrica es la infección respiratoria aguda. Evaluando la incidencia de los casos de bronquiolitis por año en nuestro país, en los últimos 10 años (2004 a 2013), se observa una tendencia promedio de 80.000 casos con un descenso progresivo que alcanza su nivel menor en el 2010; evidenciándose luego de este año una tendencia progresiva de aumento (2).

Todos estos datos destacan la importancia de establecer medidas efectivas para disminuir la carga de la infección por VSR sobre la población infantil en especial sobre los lactantes, en particular los prematuros y demás grupos de riesgo.

II. REVISIÓN DE PAUTAS Y GUÍAS CIENTÍFICAS.

El virus Sincicial Respiratorio (VSR) es el agente causal más importante de Bronquiolitis en menores de 2 años. En la actualidad, el Palivizumab es el único producto biológico con licencia disponible en la prevención de infección por VSR.

La revisión de antecedentes bibliográficos y trabajos de

investigación basados en evidencia, destinados a determinar Guías para su uso racional, determinó que la edad de gestación es el mayor factor de riesgo de hospitalización para infección respiratoria baja severa por VSR (3).

Desde su introducción, se diseñaron criterios para la aplicación del Palivizumab en la población expuesta y con mayor riesgo de enfermedad severa por VSR, por parte de las distintas Sociedades de Pediatría y Neonatología a nivel mundial.

La población susceptible se dividió en 3 grupos de acuerdo a la edad de gestación:

- * < 29 Semanas de EG.
- * 29 semanas a 31 Semanas + 6 días.
- * 32 semanas a 34 semanas + 6 días.

Además se han considerado dos condiciones patológicas de riesgo, como son las cardiopatías congénitas y la displasia broncopulmonar.

Edad Gestacional: La Sociedad Española de Neonatología (SEN) señala que es "Muy recomendable" la inmunoprofilaxis con Palivizumab a todo neonato o lactante que haya nacido con una edad gestacional de 28 semanas o menos, si al inicio de la estación de VSR aún no ha cumplido un año de edad cronológica. (4, 5)

Un máximo de 5 dosis de inmunoprofilaxis es recomendada para los niños en esta categoría, idealmente en los primeros 5 meses de vida y siempre en el primer año.

Para los recién nacidos que nazcan con EG de 29 a 31 Semanas + 6 días; un máximo de 5 dosis de inmunoprofilaxis es recomendada, si su edad cronológica es de 6 meses o menos, al inicio de la estación del VSR.

La SEN establece que para decidir la inmunoprofilaxis en el grupo de 32 semanas a 34 semanas + 6 días deben estar presentes: dos factores de riesgo mayor o un factor de riesgo mayor y dos menores.

En 2006 se publicó el estudio de cohortes FLIP II, realizado en 37 hospitales de España, con el fin de validar factores de riesgo identificados anteriormente en un estudio casos-control (FLIP I). En este nuevo estudio se evidenció que, de los neonatos que reingresaron por infección por VSR, 17.8% ingresaron a UCI y 7.4% ameritaron ventilación mecánica. Ninguno falleció. Por otra parte, se determinó que los factores de riesgo independientes para hospitalización por enfermedad respiratoria baja por VSR fueron: (6)

1. Edad cronológica menor o igual a 10 semanas al inicio de la estación o haber nacido o ser egresado en las primeras 10 semanas de la estación.
2. Asistir a guardería o tener un hermano en edad escolar.
3. Hábito tabáquico durante el embarazo.

De acuerdo a estos estudios la Sociedad Española de Neonatología, define como factores de riesgo mayores o significativos:

1. Edad cronológica menor o igual a 10 semanas al inicio de la estación o haber nacido en las primeras 10 semanas de la estación

2. Asistencia a guardería o tener un hermano en edad escolar

Por otra parte, se definen como factores de riesgo menores:

1. Tabaquismo materno durante la gestación
2. Sexo Masculino

La Academia Americana de Pediatría (AAP) en revisión del año 2009 y 2012 recomienda realizar inmunoprofilaxis con Palivizumab en este grupo de edad (32 semanas a 34 semanas + 6 días) en los pacientes nacidos 3 meses antes del inicio de la estación, que asistan a guardería o tengan al menos un hermano u otro niño menor de 5 años de edad que viva permanentemente en el mismo hogar. Debe recibir profilaxis solo antes de cumplir 3 meses de edad cronológica o haber cumplido un máximo de 3 dosis (lo que ocurra primero). (5,7)

Es importante destacar que la SEN señala que el lactante de riesgo debe ser inmunizado si tiene 10 o menos semanas edad cronológica al inicio de la estación de VSR, a diferencia de la AAP que establece que debe inmunizarse si es menor o igual a 12 semanas. Por otra parte, consideran que tener al menos un hermano menor de 14 años es un factor de riesgo, a diferencia de la AAP que considera de riesgo la presencia de hermanos de cinco años o menos.

Sin embargo, en el 2014, el Comité de Enfermedades Infecciosas y el Comité de guías de Bronquiolititis de la AAP publica la Actualización de sus Guías para la Profilaxis con Palivizumab para los lactantes y niños con riesgo incrementado de hospitalización por VSR, reemplazando las recomendaciones publicadas en el año 2012 en base de la evidencia disponible y opinión de expertos. En estas nuevas pautas recomiendan la profilaxis con Palivizumab sólo para Prematuros menores de 29 semanas y 0 días de gestación, con edad cronológica menor a 12 meses al inicio de la estación (8).

En los lactantes nacidos con 29 semanas o más de edad de gestación sin displasia broncopulmonar ni cardiopatía u otra condición de riesgo, no recomiendan la inmunoprofilaxis. Igualmente no se recomienda en mayores de 2 años de edad (8, 9,10).

En una publicación emanada del Ministerio de Salud de Argentina se define como población objetivo del programa de profilaxis con palivizumab, a los Prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional o con peso al nacimiento menor a 1500 gramos, hasta los 6 meses de edad cronológica al inicio de la temporada de administración del anticuerpo. Los niños pertenecientes a los grupos de riesgo (por edad gestacional, peso y edad cronológica) que nazcan en los meses de mayor circulación viral; deben recibir la primera dosis en la semana previa al alta y las siguientes, durante los meses de circulación del VSR y según el mes de nacimiento se le administraran un total de una a 4 dosis (11, 12).

Todos los prematuros que ingresen al cronograma de aplicación de palivizumab, deben cumplir todas las dosis correspondientes a la temporada de circulación viral, independientemente de la edad que presenten al finalizar la misma. Si se

encuentran internados durante el periodo de circulación viral, no se indicara inmunización pasiva, extremando otras medidas necesarias para evitar el contacto con el virus. (11, 12)

Chile, Uruguay, Colombia y México mantienen criterios similares a los antes descritos (12, 13, 14, 15, 16)

Cardiopatía Congénita: Con respecto a los pacientes con cardiopatía congénita, según la SEN, deben recibir inmunoprofilaxis todos los menores de 24 meses de edad que requieran tratamiento para insuficiencia cardíaca congestiva, con hipertensión pulmonar persistente moderada o severa, cardiopatía congénita cianógena y todo paciente que haya requerido circulación extracorpórea intraoperatoria, al encontrarse estable inmediatamente después a la cirugía. La AAP reserva la profilaxis a los pacientes cardiopatas, con iguales características a las señaladas, pero con 12 meses o menos de edad cronológica. Señalando que el seguimiento de infantes con cardiopatía congénita en el segundo año de vida, demuestra que estos pacientes no tienen incrementado el riesgo de infección por VSR (4,8).

Los pacientes con cardiopatías sin repercusión hemodinámica significativa, cardiopatía congénita resuelta quirúrgicamente que no requieran tratamiento para fallo cardíaco congestivo, paciente con cardiomiopatía que no requieran tratamiento para esta condición, no deben recibir inmunoprofilaxis, según la SEN y AAP (4,8).

La Sociedad Argentina de Pediatría, se adhiere a las recomendaciones actuales de SEN y AAP para pacientes cardiopatas, enfatizando que aquellos cardiopatas que resuelvan la situación de inestabilidad hemodinámica durante la temporada de circulación viral, interrumpirán el cronograma al estabilizarse (11,12).

Uruguay y Chile siguen iguales recomendaciones que la SEN y AAP para este grupo de pacientes (13,14).

Displasia Broncopulmonar: En pacientes con displasia broncopulmonar (DBP) la profilaxis con Palivizumab, durante la estación, puede ser considerada durante el primer año de vida. Reservando la profilaxis en el segundo año de vida, solo para aquellos pacientes con DBP que continúen requiriendo medicación de soporte, durante los 6 meses previos al inicio de la estación. Quienes no continúen requiriendo medicación de soporte, la profilaxis no es recomendada (8).

Para la SEN, los pacientes con DBP dependientes de tratamiento crónico, podría considerarse la inmunoprofilaxis en una segunda estación, siempre y cuando esta decisión sea tomada por el grupo de médicos multidisciplinario conformado por neonatólogo, intensivista pediatra, neumonólogo e infectólogo (4).

Condiciones Especiales: En los pacientes inmunocomprometidos, no se recomienda la inmunoprofilaxis rutinaria ya que no se han efectuado estudios aleatorios en este grupo. Sin embargo, en los pacientes con inmunodeficiencia avanzada o severa podrían beneficiarse. La AAP señala que podría considerarse en menores de 24 meses de edad, quienes están "profundamente inmunocomprometidos" durante la estación (8).

Así mismo, en pacientes con fibrosis quística (FQ) la inmunoprofilaxis rutinaria no es recomendada en la actualidad. Podría considerarse, si además de la FQ hay evidencia clínica de DBP y/o compromiso nutricional, durante el primer año de vida. Y continuarlo en el segundo año, si hay manifestaciones de enfermedad pulmonar severa y afectación del peso y talla por debajo del 10° percentil (8).

En pacientes con enfermedad neuro muscular y anomalías congénitas de la vía aérea superior menores de 12 meses de edad al inicio de la estación, podría colocarse la inmunoprofilaxis durante el primer año de vida (4,8).

III. EVALUACIÓN COSTO BENEFICIO DE LA PROFILAXIS CONTRA VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO.

A pesar de la efectividad demostrada, uno de los aspectos que ha limitado la profilaxis farmacológica contra la infección por Virus Sincicial Respiratorio (VSR) ha sido el elevado costo del uso de Palivizumab, anticuerpo monoclonal contra VSR. En vista de ello, se han realizado estudios farmacoeconómicos con la finalidad de medir la relación costo-efectividad del fármaco con diferentes resultados (19).

Lofland et al (2000) realizaron una evaluación en donde se evidencia que el aumento de costo-efectividad del Palivizumab comparado con la no profilaxis, es sensible a la incidencia de infección por VSR, al costo de la hospitalización por la infección y al costo de Palivizumab. Concluyen que la profilaxis será costo efectiva en escenarios de mayor costo de hospitalización y mayor incidencia de la enfermedad (20).

Hampp y colaboradores (2011) realizaron un análisis de árbol de decisiones en una población de lactantes del estado de Florida, durante la estación 2004-2005 de VSR; comparando varias combinaciones de indicaciones para profilaxis con Palivizumab y el costo de la misma. Reportaron que para los menores de 6 meses, la profilaxis fue más costosa que la hospitalización, en la población estudiada. Sin embargo, el costo-efectividad aumenta en niños de hasta 2 años con Enfermedad Pulmonar Crónica. Este modelo demostró ser sensible a la incidencia de infección por VSR. A mayor incidencia de infección mayor será la relación costo/efectiva (21).

Bentley y colaboradores (2013) realizaron un análisis de costo/efectividad de la profilaxis para VSR en el Reino Unido, en el cual demostraron la relación costo/efectividad más beneficiosa en la profilaxis de los niños nacidos antes de las 29 semanas de gestación y en lactantes con Enfermedad Pulmonar Crónica en donde la inversión por cada AVAC (Cada Año Ganado Ajustado A Calidad de Vida) en la prevención de la hospitalización por VSR, mantiene una relación de Costo/Efectividad satisfactoria. Igualmente, se consideraron razonables los costos de profilaxis contra la hospitalización por infección VSR en lactantes con enfermedad cardiaca congénita y en prematuros nacidos entre las 29 y 32 semanas. Sin embargo, en prematuros nacidos entre las 33 y 35 semanas de

edad gestacional el costo necesario para prevenir hospitalización por VSR por AVAC, lo convierte en una terapéutica costosa y por tal motivo debe ajustarse a factores de riesgo de ese grupo de infantes, correlacionados con la incidencia de hospitalización y costos de la misma. Este estudio también demostró que la probabilidad del Palivizumab de tener un adecuado costo/efectividad es mayor en los niños con DBP, en los prematuros nacidos antes de las 29 semanas de edad gestacional y en los niños con enfermedad cardiaca congénita. En los niños nacidos entre las 29 y 32 semanas se encontró una probabilidad de tener un adecuado costo/efectividad. Sin embargo, en el grupo de niños nacidos entre las 33 y 35 semanas, la probabilidad de tener un adecuado Costo/Efectividad fue muy bajo (22).

Banerji y colaboradores (2009) evaluaron la incidencia y costos de la hospitalización por VSR en niños admitidos en el Hospital Regional de Baffin, evidenciando que el NNT (Número Necesario de Tratar para evitar 1 caso hospitalizado) y el costo/efectividad era muy diferente entre las comunidades evaluadas. En comunidades de riesgo, como las rurales, y en grupos etario de menor edad, donde el riesgo de hospitalización y los costos de hospitalización por VSR son mayores, la profilaxis con palivizumab es una medida costo/efectiva (23).

Fariña y colaboradores (2002) evaluaron el costo/efectividad en un estudio basado en costos de profilaxis, prescripción de medicamentos y hospitalización, correlacionado con el descenso de la tasa de hospitalización por VSR, y demostraron un 55% de descenso de la tasa de hospitalización asociado a la profilaxis con Palivizumab, con un NNT de 7,9 y un costo promedio por admisión evitada de 15.358 \$ (24).

Lazaro y De Mercado y colaboradores (2006), evaluaron el costo-efectividad de Palivizumab para prevenir la infección grave por VRS en prematuros de edad gestacional de 32 a 35 semanas y dos o más factores de riesgo en España. En este estudio se consideró la presencia de sibilancias recurrentes como complicaciones para determinar el AVAC. Se calculó el costo del Palivizumab basado en precio por miligramo, ya que el sistema de inmunización se realiza por grupos de niños, con lo cual se disminuye el desperdicio de medicamento hasta un 5%. Basado en la reducción absoluta del riesgo de hospitalización observada en el estudio Impact, habría que tratar a 15,8 niños para evitar una hospitalización por VSR (si se utilizan los datos del metaanálisis de Simoes, el NNT es 12), en ninguno de los escenarios se supera una relación CEI de 30.000 1/AVAC, que es la cifra considerada como el umbral de eficiencia para las intervenciones sanitarias en Europa y en España (6,25).

Nuijten y colaboradores (2010) evaluaron el costo-efectividad para la prevención de enfermedad respiratoria severa por VSR en niños nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional en España. El modelo evaluó, además de los costos directos, los costos indirectos productos de las secuelas (sibilancias recurrentes y pérdida de productividad por la

muerte de un niño). Concluye que con la metodología de ampolla compartida y evaluando costos indirectos y de secuelas, además de los costos directos por hospitalización y tratamiento, es posible reconocer que la profilaxis con Palivizumab es una terapéutica costo-efectiva para niños nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional (26)

Coleta y colaboradores (2010) también evaluaron el impacto económico del uso de ampolla compartida para la profilaxis contra la infección por VSR. El resultado obtenido fue un 29,3% de ahorro comparado con la metodología de ampollas individualizadas para cada paciente. (27)

En conclusión, los estudios realizados sugieren que el impacto farmacoeconómico de la profilaxis contra la infección por VSR y prevención de hospitalización y secuelas de la misma, es más evidente en la población de niños nacidos antes de las 32 semanas, además de los niños con enfermedad pulmonar crónica y enfermedad cardíaca congénita, razón por la cual, en niños nacidos después de las 32 semanas, la decisión de profilaxis contra VSR debe ajustarse a factores de riesgo que tengan impacto en la relación Costo/Efectividad. (19)

Aunque la relación costo-efectiva fue considerada por el Comité de Enfermedades Infecciosas (COID) y la AAP, las guías de profilaxis establecidas para el 2014 se rigen en base a las limitaciones de los beneficios clínicos de la misma. Por otra parte, deben conocerse los datos epidemiológicos regionales para una adecuada evaluación de los riesgos y del impacto económico de los programas de profilaxis.

PROPUESTA DE PROTOCOLO DE INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB CONTRA VSR EN VENEZUELA.

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal, de eficacia probada, el cual disminuye la hospitalización debida a infecciones respiratorias bajas severas por VSR, en poblaciones de alto riesgo pero con un alto costo. (13)

En Venezuela la primera causa de consulta en la población infantil es la infección respiratoria aguda. Se reportan 35.194 episodios de Bronquiolitis para el año 2013 y 31.731 para el año 2014 (2). Aun cuando no existen datos estadísticos que reporten la necesidad de hospitalización, en opinión de los participantes en el presente consenso, un gran número de pacientes con bronquiolitis amerita ser ingresado, sobre todo del grupo de riesgo y asociado a un estado socioeconómico comprometido.

El comportamiento epidemiológico en la población venezolana del VSR, los factores de riesgo destacados, la prevalencia y distribución durante el año no ha sido determinada, sin embargo, por ser un país tropical, probablemente mantenga el comportamiento de otros países de climas similares, en donde existen periodos de lluvia y sequía variables. Así mismo, estudios de costo-efectividad de la profilaxis tampoco han sido publicados en nuestra localidad.

Por lo anteriormente expuesto, es necesario establecer un Consenso a nivel nacional, a fin de ser utilizado de manera

unificada, que disminuya la morbilidad por infección respiratoria aguda severa por VSR, a través de la administración de anticuerpos monoclonales específicos en la población de alto riesgo.

PROTOCOLO DE INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB:

Se definen 3 Grupos de Riesgo como población para la inmunoprofilaxis:

- *Prematuros
- *Pacientes con Displasia Broncopulmonar
- *Pacientes con cardiopatía congénita con compromiso hemodinámico.

PREMATUROS:

Altamente recomendable inmunizar:

- * Todo paciente de 29 semanas 0 días o menos de edad gestacional:

Debe recibir la primera dosis de palivizumab la semana previa al egreso hospitalario.

Se sugiere cumplir 1 dosis al mes por 5 meses consecutivos; idealmente en los primeros 5 meses. De no lograrse, puede iniciarse, dentro del primer año de vida.

No se recomienda su administración después de los 12 meses de edad cronológica.

- * Para los pacientes de 29 semanas a 31 semanas +6 días:

Se recomienda inmunizar a este grupo bajo criterios basados en factores de riesgo identificados por incrementar la posibilidad de presentar enfermedad respiratoria aguda severa por VSR con necesidad de hospitalización (14).

Se considerara la presencia de factores de riesgo:

1. Que asista a guardería o tenga un hermano u otro niño menor de 5 años conviviente en el hogar.
2. Tabaquismo materno durante la gestación.
3. Sexo masculino.
4. Ausencia de Lactancia materna o duración de la lactancia menor o igual a 2 meses.
5. Hacinamiento (mayor o igual a 4 personas en una misma habitación).

Sólo serán inmunizados aquellos pacientes que presenten 2 o más factores de riesgo y tenga 6 meses o menos de edad cronológica.

Se recomienda cumplir 3 dosis.

* En los pacientes de 32 semanas de edad de gestación o más no se recomienda la inmunoprofilaxis, sólo bajo el criterio de la prematuridad. (ver consideraciones para cardiopatas y con DBP).

CARDIOPATIAS CONGÉNITAS CON REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA.

Deberan recibir profilaxis los pacientes menores de 12 meses de edad con cardiopatía congénita que requieran trata-

miento para fallo cardíaco congestivo, con hipertensión pulmonar persistente moderada o severa, cardiopatía congénita cianógena, al igual que recomendamos la inmunización inmediatamente después de la cirugía a todo lactante cardiopata que haya requerido circulación extracorpórea, una vez lograda la estabilidad

El número de dosis recomendada es 1 mensual por 5 meses consecutivos, para un total de 5 dosis.

Los pacientes con cardiopatías sin repercusión hemodinámica significativa, cardiopatía congénita resuelta quirúrgicamente que no requieran tratamiento para fallo cardíaco congestivo, paciente con cardiomiopatía que no requieran tratamiento para esta condición NO deben recibir inmunoprofilaxis.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR:

Se recomienda profilaxis a todo paciente con diagnóstico de DBP que requiera medicación de soporte (oxígeno, diuréticos) hasta los 2 años de edad cronológica.

El número de dosis recomendada es 1 mensual por 5 meses consecutivos, para un total de 5 dosis.

OTRAS CONDICIONES ESPECIALES:

Podría recomendarse inmunoprofilaxis con palivizumab durante el primer año de vida en niños con:

- Anomalías pulmonares, enfermedades neuromusculares
- En pacientes con fibrosis quística con manifestaciones de enfermedad pulmonar crónica severa y compromiso de su estado nutricional. (Peso y Talla < percentil 10)

El número de dosis recomendada es 1 mensual por 5 meses consecutivos, para un total de 5 dosis, durante el primer año de vida.

En pacientes menores de 2 años con inmunosupresión severa: decidir la profilaxis previa discusión clínica por parte del equipo médico multidisciplinario tratante.

La inmunización con palivizumab consiste en la administración intramuscular de una dosis mensual de 15 mg/Kg por el tiempo recomendado según consideraciones de este consenso. Aquellos niños que se encuentren recibiendo profilaxis mensual y sean hospitalizados por infección por VSR, deberán interrumpir dicha profilaxis.

RECOMENDACIONES:

Lo ideal para cada país es el establecimiento de la inmunoprofilaxis ajustado al comportamiento epidemiológico del VSR en su población, sin embargo, en la actualidad no existen trabajos de prevalencia y comportamiento anual del VSR en Venezuela; por este motivo, el presente protocolo recomienda llevar a cabo la inmunoprofilaxis con palivizumab en los grupos de riesgo ya definidos, durante todo el año.

Se recomienda establecer programas de inmunoprofilaxis siguiendo los patrones estacionales de circulación del virus,

por lo cual se recomienda la vigilancia epidemiológica del mismo

Es necesario recordar las medidas generales que disminuyen la posibilidad de transmisión, tales como insistir en el lavado de manos, evitar hacinamiento, fomentar la vacunación contra el virus de la influenza de la embarazada y eventuales contactos del paciente de riesgo.

El grupo de revisión considera prioritario establecer los meses de mayor circulación del Virus Sincicial Respiratorio en Venezuela, para lo cual recomienda realizar estudios epidemiológicos destinados a tal fin, con el objeto de ajustar la profilaxis a la estacionalidad del virus.

Realizar estudios epidemiológicos en los distintos grupos de prematuros (menores de 29 semanas, 29 a 32 semanas y 32 semanas más 6 días a 34 semanas de edad de gestación), que permitan definir los factores de riesgo para enfermedad respiratoria severa por VSR en Venezuela, y establecer necesidad de inmunoprofilaxis, de acuerdo al beneficio clínico y relación costo efectiva de esta estrategia.

Realizar estudios de costos que comparen la eficacia de la profilaxis con Palivizumab como medida preventiva para infección respiratoria severa por VSR y los costos de hospitalización por esta causa en los grupos definidos de alto riesgo.

Se sugiere que el ente gestor de salud a nivel nacional, incorpore este fármaco como parte de la estrategia de prevención para infección severa por VSR, en los grupos de riesgo; con el objetivo de minimizar la hospitalización por esta causa y sus complicaciones crónicas; ajustándose a las guías sugeridas en la presente revisión, estableciéndose como protocolo de unificación de criterios.

Se recomienda además, que de establecerse un programa nacional de inmunoprofilaxis con Palivizumab que permita la inmunización de la población de riesgo, éste sea realizado siguiendo estrategias que obliguen al apego a los criterios de inmunización descritos en estas pautas, eviten oportunidades perdidas y minimicen la pérdida del producto. Igualmente, este programa debe ser monitoreado, siendo imperativa, la revisión periódica de sus alcances y su impacto.

ESTAS GUÍAS PARA LA PROFILAXIS CON PALIVIZUMAB SON MONITORIZADAS Y ESTÁN SUJETAS A POSIBLES CAMBIOS AJUSTÁNDOSE EN FUNCIÓN DE LAS ACTUALIZACIONES DE PUBLICACIONES INTERNACIONALES Y NACIONALES DE ESTUDIOS CLÍNICOS Y DE EVIDENCIA, ASÍ COMO A LA DETERMINACIÓN DE LA SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA NACIONAL DEL VSR.

Declaración de conflicto de intereses por los autores

Ninguno de los autores de este consenso expresa la existencia de posibles conflictos de intereses que deberían ser declaradas.

Declaración de conflicto de intereses por Abbott Laboratories

La logística de ambas "Reuniones de Expertos para Revisión de Factores de Riesgo para Infección por Virus Sincicial Respiratorio en Venezuela" para llevar a cabo este consenso presentados en esta publicación, fueron apoyados por un patrocinio con fines educativo de Abbott Laboratories, de forma desinteresada, sin estar sujeto a la prescripción de productos. La empresa no se hace responsable ni ha influenciado a los autores para el desarrollo del contenido de dicho manuscrito.

REFERENCIAS:

1. Ávila Adarme LV, Castellanos JE. Diagnóstico virológico de la infección por virus sincicial respiratorio. *Revista de Salud Bosque*. 2013;3 (1): 23-36.
2. Ministerio para el Poder Popular para la Salud de Venezuela.[Internet]. Anuarios de Morbilidad. MPPS. Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve>. [Consultado el 17/10/2013].
3. Frogel M, Stewart D, Hoopes M, Fernandes A, Mahadevia P, A. Systematic Review of Compliance with Palivizumab Administration for RSV Immunoprophylaxis. *J Manag Care Pharm*. 2010; 16 (1): 46-58.
4. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J. Prevención de la infección por virus respiratorio sincicial (VRS) Asociación Española de Pediatría 2008. [Internet] Disponible desde: www.aeped.es/protocolos [Consultado el 02/10/2013].
5. Committee on Infectious Diseases. Bocchini JA, Jr, Bernstein HH, Bradley JS, Brady MT, Byington CL, Fisher MC, et al. From the American Academy of Pediatrics: policy statements—modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009;124(6):1694–701.
6. Simoes E, Carbonell X, Fullarton J, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, Guzman and European RSV Risk Factor Study Group. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33–35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study *Respiratory Research*. 2008, 9:78. Disponible en: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-9-78> [Consultado el 25/09/2013].
7. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. In: PickeringLK, Baker,CJ, Kimberly DW, Long SS,eds. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics. 2012: 609-618 Disponible en: https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/RB12_interior.pdf [Consultado el 29/09/2013].
8. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated Guidance Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2014; 134(2):e620-3.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics*. 2003;112:1442-1446.
10. Krilov L. Respiratory syncytial virus disease: update on treatment and prevention Expert Rev. *Anti Infect. Ther*. 2011; 9(1): 27–32.
11. Comité de Estudios Feto neonatales (CEFEN). Actualización de las recomendaciones sobre el uso de palivizumab. *Arch Argent Pediatr*. 2007;105(1): 67-70.
12. Ministerio de Salud de Argentina. Anticuerpo monoclonal específico. Palivizumab. Lineamientos Técnicos 2014. Disponible desde: www.msal.gov.ar. [Consultado el 25/09/2013].
13. Martínez M JL. Palivizumab en la prevención de infección por virus respiratorio sincicial. *Rev chil pediatr*. 2002; 73(1): 9-14. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000100003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062002000100003>. [Consultado el 21/09/2013].
14. Aldao J, Lattof M, Hernández C, Cuna I. Virus respiratorio sincicial en neonatología. *Arch Pediatr Urug*. 2005;76, (3): 239-242.
15. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Colombia. Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Completa_Premat.pdf [Consultado el 11/10/2013].
16. Madrigal O, Ramirez L, Velazco J,Valenzuela A, Villegas R. Guía de Práctica Clínica Prevención de la Infección por Virus Sincicial Respiratorio en Población de Riesgo. Secretaría de Salud México. 2009 IMSS-387-10-ER Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gov.mx/interior/gpc.html> [Consultado el 2/10/2013].
17. Figueras A, Carbonell X. Utilidad del palivizumab en el recién nacido pretérmino Avances en terapéutica. *An Pediatr Contin*. 2008;6:288-291.
18. Lanari M, Vandini S, Arcuri S, Galletti S, Faldella G. The Use of Humanized Monoclonal Antibodies for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Immunology Research*. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013: 359683. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693113/pdf/CDI2013-359683.pdf> [Consultado el 28/09/2013].
19. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses *Health Technology Assessment* 2011; 15(5):iii-iv, 1-124.
20. Lofland JH, Touch SM, O'Connor JP, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE, Nash DB, Desai SA. Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Infants: A Cost-Effectiveness Analysis. *Clin Therapeutics*. 2000; 22(11):1357-69 .
21. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(6):498-505
22. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Büsch K. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Economics Review*. 2013; 3:18 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3735492/pdf/2191-1991-3-18.pdf>. [Consultado el 20/09/2013] .
23. Banerji A, Lanctot KL, Paes BA, Masoud ST, Tam DY, Macdonald WA, Roberts A. Comparison of the Cost of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Disease Versus Palivizumab Prophylaxis in Canadian Inuit Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;(28): 702–706.
24. Fariña D, Rodríguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, González H, Gilli C, Laffaire E. Respiratory syncytial virus

- prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21(4):287-291
25. Lázaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Doménech Martínez E, Echániz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood Woodf MA, Fitch Warner K. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincicial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr (Barc).* 2006;65(4):316-24
 26. Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Health Econ* 2010. 11:105–115
 27. Coletta E, Coppolino S, Federico F, Fulia F. *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:48 Disponible en: <http://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1824-7288-36-48>. [Consultado el 20/09/2013]