

Revista Pediátrica Elizalde

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

VOL 11 Nº 1 AÑO 2020
ISSN 1853-1563
www.apelizalde.org



- Abordaje paliativo en pacientes con enfermedades amenazantes o limitantes para la vida fallecidos durante el año 2017 en el Hospital de niños Pedro de Elizalde.
- Tratamiento farmacológico de COVID-19 en pediatría. Comité de Farmacovigilancia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde
- Consideraciones sobre Cuidados Paliativos en una población semi-rural y una población urbana de Argentina
- “Niveles y fenotipo de células T regulatorias en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico”
- Corea como manifestación inicial de Encefalitis Autoinmune Mediada por Anticuerpos Anti-NMDA, a propósito de un caso.
- Enfisema pulmonar intersticial post-neumonía en un lactante. Reporte de un caso.



Revista del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Vol 11 N° 1 Año 2020.

ISSN 1853-1563

Esta revista es propiedad de la
Asociación de Profesionales del Hospital General
de Niños Pedro de Elizalde
Montes de Oca 40
1270 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
asociacion.profesionales.hp@gmail.com
www.apelizalde.org

Editor

Raquel E. Wainsztein

Editores Asociados

Javier Indart de Arza
Victor Pawluk
Angel Bonina
Mónica Marenghi
Silvina Raiden

Secretaria

Andrea Mermolja

Diseño y Diagramación

Sandra Serbiano | Javier Tursi
sandraserbiano@gmail.com
javiertursi@gmail.com

Publicación semestral.

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

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

Asociación de Profesionales Hospital Pedro de Elizalde

PRESIDENTE

Victor Pawluk

VICEPRESIDENTE

Claudia Cavillon

SECRETARIA GENERAL

Silvina Raiden

TESORERO

Mariano Giorgetti

SECRETARIO CIENTÍFICO

Javier Potasznik

SECRETARIA DE PRENSA

Alejandra Lorenzano

SEC. RELACIONES INSTIT.

María Inés Urtenecche

SECRETARIA ACTAS

María José Chiolo

REVISOR CUENTAS 1

Marta Lavergne

REVISOR CUENTAS 2

Silvina Smith

VOCAL N° 1

Alicia Fioravanti

VOCAL N° 2

Valeria Aprea

VOCAL N° 3

Norma González

Autoridades del Hospital

DIRECTOR

Javier Indart de Arza

SUBDIRECTOR

Angel Bonina

SUBDIRECTOR ADMINS.

Jaquelin Dalila Rocovich

JEFE DTO. MEDICINA

Fernando Ferrero

JEFE DTO. CIRUGÍA

Antonio Martínez

JEFE DTO. CONS EXT

Mónica Marenghi

JEFE DTO. URGENCIAS

Gustavo Debaisi

JEFE DTO. D. Y TRAT

Daniel Navacchia

JEFE DTO. TÉCNICO

Raúl de la Barrera

SUBGERENCIA OPERATIVA ENFERMERÍA

Víctor Fueyo

JEFE DTO. RECURSOS HUMANOS

Andrés Buchel

ARTICULOS ORIGINALES

- Abordaje paliativo en pacientes con enfermedades amenazantes o limitantes para la vida fallecidos durante el año 2017 en el Hospital de niños Pedro de Elizalde.**
Alonso Iglesias MJ, Reyes LA, Gómez KV.....3
- Tratamiento farmacológico de COVID-19 en pediatría. Comité de Farmacovigilancia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde**
Ingratta A, Carro A, López C, Agrimbau Vazquez C, Zieba E, Vaccaro R, Fernández R, Sticotti S, Raiden S, Pigliapoco V, Juárez X.....7
- Consideraciones sobre Cuidados Paliativos en una población semi-rural y una población urbana de Argentina**
García J, Alonso J, Reyes L, Torres F, Gómez K.....13
- “Niveles y fenotipo de células T regulatorias en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico”**
Barrionuevo S, Gaddi E, Brusco I, Pringe A, Balbaryski J.....20

REPORTE DE CASOS

- Corea como manifestación inicial de Encefalitis Autoinmune Mediada por Anticuerpos Anti-NMDA, a propósito de un caso.**
Pujol Bartumeu MM, Sosa R.....30
- Enfisema pulmonar intersticial post-neumonía en un lactante. Reporte de un caso.**
González NE, Calleri BH, Masucci AE, Regueiro F, Giorgetti M, Pawluk VO.....34

Abordaje paliativo en pacientes con enfermedades amenazantes o limitantes para la vida fallecidos durante el año 2017 en el Hospital de niños Pedro de Elizalde.

Alonso Iglesias MJ¹, Reyes LA², Gómez KV³,

Resumen

La incidencia de enfermedades incurables y la discapacidad han ido aumentando en el mundo occidental en los últimos años. Los cuidados paliativos pediátricos (CPP) brindan herramientas para el abordaje de las diversas problemáticas que presentan estos niños y sus familias. La cantidad de niños que requiere CPP es considerable, la mayoría presenta enfermedades limitantes para la vida y no enfermedades oncológicas como se cree. Sólo un pequeño porcentaje tiene acceso a los mismos.

El objetivo de este trabajo es estimar cuántos de los pacientes fallecidos en el HGNPE en un año con criterios para CPP recibieron este tipo de atención. Realizamos un estudio transversal, seleccionando todas las historias clínicas de los pacientes fallecidos desde el 1/1/2017 hasta el 31/12/2017 en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Registramos edad, diagnóstico, causa y área en donde fallecieron, y si recibieron CPP. Se clasificaron según los cuatro grupos de intervención de Together for Short Lives.

En ese período hubo 70 niños fallecidos, 57 pertenecían a alguno de los 4 grupos de intervención. Solo 19 de ellos recibieron CPP, representando el 33.3% (IC95% 22,4-46,3).

Palabras clave: cuidados paliativos pediátricos, interconsulta, fin de vida, enfermedades limitantes, enfermedades amenazantes.

Abstract

The incidence of incurable diseases and disability has been increasing in the western world in recent years. Pediatric palliative care (PPC) provides tools for addressing the different problems presented by these children and their families.

The number of children requiring PPC is considerable, most have life-limiting diseases and not oncological diseases as believed. Only a small percentage has access to them.

The objective of this work is to estimate how many of the patients who died in HGNPE in a year with criteria for PPC received this type of care. We carried out a cross-sectional study, selecting all the medical records of deceased patients from 1/1/2017 to 12/31/2017 at the Juan Pedro de Elizalde Children's General Hospital. We recorded age, diagnosis, cause and area where they died, and if they received PPC. They were classified according to the four Together for Short Lives intervention groups.

During this period, there were 70 children who died, 57 belonging to one of the 4 intervention groups. Only 19 of them received CPP, representing 33.3% (95% CI 22.4-46.3).

Keywords: pediatric palliative care, interconsultation, end of life, life-limiting disease, life-threatening disease

Introducción

La OMS define cuidados paliativos pediátricos (CPP) como el cuidado activo total del cuerpo, mente y espíritu de los niños con enfermedades que ponen en peligro su vida o limitan su existencia y el apoyo a su familia ¹. Estas enfermedades pueden dividirse en 4 grupos según sus características ²:

Grupo 1: Enfermedades que amenazan la vida. Tienen un tratamiento curativo posible que puede fallar. Ejemplos: enfermedades oncohematológicas, cardiopatías complejas

Grupo 2: Condiciones que limitan la vida. La muerte es prematura e inevitable, pero con tra-

¹ Jefa de Residentes Cuidados Paliativos Pediátricos Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

² Licenciada en trabajo social, especialista en cuidados paliativos

³ Coordinadora del Equipo de Cuidados paliativos del Hospital Pedro de Elizalde.

Dirección Postal: María Jimena Alonso Iglesias. Grupo de Trabajo de Cuidados Paliativos, Hospital de Niños Juan Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA. E-mail: mjimenaalonso@gmail.com

Trabajo recibido el 6 junio 2020 y aprobado el 2 julio 2020

tamiento intensivo es posible prolongar la vida con una participación normal durante largos períodos. Ejemplos: fibrosis quística, inmunodeficiencias severas, EPOC, epidermólisis bullosa

Grupo 3: Condiciones progresivas sin opción curativa, el tratamiento es exclusivamente paliativo desde el inicio. Ejemplos: mucopolisacaridosis, enfermedades neuromusculares, enfermedades metabólicas, trisomía 13 o 18.

Grupo 4: Condiciones irreversibles, pero no progresivas que causan vulnerabilidad extrema. Ejemplos: prematuridad extrema, secuela neurológica de enfermedades infecciosas, injuria hipóxico-isquémica, malformaciones del SNC. El reconocimiento del valor de los CPP como parte esencial de todos los sistemas sanitarios es creciente y unánime. Pese a ello, se hallan en estado embrionario en la mayoría de los países del mundo. Numerosos estudios confirman que el manejo de síntomas al final de la vida en niños es todavía inadecuado^{3,4} y que los tratamientos proporcionados distan, salvo excepciones, de ser efectivos.^{5,6}

Todo paciente tiene derecho a recibir CPP de calidad, adecuado para su edad y cultura, como lo define la OMS⁽¹⁾. A pesar de que existe una larga trayectoria de CPP en Argentina desde el año 1985, de que a partir de 1992 comenzaron a gestarse los primeros equipos especializados en los centros de referencia de atención pediátrica y de que en 1998 se crea en la Sociedad Argentina de Pediatría, el Grupo de Trabajo de CPP, aun son muchos los niños y adolescentes que no acceden a la atención paliativa⁷

El Hospital General de Niños P. de Elizalde (HGNPE) es un centro de alta complejidad donde se atienden niños con patologías crónicas y complejas y cuenta con un grupo de trabajo de cuidados paliativos pediátricos. Con esta investigación buscamos vislumbrar si la cobertura del mismo es adecuada, es decir, si la mayoría de los niños con enfermedades amenazantes o limitantes para la vida reciben un cuidado paliativo. Para ello fueron considerados únicamente los pacientes fallecidos durante el año 2017, siendo conscientes de que el número de pacientes con estas necesidades es aún mayor. Este trabajo pretende conocer si los pacientes que requieren atención paliativa la reciben.

Objetivo

Estimar cuántos de los pacientes fallecidos en el HGNPE en un año con criterios para CPP recibieron este tipo de atención.

Material y métodos

Diseño.

Estudio observacional retrospectivo de corte transversal

Poblacion y muestra

Criterios de inclusión:

Historias clínicas de niños fallecidos en el HGNPE entre 1/1/2017 al 31/12/2017 con criterios de inclusión para recibir CPP. Se definen criterios (2):

- Niños con enfermedades amenazantes para la vida.
- Niños con enfermedades crónicas para la que existe un tratamiento para prolongar la vida, pero se espera una muerte prematura.
- Niños con enfermedades progresivas.
- Niños con enfermedades no progresivas con riesgo aumentado de presentar complicaciones y muerte prematura.

Criterios de exclusión:

Historias clínicas incompletas.

Tamaño muestra

Para el presente trabajo se utilizaron todas las historias clínicas que cumplieran con los criterios de inclusión (57 pacientes). Este tamaño de muestra es suficiente para estimar una prevalencia de pacientes que hayan recibido CPP del 50% con una precisión del 5% y con un Intervalo de Confianza del 95% (IC95). StatCalc EpiInfo 7.1 CDC

Variables

Variables en estudio:

- *Edad:* tomada en edad decimal al momento del fallecimiento (variable continua)
- *Diagnóstico:* considerando el diagnóstico principal del paciente que lo incluye en una categoría para recibir CPP (variable categórica)
- *Grupos de intervención de cuidados paliativos:* según clasificación de Together for short lives (2) (variable categórica)
- *Haber recibido CPP:* si / no (variable categórica)
- *Lugar de fallecimiento:* sala de internación; neonatología; unidad de cuidados intensivos, unidad coronaria

Análisis de datos

Se consideró que el paciente recibió CPP se si constaba en alguna parte de la historia clínica la interconsulta con el servicio de CPP del HGNPE, independientemente del momento y tipo de intervención de equipo.

Se realizó la descripción de las variables analizadas usando números absolutos para las variables categóricas, y promedio y desvío estándar

para las variables continuas. La proporción de pacientes que recibieron CPP se estimó sobre el total de los pacientes con criterios para recibir este tipo de cuidados y expresado con su Intervalo de Confianza del 95% (IC95%).

Consideraciones éticas

El estudio se guía por lo que marcan las buenas prácticas clínicas de investigación en humanos. Se mantuvo el anonimato de todos y cada uno de los participantes. Estos solo serán identificados por enfermedad, no existiendo ningún otro dato de tipo filiatorio.

Se contó con la aprobación del Comité de Ética del HGNPE, se respetó el anonimato de los pacientes.

Resultados

Se obtuvieron las 70 historias clínicas de todos los niños fallecidos durante el año 2017 en el HGNPE, de las cuales 57 cumplían con criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Del total de 57 pacientes analizados observamos que la edad decimal promedio al momento de fallecer fue 5.63 años.

Solo 19 de 57 pacientes con indicación de CPP recibieron este tipo de atención (33,3% IC95% 22,4-46,3). El grupo con mayor número de pacientes pasibles de recibir CPP fue el 1 y el menor número se observó en el grupo 4. (tabla 1) Los diagnósticos de estos pacientes y los gru-

pos de intervención al que pertenecen según Together for Short Lives se muestran en la tabla 2. Sobre el lugar de fallecimiento de cada uno de los pacientes, 5 fue en sala de internación; 2 en neonatología, 9 en UTI y 3 en UCO.

Discusión

En nuestro trabajo cerca del 30% de los pacientes con indicación de CPP recibieron en algún momento de su internación o enfermedad este tipo de cuidados. La mayor parte de los pacientes pertenecieron al grupo 1, asimismo, este grupo fue el que mayor proporción de CPP recibió.

Existe una preocupación creciente sobre la proporción de pacientes que no reciben CPP.⁷

Las explicaciones posibles podrían ser, por un lado el aumento de pacientes con enfermedades limitantes para la vida que gracias a nuevas terapéuticas tienen una mayor sobrevida, y por otro lado la creencia de que los cuidados paliativos son sólo para pacientes con enfermedades oncológicas, cuando éstos suponen alrededor del 20% de los niños que se beneficiaron de dicha atención.

No encontramos estudios similares publicados en los últimos 5 años en nuestro país en revistas indexadas, para poder comparar nuestros resultados con los de otros centros de referencia, pero sí estudios internacionales. Un estudio retrospectivo realizado en un hospital de Murcia, España⁸, durante los años 2014-2017, describe

Tabla 1: Clasificación de los pacientes que recibieron CPP, según Grupo de intervención (2)

| | Pacientes que recibieron CPP | Total de pacientes | Porcentaje |
|----------------|------------------------------|--------------------|------------|
| Grupo 1 | 14 | 32 | 43,75% |
| Grupo 2 | 2 | 7 | 28,57% |
| Grupo 3 | 1 | 4 | 25% |
| Grupo 4 | 2 | 14 | 14,28% |

Tabla 2. Grupos de intervención y diagnósticos principales

| Grupos | Enfermedades | Cantidad de pacientes |
|----------------|------------------------------------|-----------------------|
| Grupo 1 | Cardiopatías complejas | 4 |
| | LMA | 3 |
| | LLA | 3 |
| | Sarcomas | 2 |
| | Neuroblastoma Neurofibromatosis | 1 1 |
| Grupo 2 | EPOC | 1 |
| | Aplasia Medular | 1 |
| Grupo 3 | Lipofuscinosis | 1 |
| Grupo 4 | ECNE | 2 |
| Total | | 19 |

que el 32% de los pacientes con enfermedades crónicas y complejas han sido atendidos en el final de la vida por un equipo de CPP multidisciplinar. Esto coincide con nuestros resultados, sin embargo, en dicho estudio, los pacientes fallecidos por enfermedades neurológicas supera a los fallecidos por enfermedades onco-hematológicas (55.6% vs 44.4%).

En nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes presentaban patología oncológica. Le siguen en frecuencia las cardiopatías congénitas. Estos resultados coinciden con un estudio retrospectivo de Corea⁹, en donde analizan las causas de muerte en niños durante 10 años (2005-2014). La primera causa de muerte fueron las enfermedades onco-hematológicas, seguidas por las cardiovasculares. Esto se desprende de que los datos se analizan a partir de niños fallecidos, siendo la enfermedad maligna la primera causa de muerte en la infancia, lo que no significa que la mayoría de los niños con necesidades paliativas pertenezcan a este grupo. Otro estudio sobre niños fallecidos en un hospital de tercer nivel en Philadelphia¹⁰, mostró que el 32,3 % del total de niños fallecidos habían recibido cuidados paliativos. Este porcentaje es similar al que obtuvimos en nuestro trabajo (33%), con la diferencia de que nuestros resultados eran exclusivamente sobre niños con alguna necesidad paliativa. Sobre el total de niños fallecidos el porcentaje sería mucho menor.

Al igual que en nuestros resultados, la mayoría de esos niños presentaban patología onco-hematológica. Esto nos confronta con la realidad de que aún hoy, y con los años de trayectoria de los CPP, éstos siguen vinculados mayormente al modelo cáncer. Otro punto de análisis es el lugar de fallecimiento de los pacientes. La mayoría de ellos lo hicieron en unidades de cuidados intensivos, sean terapia intensiva pediátrica, neonatal o terapia cardiovascular. Por el tipo de análisis realizado, no podemos saber en qué momento de la enfermedad se encontraban, ni si la intervención del equipo de CPP acompañó el proceso o no, planteando el interrogante para posibles investigaciones futuras.

Conclusión

Si bien consideramos que el nivel de cobertura del equipo de cuidados paliativos en nuestro hospital es bajo (33%) teniendo en cuenta que es un centro de referencia que cuenta con un equipo de cuidados paliativos propio, los datos que obtuvimos de estudios similares en otros países demuestran que esto es una realidad que excede nuestras fronteras.

Esto, lejos de conformarnos, debe impulsarnos a expandir el alcance de los cuidados paliativos para que más niños, niñas y adolescentes y sus familias puedan acceder a este tipo de cuidado.

Agradecimientos: María L. Yazde Puleio

Bibliografía

1. Astudillo W, Astigarraga I, Salinas A, et al. Medicina Paliativa en niños y adolescentes. Paliativos sin fronteras, San Sebastián, 2015, pág.34
2. Togetherforshortlives.org.uk [Internet] .Bristol: Together for Short Lives, [actualizado en 2020, citado en marzo 2020]
3. Moore D, Sheetz J. Pediatric palliative care consultation. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(4):735-747.
4. Bogetz JF, Ullrich CK, Berry JG. Pediatric hospital care for children with life-threatening illness and the role of palliative care. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(4):719-733.
5. Johnson LM, Snaman JM, Cupit MC, Baker JN. End-of-life care for hospitalized children. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(4):835-854.
6. Goldman A, Hain R, Liben S: Oxford Textbook of Palliative Care for Children. En: History and epidemiology. Oxford, Reino Unido, 2012.
7. Kiman, R. Cuidados paliativos pediátricos: Perspectiva internacional. Boletín del Consejo Académico de Ética en Medicina, Argentina, 2015. Disponible en: <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/bcaeem/article/view/6066/5496>. Fecha de acceso: 06 mar. 2020.
8. Plaza Fornieles M. Eficacia del Equipo de Cuidados Paliativos Pediátricos de Murcia según la experiencia de los padres. *An Pediatr (Barc).* 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.07.001>
9. Min Sun Kim, Nam Gu Lim, Hyun Joo Kim , Chohee Kim Jin Yong Lee. Pediatric Deaths Attributed to Complex Chronic Conditions over 10 Years in Korea: Evidence for the Need to Provide Pediatric Palliative Care. *JKMS [Internet].* 2018 [citado marzo 2020];33(1).

Tratamiento farmacológico de Covid-19 en pediatría. Comité de Farmacovigilancia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Ingratta A¹, Carro A², López C³, Agrimbau Vazquez C⁴, Zieba E¹, Vaccaro R⁵, Fernández R⁵, Sticotti S⁶, Raiden S⁷, Pigliapoco V⁵, Juárez X⁸

Resumen

Introducción: El grupo que conforma el Comité de Farmacovigilancia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde realizó una revisión de la literatura publicada acerca de los tratamientos farmacológicos disponibles para la infección por SARS-CoV-2 en pediatría, con el propósito de informar acerca de sus mecanismos de acción, dosis, efectos adversos, interacciones medicamentosas y presentación en el mercado argentino.

Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda en bases de datos bibliográficas y en Agencias Nacionales e Internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos. Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés y/o español, con acceso al texto completo, publicados hasta junio de 2020.

Resultados: No existe evidencia actual que permita recomendar un tratamiento farmacológico determinado en la población pediátrica con infección por SARS-CoV-2, de acuerdo con las diferentes fuentes bibliográficas consultadas.

Conclusión: Las medidas de soporte oportuno y el tratamiento de las complicaciones, son las intervenciones con mayor impacto beneficioso en la morbimortalidad de pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2.

Palabras Claves: SARS-CoV-2, COVID-19, tratamiento, interacciones medicamentosas, pediatría

Abstract

Introduction: The Pharmacovigilance Committee from the Pedro de Elizalde Hospital review the published literature regarding the relevant data of pharmacological treatments for SARS-CoV-2 with the purpose of making it available to the commu-

nity. We will present a brief description of available drugs in Argentina, mechanism of action, dose, adverse effects and interactions.

Methods: For this report, a search was made in bibliographic databases, national and international food and drug regulatory agencies. Full texts in english and spanish published until June 2020 were used as inclusion criteria.

Results: There is no current evidence to recommend a specific pharmacological treatment in the pediatric population with SARS-Cov-2 infection, according to the different bibliographic source consulted.

Conclusion: Timely support measures and treatment of complications are the interventions with the greatest beneficial impact on the morbidity and mortality of pediatric patients with COVID-19.

Key Words: SARS-Cov-2, COVID-19, treatment, drug interactions, pediatrics

Introducción

El conocimiento actual indica que los niños con enfermedad por SARS-CoV-2 presentan mejor pronóstico que los adultos, siendo pocos los casos graves reportados.

Aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha, no hay por el momento evidencia que permita recomendar un tratamiento específico para SARS-CoV-2, en pacientes pediátricos. Las publicaciones actuales sugieren que de ser necesario una terapéutica determinada, la misma se deberá realizar en el contexto de un ensayo clínico¹.

El tratamiento de las complicaciones y las medidas de soporte oportuno, son las intervenciones con mayor impacto beneficioso en la morbimortalidad de personas con COVID-19¹.

¹ Servicio de Salud Mental, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

² Unidad de Toxicología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

³ Jefa de Enfermería CEM 6, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

⁴ Unidad de Dermatología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

⁵ División Farmacia, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

⁶ Servicio de Neonatología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

⁷ Servicio de Clínica Médica CEM 1, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

⁸ División Infectología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Dirección postal: Alejandra Carro. Unidad de Toxicología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA E-mail: farmacovigilanciaelizalde@gmail.com

Trabajo recibido el 18 junio 2020 y aprobado el 2 julio 2020

Tratamiento farmacológico antitérmico

Se recomienda como primera alternativa el paracetamol. No está contraindicado el ibuprofeno, ya que no hay datos que afirmen un agravamiento de la infección con su uso. Los pacientes en tratamiento crónico con ibuprofeno no deben interrumpirlo².

Opciones de tratamiento farmacológico de COVID-19 en pediatría

• Lopinavir-ritonavir (LPV/r)

Es un inhibidor de proteasa indicado para el tratamiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en los adultos y en la población pediátrica, desde los 14 días vida. Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto en pacientes adultos hospitalizados con infección confirmada por el SARS-CoV-2 y enfermedad respiratoria, no evidenciaron un efecto beneficioso del tratamiento con LPV/r por encima del tratamiento estándar, por lo que su eficacia es cuestionada actualmente, al menos cuando es empleado en forma tardía (en este estudio se incorporó la medicación antiviral al día 13 del inicio de los síntomas)¹. Se debe valorar su uso precoz en las primeras 72 horas de la infección^{3,4}.

Existen otros ensayos clínicos en marcha en los que se comparan diversas alternativas, de las que LPV/r forma parte, pero todavía sin resultados publicados.

Dosis pediátrica (vía oral):

- Pacientes desde los 14 días a 6 meses:
 - a) 16/4 mg/kg/dosis (0,2 ml/kg) ó 300/75 mg/m²/dosis (3,75 ml/m²), 2 veces/día, 7 días (máximo 14 días)
- Pacientes desde los 6 meses a 18 años:
 - a) 7 a 15 kg: 12/3 mg/kg/dosis, 2 veces/día
 - b) 15 a 40 kg: 10/2.5 mg/kg/dosis, 2 veces/día
 - c) > 40 kg: 400/100 mg, 2 veces/día
- No administrar LPV/r en niños menores de 14 días por el riesgo de toxicidad

Dosis adultos (vía oral):

- LPV/r comprimidos: 400/100 mg, 2 veces/día
- LPV/r solución oral: 400/100 mg (5 ml), 2 veces/día

Presentaciones disponibles en el mercado:

- Kaletra 200/50 mg, comprimidos
- Kaletra 100/25 mg, comprimidos
- Kaletra 80/20 mg, solución oral

En el Hospital están disponibles sólo para pacientes HIV+ por el plan Nacional de VIH/SIDA (ver Anexo I: Requisitos para dispensar fármacos).

Advertencias:

- Los comprimidos de LPV/r se deben deglutir enteros, sin masticar y con alimentos
- La solución oral contiene 42.4% de alcohol y 15.5% de propilenglicol, como excipientes. Dado su contenido de alcohol, se recomienda utilizar sondas de alimentación de silicona o polivinilo, en lugar de sondas de poliuretano. Se requiere precaución por la posible toxicidad con propilenglicol

Reacciones adversas:

Se han notificado casos graves de toxicidad hepática, pancreatitis, alteraciones en la conducción cardíaca (prolongación del intervalo PR y QT), dislipemias con elevación de triglicéridos y colesterol, diarrea, erupciones cutáneas, cefalea, aumento de la tensión arterial y discrasias sanguíneas.

Recomendación:

- Monitorear la función hepática, el nivel de colesterol y triglicéridos, al inicio y durante el tratamiento
- Extremar la precaución y evitar la administración junto con fármacos potencialmente arritmógenos. Efectuar ECG basal y de control

• Hidroxicloroquina (HC) y/o Cloroquina (CL) con o sin Azitromicina

La HC y la CL son medicamentos utilizados para el tratamiento de la malaria y de ciertas enfermedades autoinmunes. Actúan interfiriendo con la glicosilación de la Enzima Convertidora de Angiotensina II, receptor del SARS-CoV-2, bloqueando la fusión del virus con la célula del huésped^{5,6}. Se han publicado varios informes de casos con prolongación del intervalo QT por HC o CL, ya sea administradas como monodrogas⁷⁻⁹ o en asociación con la Azitromicina¹⁰⁻¹².

Los resultados recientes de un ensayo clínico aleatorizado en pacientes hospitalizados con COVID-19, demostraron que la HC no evidenció ningún beneficio en la incidencia de mortalidad o en el tiempo de recuperación de la enfermedad. Otros datos señalan que los regímenes de dosificación sugeridos para la CL e HC resultan poco eficaces para eliminar o inhibir el virus SARS-CoV-2, por lo que la evidencia científica disponible desaconseja su empleo en la actualidad¹³.

Por otra parte, el 15 de junio de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), revocó la Autorización de Uso de Emergencia emitida el 28 de marzo de 2020, que permitía el uso de la HC y la CL para tratar pacientes hospitalizados con COVID-19. La FDA determinó que, por los datos científicos actualmente

disponibles, los beneficios de ambas drogas ya no superan los riesgos conocidos y potenciales para el uso autorizado, por lo tanto no serían efectivas en la terapéutica de esta enfermedad.¹⁴

• **Tocilizumab**

El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la Interleucina 6 (IL-6). Su uso ha sido planteado en pacientes graves que presentan una marcada liberación de citoquinas proinflamatorias (tormenta de citoquinas) entre las que se encuentra la IL-6. Estas citoquinas actúan acelerando la progresión y severidad de la enfermedad. Se utiliza en pacientes con niveles de IL-6 y/o dímero D elevados (> 35 ng/ml y > 400 ng/ml, respectivamente) o en progresivo aumento¹⁴. La administración de Tocilizumab requiere la determinación de IL-6, previamente y 24 horas después de la última dosis.

Presentaciones disponibles en Argentina

- Tocilizumab, frasco ampolla de 80 mg
 - Tocilizumab, frasco ampolla de 200 mg
 - Tocilizumab, frasco ampolla de 400 mg
- Cada frasco ampolla contiene 20mg/ml de Tocilizumab ACTEMRA® (Roche)

Advertencias

Se deberán realizar controles de la función hepática, de los niveles de colesterol y vigilar, además, el recuento de plaquetas y neutrófilos durante y después del tratamiento. Se recomienda no administrar vacunas a gérmenes vivos u otros tratamientos biológicos. Se indica, también, no utilizar en caso de sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2 o en infecciones cutáneas en curso.

Reacciones adversas

Cefalea, hipertensión arterial, mareos, infecciones respiratorias, elevación de las transaminasas, aumento del colesterol y prurito. Ha sido también notificado un mayor riesgo de infecciones graves bacterianas, virales y/o fúngicas.

• **Remdesivir (RED)**

RED actúa interfiriendo la acción de la RNA polimerasa viral, induciendo una reducción de la producción de RNA16 por el virus. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos autorizó su uso de emergencia en la infección grave por COVID-19 ya que, en un ensayo clínico, se demostró un menor tiempo de recuperación en algunos pacientes tratados con RED.

Diversas sociedades científicas sugieren que es el agente de elección para pacientes pediátricos con

infección grave. La vía de administración es la infusión endovenosa.

Los efectos secundarios de RED incluyen niveles elevados de enzimas hepáticas, hipotensión relacionada con la infusión, náuseas, vómitos, sudoración y escalofríos¹⁵⁻¹⁷.

Hasta el momento RED no se encuentra disponible en Argentina.

Otros tratamientos

- Gammaglobulina inespecífica intravenosa: ha sido indicada en casos graves, aunque sin evidencia clara de su utilidad, en dosis de 1gr/kg/día, durante 2 días ó 400 mg/kg/día, durante 5 días¹⁸
- Interferón α/β : los interferones son citoquinas que inducen la síntesis de proteínas antivirales en la célula hospedadora, inhibiendo la replicación vírica. Existe poca evidencia del uso de estas citoquinas en la infección por COVID-19. Algunos protocolos de tratamiento promueven el uso de interferón β 1b subcutáneo y de interferón α 2b inhalado¹⁹.
- Plasma de convalecientes: consiste en la infusión de plasma de pacientes recuperados. El plasma contiene anticuerpos específicos para SARS-CoV-2 y factores plasmáticos que contribuirían a la mejoría del enfermo, como los factores de la coagulación. La falta de ensayos clínicos plantea dudas de su uso en el tratamiento de la infección por COVID-19²⁰.

NOTA: Se recuerda notificar todas las sospechas de reacciones adversas y/o eventos relacionados a medicamentos, al Comité de Farmacovigilancia del Hospital. Para ello, deberán comunicarse directamente a los internos: 3040, 4024, 6217 y/o al mail: farmacovigilanciaelizalde@gmail.com. (ver Anexo II: ficha ANMAT de Eventos Adversos).

Interacciones Medicamentosas²⁰⁻²⁷

Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Se recomienda administrar LPV/r con precaución en la asociación con:

- Hidroxicloroquina:** LPV/r aumenta la concentración de hidroxicloroquina con mayor riesgo de prolongación del intervalo QT
- Budesonide/fluticasona:** LPV/r eleva los niveles de budesonide y fluticasona. Está contraindicada su coadministración
- Corticoides:** LPV/r incrementa la concentración de corticoides provocando síndrome de Cushing y supresión adrenal
- B-bloqueantes:** LPV/r aumenta su concentración

e) **Antirretrovirales:** LPV/r disminuye la concentración de abacavir y/o de zidovudina. Efavirenz, nevirapina, amprenavir o nelfinavir disminuyen los niveles séricos del LPV/r

f) **Anticoagulantes orales:** está contraindicada la administración de clopidogrel con LPV/r dado que los antivirales disminuyen el nivel de clopidogrel. También LPV/r reduce los niveles de Warfarina. Está contraindicada, además, la asociación de LPV/r con apixabán y rivaroxabán ya que aumenta la concentración plasmática de estos anticoagulantes

g) **Benzodiacepinas:** diazepam y alprazolam aumentan su concentración con LPV/r. Hay Incremento de la concentración de midazolam administrado por vía oral o parenteral

h) **Antiepilépticos:** LPV/r produce disminución de los niveles de fenobarbital y/o fenitoína. La asociación de los antivirales con carbamazepina induce el aumento de la misma y la disminución de LPV/r. Disminuye, además, la concentración de lamotrigina. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de los antiepilépticos para control de la eficacia anticonvulsivante y vigilar posibles signos de toxicidad

i) **Antidepressivos:** LPV/r aumenta la concentración de trazodona

j) **Antipsicóticos:** LPV/r aumenta el nivel de quetiapina, con prolongación del intervalo QT

k) **Estatinas:** LPV/r aumenta el nivel de atorvastatina, con riesgo de miopatía y rhabdomiólisis

l) **Antifúngicos:** LPV/r aumenta la concentración de ketoconazol o itraconazol. Puede reducir la eficacia de voriconazol, con aumento de los niveles de LPV/r

m) **Antibióticos:** la claritromicina aumenta las concentraciones séricas de ambos fármacos, cuando son administrados en forma conjunta. La claritromicina, además, junto con la azitromicina, clindamicina y levofloxacina inducen prolongación del intervalo QT. La rifampicina disminuye la concentración de LPV/r. LPV/r aumenta los niveles de ácido fusídico

a) **Inmunosupresores:** LPV/r puede alterar las concentraciones de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus. Se recomienda monitorizar sus niveles y la vigilancia estrecha de la eficacia/toxicidad de los inmunosupresores

n) **Analgésicos:** LPV/r aumenta los niveles de fentanilo

o) **Antiarrítmicos:** LPV/r incrementa la concentración sérica de amiodarona, flecainida, lidocaína, quinidina y digoxina

p) **Gastroquinéticos:** LPV/r aumenta la concentración plasmática de la domperidona, con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT

r) **Antieméticos:** LPV/r eleva los niveles de ondansetrón, con aumento del intervalo QT

s) **Antineoplásicos:** LPV/r incrementa las concentraciones de vincristina, vinblastina, irinotecan y docetaxel

t) **Morfina/Metadona:** LPV/r produce descenso en la concentración de morfina y metadona. Se aconseja vigilar signos y síntomas de abstinencia

u) **Anticonceptivos orales:** la administración con LPV/r disminuye las concentraciones séricas de los mismos

Tocilizumab

Se deben vigilar los pacientes que toman medicamentos que se metabolizan mediante el CYP450, isoforma CYP3A4 o CYP2C9, como la metilprednisolona, dexametasona, atorvastatina, antagonistas de los canales de calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, fenitoína, ciclosporina o benzodiacepinas, ya que puede ser necesario un aumento de la dosis ^(18, 19).

Remdesivir

Hasta el presente no se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica del remdesivir con otros medicamentos utilizados en la infección por COVID-19 ¹⁵.

Conclusión

No existe evidencia actual que permita recomendar un tratamiento farmacológico determinado en la población pediátrica con infección por SARS-CoV-2, de acuerdo con las diferentes fuentes bibliográficas consultadas. Las medidas de soporte oportuno y el tratamiento de las complicaciones, son las intervenciones con mayor impacto beneficioso en la morbilidad de pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2.

Bibliografía

1. Chiotos K, Hayes M. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2, *J Ped Inf Dis Soc*; 2020. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa045>.
2. NHS Declaración. <https://www.nhs.uk/medicines/paracetamol>.
3. Bhirmraj A et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Versión 1.0.1. <https://www.practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
4. Cao B et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19, *NEJM*; 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282.
5. Jaime G Deville et al. Coronavirus disease in children (COVID-19): considerations in children, Up to date; 2020. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-considerations-in-children>.
6. Muthiah Vaduganathan et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19, *NEJM.org*; 2020. doi.org/10.1002/ppul.24718.
7. Chen CY et al. Uso crónico de hidroxiclороquina asociado a prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular refractaria, *Clin Toxicol (Phila)*; 2006, 44(2): 173-5.
8. Morgan ND et al. Suspected Hydroxychloroquine-Associated QT-interval Prolongation in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus, *J Clin Rheumatol*; 2013. doi:10.1097/RHU.0b013e31829d5e50.
9. Cortegiani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *J Crit Care*; 2019. doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
10. Philippe Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, *Inter J Antim Agents*; 2020. doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
11. Molina JM et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection, *Médecine et Maladies Infectieuses*; 2020. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006.
12. Chorin E, Dai M et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin, *Medrxiv*; 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>.
13. Mandeep R et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis, *The Lancet*; 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6) 1.
14. <https://www.fda.gov/media/138945/download>
15. Xu X et al. Tratamiento eficaz de pacientes con COVID-19 grave con tocilizumab, *Proc Natl Acad Sci*; 2020. 117 (20): 10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117.
16. European Medicine Agency. Summary on compassionate use Remdesivir Gilead; 2020, 178637. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summarycompassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf.
17. Sheahan T et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir and interferon beta against MERS-CoV, *Nature Communications*; 2020. 11: 222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
18. J. Grein et al. Compassionate use of Redemsivir or Patients with Severe COVID-19, *NEJM*; 2020. doi:10.1056/nejmoa2007016.
19. Lanza M et al. Successful intravenous immunoglobulin treatment in severe COVID-19 pneumonia. *ID Cases*; 2020, 21: e00794. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00794>.
20. Felsenstein S et al. COVID-19: Immunology and treatment options, *Clin Imm*; 2020, 215: 108448. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>.
21. John D. Roback, Jeannette Guarner. Convalescent Plasma to Treat COVID-19. Possibilities and Challenges, *JAMA*; 2020. doi:10.1001/jama.2020.4940.
22. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19. Normas del Ministerio de Salud de la Nación; 2020. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>.
23. COVID-19 Drug Interactions. <http://www.covid19-druginteractions.org/>.
24. Ficha Técnica RoActemra. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2020. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492007/FT1084_92007.html#.
25. <https://www.aeped.es/category/pediamecum/reumatologia?page=3>.

26. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República. ¿Existe tratamiento específico de la infección Covid-19?: evidencia aún escasa; 2020. http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/COVID19_antivirals-2020_2.
27. Manzardo C et al. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos, *Enf Infecc Microbiol Clin*; 2015, 33 (7): e15–e30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.020>.

Anexo I

Es requisito indispensable para la dispensa de LPV/r la incorporación del caso en el Sistema Nacional de Vigilancia de Salud (SNVS) 2.0 y de la medicación en la ventana de tratamiento. <https://www.argentina.gob.ar/recomendaciones-para-equipos-de-medicacionantiviral-paracovid19>.

Al inicio del tratamiento el paciente deberá ser incorporado en el Registro Argentino de COVID (Arg-COVID). <https://redcap.msal.gov.ar/surveys/?s=APX8897HEX>.

Además se deberá completar la planilla de seguimiento (Evolución Clínica y Eventos Adversos). <https://redcap.msal.gov.ar/surveys/?s=MCYLRPND4E>.

Anexo II

Ficha de notificación de efectos adversos. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacovigilancia-ficha-eventos-adversos.pdf>.

Consideraciones sobre Cuidados Paliativos en una población semi-rural y una población urbana de Argentina

García J¹; Alonso J²; Reyes L³; Torres F⁴; Gómez K⁵

Resumen

Introducción: Los Cuidados Paliativos (CP) representan el cuidado activo total de las personas con enfermedades que ponen en peligro su vida o limitan su existencia, y el apoyo a su familia.

Objetivos: Describir las consideraciones sobre CP de dos poblaciones (residencia semi-rural y urbana) de Buenos Aires, explorar si existen diferencias respecto de las consideraciones sobre CP según el lugar de residencia, explorar si existen otros factores relacionados respecto de las consideraciones sobre CP.

Material y método: Estudio prospectivo, de corte transversal, sobre encuesta autoadministrada cerrada y anónima.

Resultados: Sobre 200 encuestas administradas, 100 de zona semi-rural y 100 de zona urbana. Edad 37,5±12,7 años; 129 fueron mujeres, 52% tenían estudios secundarios completos o superior, 6,5% se consideraron enfermos, 55% refirieron haber escuchado sobre CP.

El 68,5% considera que se deben recibir desde el principio de la enfermedad, 57% que son útiles para aliviar el dolor, 41% conoce las directivas anticipadas de no reanimar, 65,5% prefería la casa como lugar para morir, 25,5% respondió la conformidad habitual del equipo de CP, 89,7% querían más información.

No se observaron diferencias respecto de consideraciones sobre CP entre ambas poblaciones. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a factores relacionados con las distintas consideraciones sobre CP.

Conclusiones: Se describen las consideraciones sobre CP en ambas poblaciones, no se observaron diferencias entre ambas poblaciones. Casi un 90% de los encuestados estuvieron dispuestos a

recibir más información sobre CP. Son necesarios más estudios al respecto.

Palabras claves: cuidados paliativos; población rural

Introducción

Según la OMS los Cuidados Paliativos (CP) representan el cuidado activo total del cuerpo, mente y espíritu de los pacientes con enfermedades que ponen en peligro su vida o limitan su existencia y el apoyo a su familia¹.

Con los avances en medicina, en los últimos años la esperanza de vida se ha prolongado, tanto niños como adultos sobreviven durante largo tiempo con enfermedades crónicas, generando la necesidad de CP, durante el transcurso de esta y hasta el final de la vida, aumentando cada vez más la necesidad de este tipo de acompañamiento².

Los CP incluyen un enfoque multidisciplinario que ofrece apoyo a pacientes y cuidadores. Estos cuidados se pueden ofrecer en la atención primaria, en el ámbito hospitalario, y cuando se administran en el final de vida generalmente se realizan en el domicilio del paciente³.

La administración en el hogar de CP ofrece importantes beneficios, dan al paciente una sensación de normalidad, y comodidad, y en caso de que así fuera el respeto por la elección del paciente y su familia^{4,5}. Además, se ha descrito un menor costo en salud con el uso de CP, comparados con tratamientos convencionales⁶.

Ventura y col. demostraron una mejoría del sufrimiento físico, y un manejo apropiado del dolor, aunque también exponen un déficit de intervenciones destinadas a mejorar las necesidades espirituales y psicosociales del paciente y la familia⁷. Las indicaciones para recibir CP son claras, incluso

¹ Lic. en Psicología Atención Domiciliaria cuidados Paliativos Lobos

² Jefa de Residentes Cuidados Paliativos Pediátricos Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

³ Licenciada en trabajo social, especialista en cuidados paliativos

⁴ Comité Docencia e Investigación Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

⁵ Coordinadora del Equipo de Cuidados paliativos del Hospital Pedro de Elizalde.

Dirección Postal: Fernando Torres. Comité Docencia e Investigación Hospital de Niños Juan Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA. E-mail: torresfernandoadrian@gmail.com

Trabajo recibido el 26 agosto 2020 y aprobado el 15 septiembre 2020

están estandarizadas. Sin embargo, muchos pacientes no tienen acceso a este tipo de cuidados, o lo tienen en forma tardía en su enfermedad (final de vida) ⁸. Creemos que esto puede ser en parte consecuencia de dos motivos principales, la falta de derivación oportuna, y el desconocimiento del paciente y su familia de este tipo de acompañamiento, hecho que lleva a la falta de demanda de este. Es posible, que existan diferencias en la demanda de CP de acuerdo con experiencias de la persona (contacto con enfermos crónicos), edad y hasta el lugar de residencia (semi-rural o urbana), condicionado esto último quizá por hábitos poblacionales. Conocer cuáles son las consideraciones que tienen las personas sobre los CP podría ser de utilidad para elaborar estrategias destinadas a concientizar a la población general sobre este tipo de cuidados, sus alcances y sus beneficios, a fin de evitar el sub-tratamiento o problemas en la aceptación de este tipo de cuidados en el futuro.

Objetivos

Describir las consideraciones sobre Cuidados Paliativos de dos poblaciones de diferente lugar de residencia (semi-rural y urbana) de Buenos Aires. Explorar si existen diferencias respecto de las consideraciones sobre Cuidados Paliativos según el lugar de residencia (semi-rural/urbana)

Material y método

Diseño: Estudio prospectivo, descriptivo, de corte transversal, sobre encuesta autoadministrada cerrada y anónima.

Población:

Criterios de inclusión: personas mayores de 18 años que hayan aceptado participar de la encuesta, entre el 1 y el 30 de junio de 2018.

Criterios de exclusión: haber participado previamente de la encuesta, analfabetos, incapacidad para comprender la encuesta por sus propios medios.

Se consideró población semi-rural a toda persona que desarrolle sus actividades en una ciudad o pueblo ubicado a más de 80 kilómetros de cualquier capital o ciudad considerada urbana (población mayor a 10.000 personas con menos del 25% de la misma dedicada a actividades rurales) ⁽⁹⁾. Todos los participantes pertenecientes a la población semi-rural correspondieron a personas con residencia en la ciudad de Lobos. La población urbana estuvo constituida por sujetos de CABA y Gran Buenos Aires (primer cordón del conurbano bonaerense).

Variables en estudio:

Las variables en estudio para describir las consideraciones sobre CP son tomadas de la encuesta que los autores construyeron para tal fin. Investiga sobre: (Anexo 1)

- Recibió algún tipo de información sobre Cuidados Paliativos (si/no)
- Concepto correcto sobre Cuidados Paliativos en cuánto al inicio de tratamiento (si/no)
- Indicaciones apropiadas para recibir Cuidados Paliativos (si/no)
- Alcance de los Cuidados Paliativos (solo enfermos terminales con cáncer/otros grupos)
- Conocimiento sobre directivas anticipadas (si/no)
- Opinión sobre preferencia para lugar de fallecimiento de un paciente crónico (hogar/sala de internación/terapia intensiva)
- Conformación del equipo de Cuidados Paliativos habitual (completo/incompleto)

La variable de predicción para evaluar si existen diferencias sobre las consideraciones respecto de CP será el lugar de residencia (semi-rural o urbana) Se controlarán los resultados según:

- Edad (considerada en años)
- Género
- Nivel de instrucción
- Número de hijos
- Estado de salud propio (según percepción de quien contesta la encuesta)

Análisis estadístico

Se realizó la descripción de las variables analizadas, utilizando proporciones con Intervalos de Confianza del 95% (IC95%) para variables categóricas y promedio con desvío estándar para variables continuas.

Para explorar si existe asociación entre las consideraciones sobre CP y el lugar de residencia se utilizó la prueba de Chi Cuadrado con cálculo de Riesgo Relativo. Para el resto de las posibles variables asociadas se utilizó la misma prueba o prueba de t para muestras independientes, según correspondiera.

Con los primeros 20 participantes se calculó el alfa de Cronbach del cuestionario para evaluar la fiabilidad del cuestionario, mostrando un valor de 0,72. Estos 20 sujetos no formaron parte de la muestra final.

Todos los análisis se realizaron con el programa IBM SPSS 20.0 para Windows. Todos los datos se acompañan de sus respectivos IC95%, se considera significativo un valor de $p < 0,05$.

Cálculo de tamaño de muestra

Se tomó en forma arbitraria una proporción de

Tabla 1: Características de la población estudiada

| | Rural n=100 | Urbana n=100 | Total N=200 |
|-------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|
| Edad | 36,1±12,6 | 39,1±12,7 | 37,5±12,7 |
| Sexo F/M (n) | 63/37 | 66/34 | 129/71 |
| Instrucción | | | |
| | 2 | 1 | 3 |
| • Primario incompleto | 4 | 7 | 11 |
| • Primario completo | 6 | 14 | 20 |
| • Secundario incompleto | 34 | 36 | 70 |
| • Secundario completo | 18 | 13 | 31 |
| • Terciario incompleto | 36 | 29 | 65 |
| • Terciario completo | | | |
| Estado de salud S/E (μ) | 94/6 | 93/7 | 187/13 |
| Información sobre CP Si/No | 51/49 | 59/41 | 110/90 |
| CP desde inicio enfermedad/final | 73/25 | 64/28 | 137/53 |
| Utilidad de los CP | | | |
| | 55 | 59 | 114 |
| • Aliviar el dolor | 34 | 32 | 66 |
| • Aliviar el sufrimiento | 81 | 75 | 156 |
| • Acompañar | 34 | 29 | 63 |
| • Apoyo espiritual | | | |
| Conoce sobre no reanimación Si/No | 37/63 | 46/54 | 83 |
| Lugar de fallecimiento | 63 | 64 | 127 |
| • Hogar | 9 | 16 | 25 |
| • Hospital | 26 | 16 | 42 |
| • Terapia intensiva | | | |
| Conformación del equipo de CP | | | |
| | 70 | 88 | 158 |
| • Médicos | 66 | 54 | 120 |
| • Psicólogos | 55 | 58 | 113 |
| • Enfermeros | 52 | 56 | 108 |
| • Terapistas ocupacionales | 41 | 44 | 85 |
| • Kinesiólogos | 12 | 26 | 38 |
| • Trabajadores sociales | | | |
| Desea recibir más información Si/No | 90/9 | 85/11 | 175/20 |

cuestionarios contestados de la manera correcta desde la mirada de los CP, del 10% con un límite de confianza del 95% y una precisión de $\pm 7,5\%$, considerando un defecto de diseño de 3 (muestra por conveniencia), siendo necesaria una muestra de al menos 183 sujetos, se agregó un 10% por posibles pérdidas de datos. (Epi Info7.2.2 CDC)

Se obtuvo una muestra por conveniencia de ambas poblaciones, invitando a participar en distintos escenarios (escolar; hospitalario; lugares públicos). Para evitar una posible contaminación de los resultados la totalidad de las encuestas se administraron durante 2 meses.

Aspectos éticos

El estudio se ajustó a lo que marcan las buenas prácticas clínicas de investigación en humanos. Se mantuvo el anonimato de todos y cada uno de los participantes, no existiendo ningún dato de tipo filiatorio.

El cuestionario contiene al inicio la toma del consentimiento informado para participar, asumiendo que si contesta el cuestionario da el consentimiento para participar.

Se solicitó y obtuvo la aprobación por parte del Comité de Ética y de Docencia e Investigación del Hospital General de Niños P de Elizalde, registro Nro. 198/18

Resultados

Se administraron un total de 220 encuestas, se descartaron 20, 18 por datos incompletos, y 2 por que contestaron la encuesta siendo menores de 18 años. De las encuestas descartadas 14 fueron de zona urbana y 6 de zona semi-rural.

La muestra final estuvo constituida por 200 encuestas, 100 de zona semi-rural y 100 de zona urbana. La edad de los que contestaron la encuesta fue de $37,5 \pm 12,7$ años promedio; 129 fueron mujeres. Para toda la muestra el 52% tenían estudios secundarios completos o superiores. En cuanto al estado de salud, el 6,5% ($n=13$) se consideraron enfermos al momento de responder la encuesta. El 55% ($n=110$) refirieron haber escuchado sobre CP. El 68,5% ($N=137$) contestó que los CP se deben recibir desde el principio de la enfermedad, en caso de necesidad. El 15% ($n=31$) contestó las 4 utilidades principales de los CP (aliviar dolor, aliviar el sufrimiento, acompañar al paciente y su familia, y dar apoyo espiritual), hubo un 43% ($n=86$) que no respondieron que son útiles para aliviar el dolor. El 41% ($n=83$) respondió que conocía las directivas anticipadas de no reanimar. Sobre el lugar que las personas prefieren para fallecer, el 65,5% ($n=127$) contestaron que preferían la casa, seguidos de terapia intensiva 21,6% y sala de hospital 12,9%.

Sobre cómo se conforma el equipo de CP el 25,5% ($n=51$) respondió médicos, psicólogos, enfermeros, terapeutas ocupacionales y kinesiólogos. Al preguntar si querían recibir más información sobre CP el 89,7% ($n=180$) respondieron afirmativamente. (Tabla 1)

No se observaron diferencias respecto de las consideraciones sobre CP entre la población semi-rural y la urbana. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a factores relacionados con las distintas consideraciones sobre CP.

Discusión

En nuestro trabajo respecto de las consideraciones sobre CP más de la mitad de los participantes respondieron que se deben recibir desde el inicio de la enfermedad, y respondió el hogar como lugar de preferencia para morir, un porcentaje cercano al 50% refirió haber escuchado sobre CP y conocer las directivas anticipadas, por último, un bajo porcentaje de los sujetos contestó las 4 utilidades más importantes de los CP y la conformación completa habitual del equipo de CP. Casi el total de los encuestados aceptó recibir más información sobre CP.

Uno de los resultados más significativos de nuestra investigación podría ser la alta proporción de sujetos, en ambas poblaciones, que elige el hogar como lugar para morir, independientemente de cualquier otra variable. Esto coincide con Tan y col. quienes publicaron resultados similares en un trabajo reciente con una muestra de más de 60.000 sujetos¹⁰.

Existen algunos puntos a tener en cuenta en la interpretación de las respuestas sobre el momento para recibir CP y el concepto sobre directivas anticipadas. Si bien ambas preguntas podrían no ofrecer dificultad para su contestación, más allá de conocer los conceptos. Creemos que una proporción cercana al 50%, sumado a que no hemos comprobado por otros medios el conocimiento de los conceptos analizados, los resultados podrían ser consecuencia del azar. Un error que deberá resolverse en una próxima aplicación del cuestionario es agregar la opción "no sabe".

En coincidencia con lo observado en nuestra investigación sobre el lugar de fallecimiento. Diversas investigaciones coinciden en señalar que entre el 80-90% de los pacientes transcurre la mayor parte del tiempo del último año de vida en su casa¹¹. Pacientes y familiares prefieren su domicilio como lugar para transcurrir y recibir los cuidados necesarios de fin de vida¹².

Nuestro trabajo no encontró diferencias respecto de las consideraciones sobre CP entre la población semi-rural y la urbana, ni en lo referido a facto-

res relacionados con las distintas consideraciones sobre CP. Debemos tener en cuenta que se trató de un estudio descriptivo, que solo se limitó a explorar estas asociaciones. Por lo que existe la posibilidad que se trate de un error de tipo beta, que probablemente requiera de un tamaño de muestra mayor para comprobar con certeza nuestras observaciones.

Además, este trabajo constituye la primera aplicación de un cuestionario para conocer las consideraciones sobre CP de la población general en dos poblaciones diferentes, pudiendo tratarse de una herramienta válida para investigaciones futuras. Por tal motivo, se estimó el alfa de Cronbach en 0,72, mostrando lo que podría interpretarse como una confiabilidad relativamente aceptable de los resultados expuestos.

Existen trabajos publicados sobre la percepción de pacientes con enfermedad avanzada sobre CP¹³, no hemos encontrado trabajos que exploren este aspecto en población general que haya sido publicado en revistas indexadas en los últimos 5 años, denotando la originalidad de nuestro trabajo. En cuanto a intervenciones con intención de mejorar el acceso a CP. Nuestro trabajo puede plantear un escenario en el que pocas personas, de dos poblaciones diferentes, tienen una percepción que podría ser mejorada de los CP. Incluso, un altísimo porcentaje de sujetos aceptó recibir más información sobre CP. Lo que plantea la necesidad de intervenir para mejorar este aspecto. Es así que existen intervenciones para mejorar el proceso de fin de vida de niños con enfermedad terminal¹⁴.

Existe evidencia que las intervenciones y la implementación de CP es una medida costo efectiva¹⁵, lo que justificaría todo tipo de intervención para asegurar la proporción de este tipo de cuidados a la población.

Debilidades, se trata de una muestra elegida por conveniencia. Es posible que esto pudiera llevar aparejado un sesgo de selección de los participantes. Lamentablemente, al momento de realizar el trabajo no contábamos con una base poblacional, ni con los medios e infraestructura necesaria para realizar un muestreo probabilístico. Para evitar sesgos, se distribuyó la encuesta en comercios de similares características en ambas poblaciones, y se evitó la aplicación de la encuesta a toda persona conocida o familiar de los investigadores. Solo una pequeña parte de la muestra (menor al 10%) correspondió a instituciones de salud públicas y privadas, también respetando las proporciones en ambas poblaciones (urbana y semi-rural). Por último, no fueron observadas diferencias significativas entre ambas poblaciones, tanto en los aspectos sociodemográficos, como en las percepciones sobre CP.

Conclusiones

Se describen las consideraciones sobre CP en ambas poblaciones, no se observaron diferencias entre ambas poblaciones.

Casi un 90% de los encuestados estuvieron dispuestos a recibir más información sobre CP.

Son necesarios más estudios al respecto.

Bibliografía

1. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/palliative-care> Accedido el 21/05/20
2. Davies E. What are the palliative care needs of older people and how might they be met? Health Evidence Network report. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/74688/E83747.pdf (consultado el 20 de abril de 2018)
3. O'Connor L, Gardner A, Millar L, et al. Absolutely fabulous- but are we? Carers' perspectives on satisfaction with a palliative homecare service. *Collegian* 2009; 16: 201-209
4. Hudson P. Home-based support for palliative care families: challenges and recommendations. *Med J Aust* 2003; 179:S35-S37
5. McNamara B and Rosenwax L. Factors affecting place of death in Western Australia. *Health Place* 2007; 13: 356-367
6. May P, Normand C, Cassel JB, et al. Economics of Palliative Care for Hospitalized Adults With Serious Illness: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. Published online April 30, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0750
7. Ventura AD, Burney S, Brooker J, Fletcher J, Ricciardelli L. Home-based palliative care: a systematic literature review of the self-reported unmet needs of patients and carers. *Palliat Med*. 2014 May;28(5):391-402
8. Litvis E, Smith CB. Palliative care: a primer. *Mt Sinai J Med*. 2011 Jul-Aug;78(4):627-31
9. Capel, H (1975). «LA DEFINICIÓN DE LO URBANO». Disponible en: <http://www.ub.edu/geocrit/sv-33.htm> Consultado el 25 de abril de 2018

10. Tan WS, Bajpai R, Low CK, Ho AHY, Wu HY, Car J. Individual, clinical and system factors associated with the place of death: A linked national database study. PLoS One. 2019;14(4):e0215566. doi:10.1371/journal.pone.0215566
11. Grande GE, Todd CJ, Barclay S. Support needs in the last year of life: patient and carer dilemmas. Palliat Med 1997; 11: 202-8.
12. De Arriba Méndez JJ, Nerín Sánchez C, Blaquer García M, Ortiz Martínez MC, Ródenas García L, ViaMeizoso B. Concordancia entre las preferencias de pacientes con cáncer avanzado y sus familias en cuanto al lugar de fallecimiento. Med Pal 2008; 15: 18-22.
13. Heydari H, Hojjat-Assari S, Almasian M, Pirjani P. Exploring health care providers' perceptions about home-based palliative care in terminally ill cancer patients. BMC Palliat Care. 2019;18(1):66. doi:10.1186/s12904-019-0452-3
14. Truog RD, Meyer EC, Burns JP. Toward interventions to improve end-of-life care in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med. 2006;34 Suppl 11:373-9
15. Maetens A, Beernaert K, De Schreye R, et al. Impact of palliative home care support on the quality and costs of care at the end of life: a population-level matched cohort study. BMJ Open. 2019;9(1):e025180. doi:10.1136/bmjopen-2018-025180

Anexo 1: Encuesta anónima para conocer las consideraciones sobre cuidados paliativos.

Lo estamos invitando a participar de una encuesta anónima sobre los Cuidados Paliativos. Queremos saber cuáles son sus consideraciones sobre este tipo de cuidados del paciente. Su opinión es muy importante.

Participa de la encuesta le llevará unos 5 minutos, es gratuita y si completa entendemos que da su consentimiento para participar de la misma.

La encuesta está aprobada por un Comité de Ética Hospitalario y un Comité de Docencia del Hospital General de Niños P de Elizalde. Cuenta con el aval del Hospital Provincial de Lobos y de la Municipalidad de Lobos

Edad:

Género:

Nivel de instrucción

Número de hijos:

Estado de salud propio:

Reside en zona urbana o zona rural:

1. ¿Escuchó o leyó algún tipo de información sobre cuidados paliativos? Si/No

2. ¿Qué entiende usted por cuidados paliativos?

- a. Es la atención que se da a adultos y niños desde el diagnóstico de enfermedad crónica, progresiva e incurable.
- b. Es la atención que se da a adultos y niños con enfermedad incurable solo cuando están a punto de morir o en agonía.

3. Sobre cuidados paliativos. Usted piensa:

- a. Es un tipo de cuidados para adultos y niños con cáncer
- b. Es un tipo de cuidados para personas en el fin de vida
- c. Es un tipo de cuidados para cualquier tipo de enfermedad crónica que no tiene cura.

4. Usted piensa que los cuidados paliativos sirven para:

- a. Aliviar el dolor
- b. Aliviar el sufrimiento
- c. Acompañar al paciente y su familia durante el proceso de enfermedad, muerte y duelo
- e. Dar apoyo y acompañamiento espiritual

5. ¿Escuchó alguna vez hablar de “no reanimación” o sobre “directivas anticipadas” en enfermos terminales?

- a. Sí, en una o varias ocasiones
- b. No, nunca lo he realizado

6. ¿Dónde considera que debería fallecer un enfermo terminal luego de una enfermedad prolongada, por ejemplo: un paciente con diagnóstico de cáncer terminal tratado durante un año?

- a. En su casa siempre que puedan recibir la atención adecuada
 - b. En el hospital para que la familia no se sienta abandonada
 - c. En una unidad de cuidados intensivos para que se haga todo lo posible hasta el final
- 7. ¿Quiénes se ocupan de la atención en cuidados paliativos?**
- a. médicos
 - b. psicólogos
 - c. enfermeros
 - d. terapistas ocupacionales
 - e. kinesiólogos
 - f. trabajadores sociales
- 8. ¿Le gustaría recibir información sobre cuidados paliativos?**
- a. Si
 - b. No

Niveles y fenotipo de células T regulatorias en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico

Barrionuevo S¹, Gaddi E², Brusco I³, Pringe A⁴, Balbaryski J²

Resumen

Introducción. El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, multisistémica, de etiología aún desconocida.

En el control de la excesiva activación inmune observada en el LES, están principalmente involucradas las células T CD4+ regulatorias FoxP3+CD25+/- (Tregs).

Objetivo. Determinar la asociación entre el número y fenotipo de células Tregs y parámetros clínicos e inmunológicos, en el LES pediátrico.

Materiales y Métodos. En 12 niños con LES en tratamiento, se estudió el nivel y fenotipo de las Tregs, y su asociación con hallazgos clínicos y pruebas de laboratorio utilizadas en la evaluación de la actividad de la enfermedad.

Resultados. Los niveles de linfocitos TCD4+FoxP3+CD25- de niños con LES presentaron un incremento significativo ($p < 0.05$), respecto a los del grupo control de niños sanos (4.9 ± 2.6 vs 1.59 ± 0.44). Los porcentajes de la subpoblación CD4+FoxP3+CD25- en pacientes con enfermedad activa, fueron significativamente mayores ($p < 0.05$), que en el grupo con LES inactivo y el grupo control (5.92 ± 3.23 vs 2.22 ± 1.2 vs 1.59 ± 0.44). El incremento observado en este grupo de pacientes se asoció a una mayor positividad de los anticuerpos ensayados.

Conclusión. El aumento de Tregs con fenotipo CD4+FoxP3+CD25- observado en niños con LES activo estaría asociado a una capacidad regulatoria no completamente funcional.

Palabras claves: LES pediátrico, Tregs, autoanticuerpos

Summary

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE)

is a chronic, autoimmune, multisystemic, inflammatory disease of unknown etiology. In the control of the excessive immune activation observed in SLE, regulatory CD4+T-cells FoxP3+ CD25 +/- (Tregs), are mainly involved.

Aim. To determine the association between number and phenotype of Tregs and clinical and immunological parameters in the paediatric SLE.

Materials and Methods. In 12 children with SLE, all of them under treatment, levels and phenotype of Tregs and their association with clinical findings and laboratory tests used in evaluation of disease activity, were recorded.

Results. Levels of CD4+FoxP3+CD25- T-lymphocytes of children with SLE showed a significant increase ($p < 0.05$), compared to those of control group (4.9 ± 2.6 vs 1.59 ± 0.44). Percentages of CD4+FoxP3+ CD25- T-cells in patients with active disease were significantly higher ($p < 0.05$), than in inactive SLE and control groups, respectively (5.92 ± 3.23 vs 2.22 ± 1.2 vs 1.59 ± 0.44). Increased cells levels recorded in this group were associated with greater positivity of tested antibodies.

Conclusion. The increase in Tregs with CD4+FoxP3+CD25- phenotype observed in children with active SLE would be associated with a not fully functional regulatory capacity.

Key words: paediatric SLE, Tregs, autoantibodies

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune y multisistémica. Si bien su etiología es aún desconocida, en el mecanismo etiopatogénico están principalmente involucradas la activación de células T autoreactivas, y la producción mediada por linfocitos B de inmunocomplejos y autoanticuerpos 1-5. Las células T CD4+ regulatorias (Tregs) con una acti-

¹ Bioquímica Hospital Zubizarreta

² Bioquímico/a Laboratorio Inmunología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

³ Médica Planta Sección Reumatología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

⁴ Sección Reumatología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Dirección postal: Jeanette Balbaryski. Bioquímica laboratorio Inmunología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA. E.mail: jeanettebal@yahoo.com.ar

Trabajo recibido el 28 octubre 2020 y aprobado el 12 noviembre 2020

vidad inmunosupresora constitutiva, son una de las subpoblaciones más importantes involucradas en el control de una inapropiada o excesiva activación inmune. Si bien la función de las Tregs es central en el mantenimiento de la auto-tolerancia, la función regulatoria negativa, sostenida o excesiva, puede ser contraproducente, puesto que las Tregs pueden suprimir la respuesta inmune frente a tumores y virus⁶⁻⁹.

La expresión de la proteína FoxP3, junto con la del receptor de la cadena α de la interleuquina 2 (CD25) por los linfocitos T CD4+, son usadas habitualmente en la identificación de Tregs. Sin embargo, fue demostrado que tanto la expresión de CD25 como de FoxP3 podrían ser inducidas sobre las células T CD4+ naïve, a través de la activación celular, haciendo dificultosa la identificación de linfocitos TCD4+FoxP3+ como células Tregs puras. Además, células con propiedades regulatorias también fueron encontradas en la subpoblación TCD4+FoxP3+CD25-, confirmando la heterogeneidad de las subpoblaciones de linfocitos T con funciones supresoras¹⁰⁻¹⁴.

El LES pediátrico representa entre el 15 y 20% del total de pacientes con LES, desarrollando los niños formas de enfermedad más graves y con un curso clínico más agresivo en comparación a los adultos. Anormalidades en las células T regulatorias probablemente contribuyan a la hiperactividad de los linfocitos T y B observada en pacientes lúpicos, si bien los reportes sobre el número y función de estas células en esta patología autoinmune son contradictorios¹⁵⁻²⁰.

La profundización en este tema resulta relevante tanto por lo controversial de la información disponible, como por la escasez de estudios pediátricos, pudiendo tener un importante impacto en el diagnóstico y tratamiento de este tipo de enfermedades. En función de estas premisas, en este trabajo se propone determinar si existe algún tipo de asociación entre el número y fenotipo de células T regulatorias y parámetros clínicos e inmunológicos, en un grupo de pacientes pediátricos con LES en tratamiento, el estudio se realizó entre 2015 y 2018.

Material y métodos

Población

El grupo evaluado comprendió 12 niños con diagnóstico de LES, 11 mujeres, un varón, con edades entre 10 y 18 años, tratados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. En todos los pacientes, en una visita de seguimiento clínico-inmunológico habitual, el médico especialista, a través del interrogatorio, examen clínico completo y resultados de pruebas de laboratorio, determinó el nivel de actividad de la enfermedad. La cuantificación

de tal actividad fue realizada por medio del índice SLEDAI (SLE disease activity index), uno de los índices usados habitualmente en la práctica clínica y en protocolos de investigación²¹⁻²⁴.

Al momento de la visita de seguimiento, se obtuvo una muestra de sangre venosa para la realización de los parámetros inmunológicos evaluados en este estudio, y las determinaciones bioquímicas generales de control. Todos los pacientes estaban en tratamiento con diferentes esquemas de agentes inmunosupresores, con un tiempo variable de aplicación del mismo.

Las muestras controles fueron obtenidas de 10 niños sanos que concurrieron al hospital para estudios de control de cirugías traumatológicas programadas.

El consentimiento y asentimiento informado fue obtenido tanto de todos los niños incluidos en el estudio como de sus padres. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Institución (Res. 114/13).

Inmunofenotipificación de Tregs

Las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) fueron aisladas a partir de sangre venosa obtenida con anticoagulante EDTA.K2, mediante centrifugación en gradiente de densidad con el reactivo Ficoll-Hypaque. La inmunomarcación se realizó a partir de 2x10⁶ CMSP. En el estudio de los marcadores de superficie se utilizaron los anticuerpos monoclonales CD4 (Piridin clorofila-PerCP) y CD25 (isotiocianato de fluoresceína-FITC), mientras que en la marcación intracelular se utilizó FoxP3 (ficoeritrina-PE), de acuerdo a las instrucciones del fabricante (BD Biosciences). Los datos fueron adquiridos en un citómetro de flujo FACS Calibur (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA), y analizados mediante el software CellQuest (Becton Dickinson). Al menos 20000 LTCD4+ fueron adquiridos para el análisis de las células FoxP3+. Tanto en los pacientes como controles se determinaron además las poblaciones linfocitarias habituales, T totales CD3+, "helper" CD3+CD4+, citotóxicas CD3+CD8+, activadas CD3+HLADR+, linfocitos B CD19+ y células "Natural Killer" CD3-CD16/56+.

Determinación de autoanticuerpos

Para la determinación de autoanticuerpos, niveles de inmunoglobulinas y de los factores C3 y C4 del complemento, se obtuvieron muestras de suero, que se mantuvieron refrigeradas hasta el momento de su cuantificación. Los factores antinucleares (FAN) y anti-ADN fueron ensayados por inmunofluorescencia indirecta, mientras que los antígenos nucleares extraíbles (ENA): Ro, La, Sm y RNP, por enzoinmunoensayo. El factor reumatoideo,

las inmunoglobulinas totales y los niveles de C3 y C4 se midieron mediante nefelometría (Image Beckman Coulter, USA).

Análisis estadístico

Un análisis ordinario de varianza (ANOVA) y el test de Student-Newman-Keuls, fueron realizados para comparar los niveles de CD4+FoxP3+ y CD4+FoxP3+CD25+/-, las diferentes poblaciones linfocitarias y las pruebas serológicas, entre los diferentes grupos clínicos evaluados. Un valor $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Características clínicas y de tratamiento de la población estudiada

En función del criterio clínico evaluado por el especialista y descrito en material y métodos, la población en estudio fue dividida en dos grupos. Seis pacientes se encontraban en una fase de inactividad de la enfermedad, mientras que los 6 restantes presentaban enfermedad activa. Ambos grupos presentaron un tiempo de evolución similar de su enfermedad lúpica, con un valor medio de 4,3 años desde el diagnóstico. El valor medio del índice SLE-DAI, calculado en los 12 pacientes fue 5.3, con valores máximo y mínimo de 12 y 0 respectivamente. El parénquima renal fue el órgano con mayor compromiso, observándose glomerulonefritis lúpica en 8 pacientes (67%), 4 con enfermedad activa y los restantes sin manifestación de actividad. El diagnóstico realizado por biopsia renal, mostró que 7 pacientes presentaron glomerulonefritis de grado IV y el restante grado II. En 5 de los 8 pacientes con glomerulonefritis se comprobó la presencia de proteínas en el examen de orina. Se observaron complicaciones hematológicas, en especial anemia y/o leucopenia, en 6 pacientes (50%). Manifestaciones neurológicas como cefalea, convulsiones y corea se observaron en 3 pacientes. Otros 3 presentaron alteraciones cutáneas, uno de los niños presentó compromiso articular, mientras que en otro se observaron complicaciones pulmonares. Es de destacar que la mayoría de los pacientes presentaron compromiso combinado de más de un órgano o sistema.

La hidroxiclороquina y los corticoides en 12 y 10 pacientes, respectivamente, fueron los inmunosupresores más utilizados, si bien en todos ellos se utilizaron combinaciones de agentes inmunosupresores. (Tabla 1).

Niveles incrementados de linfocitos TCD4+FoxP3+CD25- en sangre periférica de niños con LES.

La expresión de FoxP3, uno de los marcadores

más específicos para Tregs, fue ensayado para determinar los niveles porcentuales de las células regulatorias en niños con LES. No se obtuvieron diferencias significativas al comparar los porcentajes de células CD4+FoxP3+ totales de los pacientes lúpicos frente al grupo control de niños sanos, observándose una acentuada dispersión alrededor del valor medio en los pacientes lúpicos (Fig.1). Cuando la co-expresión entre CD25 y FoxP3 fue testeada, no se encontraron diferencias significativas en la subpoblación CD4+FoxP3+CD25+ entre los pacientes lúpicos y el grupo control, mientras que los niveles porcentuales de las células CD4+FoxP3+CD25- se encontraron incrementados significativamente ($p < 0.05$), en los niños con LES. En ambos casos también fue observada una marcada dispersión entre los valores máximo y mínimo de la distribución. (Fig.1).

Cambios en los niveles porcentuales de subpoblaciones de Tregs en pacientes con LES activo e inactivo

Los niveles porcentuales de linfocitos regulatorios CD4+FoxP3+, y las subpoblaciones CD25+ y CD25-, fueron evaluados en la población de pacientes lúpicos divididos según el grado de actividad de la enfermedad, establecido según las manifestaciones clínicas presentes. Los niveles de células CD4+FoxP3+ totales del grupo de pacientes con enfermedad activa presentaron un incremento significativo ($p < 0.05$), respecto al grupo control de niños sanos y al grupo de pacientes con enfermedad inactiva. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de células CD4+FoxP3+ totales entre los pacientes con enfermedad inactiva y el grupo control (Fig.2). Los porcentajes de la subpoblación CD4+FoxP3+CD25- en los pacientes con enfermedad activa, fueron significativamente mayores ($p < 0.05$) que en el grupo con LES inactivo y con respecto al grupo control. Por el contrario, los niveles de la subpoblación CD4+FoxP3+CD25+ no arrojaron diferencias significativas entre los grupos analizados (Fig. 2).

Un gráfico de puntos representativo de las diferencias en los niveles porcentuales de linfocitos TCD4+FoxP3+ y las subpoblaciones CD25+ y CD25- en un paciente control y pacientes lúpicos con enfermedad inactiva y activa se observa en la Fig.3.

Niveles de autoanticuerpos e inmunoglobulinas totales en pacientes lúpicos con distinto grado de actividad de la enfermedad

El comportamiento de la subpoblación de células CD4+FoxP3+ atípicas, CD25-, y el grado

Tabla 1. Características clínicas y terapéuticas de la población evaluada.

| Característica | Valor |
|--|-------------------|
| Edad, años, media \pm DS | 14.2 \pm 3.5 |
| Género, femenino/masculino, n (%) | 11 (92%) / 1 (8%) |
| Tiempo estimado desde el diagnóstico, años, media \pm DS | 4.3 \pm 3.7 |
| SLEDAI, media \pm DS | 5.3 \pm 4.6 |
| Compromiso de órgano, n (%) | |
| Renal | 8 (67%) |
| Hematológico | 6 (50%) |
| Neurológico | 3 (25%) |
| Piel/mucosas | 3 (25%) |
| Articular | 1 (8%) |
| Pulmonar | 1 (8%) |
| Tratamiento, n (%) | |
| Hidroxicloroquina | 12 (100%) |
| Corticoides | 10 (77%) |
| Ciclofosfamida | 6 (50%) |
| Azatioprina | 3 (25%) |
| Anti-CD20 | 2 (17%) |

de activación de la enfermedad, nos llevaron a comparar los niveles de dicha subpoblación con marcadores humorales y celulares habitualmente usados en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad lúpica.

Los 6 pacientes con enfermedad activa (100%) fueron positivos para al menos uno de los siete autoanticuerpos testeados (rango 1-5 anticuerpos/paciente), mientras que 4 de los 6 pacientes con LES inactivo, (66%), presentaron autoanticuerpos detectables (rango 1-3 anticuerpos/paciente).

Los niveles de inmunoglobulinas totales de los grupos con enfermedad activa e inactiva se encontraron significativamente incrementados respecto al grupo control. Contrariamente, los niveles de C4 presentaron una disminución significativa en am-

bos grupos respecto al grupo de niños sanos. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los niveles de C3 entre los grupos evaluados. No se obtuvieron diferencias en el cociente entre células "helper" y citotóxicas entre ambos grupos de pacientes. Los pacientes con LES activo presentaron niveles de células T activadas CD3+HLADR+ y de linfocitos B CD19+, significativamente incrementados respecto a los pacientes con enfermedad inactiva y al grupo control de niños sanos (Tabla 2).

Discusión

Las células T regulatorias son fundamentales en el mecanismo de regulación de la respuesta inmune. Sin embargo, diversos trabajos muestran resultados opuestos en cuanto a su capacidad regulatoria

Figura 1. Niveles porcentuales de linfocitos T CD4+FoxP3+ totales, TCD4+FoxP3+CD25+ y TCD4+FoxP3+CD25-, en sangre periférica de niños con LES y en un grupo control. CMSP fueron teñidas con anticuerpos monoclonales anti CD4, anti CD25 y anti-FoxP3, y analizadas mediante citometría de flujo. Un ANOVA y el test de Student-Newman-Keuls fueron utilizados en el análisis estadístico. *: p <0.05.

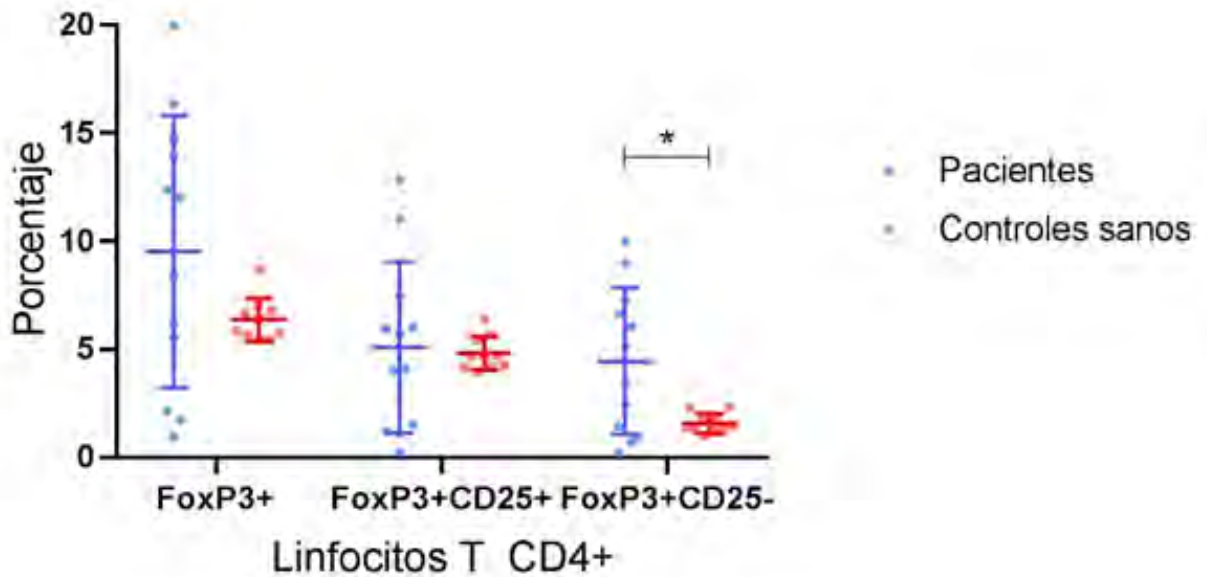


Figura 2. Niveles porcentuales de linfocitos TCD4+FoxP3+ totales, TCD4+FoxP3+CD25+ y TCD4+FoxP3+CD25-, en sangre periférica de niños con LES con enfermedad inactiva y activa, según fue definido en Materiales y Métodos, y en un grupo control. Un ANOVA y el test de Student-Newman-Keuls fueron utilizados en el análisis estadístico. *: p <0.05.

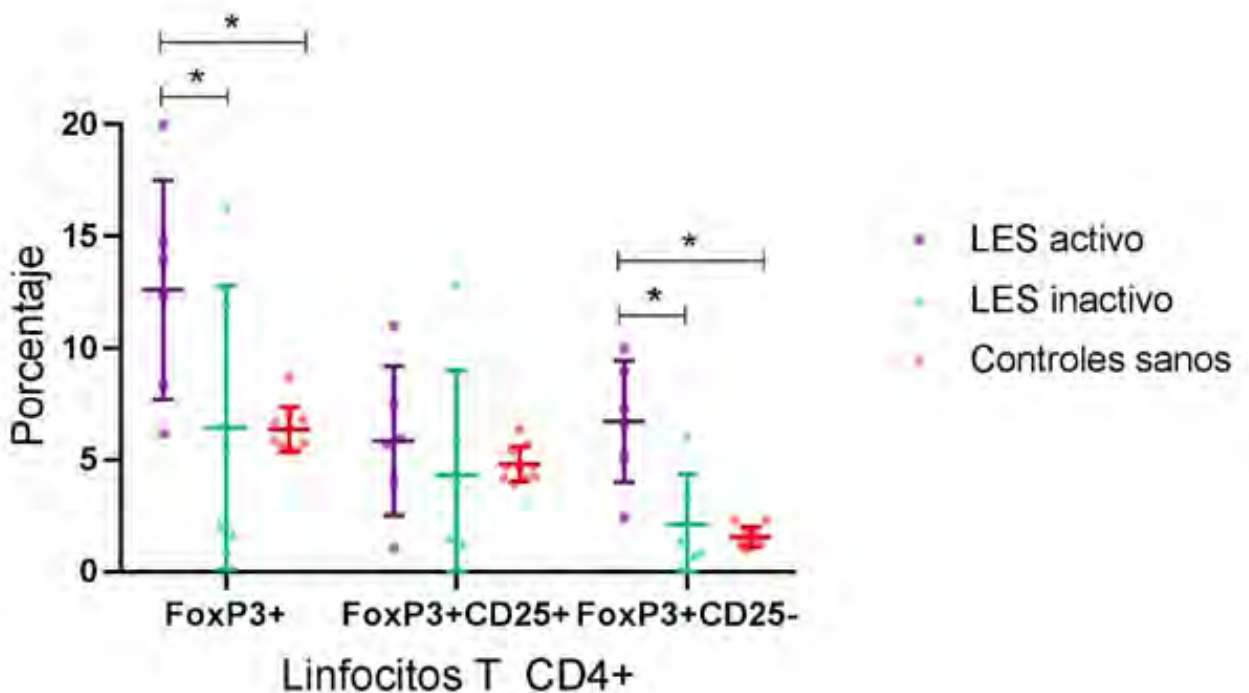
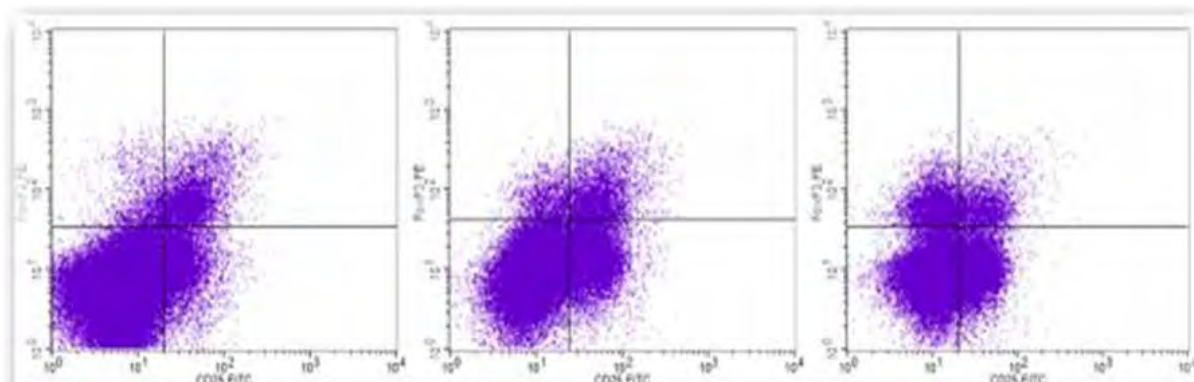


Figura 3. Perfil fenotípico representativo de células T regulatorias FoxP3+CD25+/- en un control sano (a) y pacientes con LES inactivo (b) y activo (c). Las figuras en el cuadrante superior izquierdo muestran los porcentajes de células CD4+FoxP3+CD25-, mientras que los porcentajes de las células CD4+FoxP3+CD25+ se muestran en el cuadrante superior derecho.



en distintas patologías²⁵⁻²⁸. En la totalidad de niños con LES evaluados en el presente estudio se observó un incremento no significativo en el porcentaje de células regulatorias CD4+FoxP3+ respecto al grupo de niños sanos. Dicho incremento se realizó a expensas de la fracción de Tregs que ha perdido la capacidad de expresión de CD25, puesto que la fracción clásica CD4+FoxP3+CD25+, tampoco mostró diferencias significativas respecto al grupo de niños sanos. El aumento de Tregs con fenotipo CD4+FoxP3+CD25- observado en niños con LES estaría probablemente asociado a una actividad regulatoria no completamente funcional, actividad observada especialmente en pacientes que presentaron al momento de la evaluación, parámetros de inclusión en el grupo con enfermedad activa. Este aumento se observó tanto frente al grupo control de niños sanos, como a los pacientes con enfermedad inactiva. Probablemente, en este último grupo, la buena respuesta al tratamiento inmunosupresor, y la correcta adherencia al mismo, sea la causa del comportamiento similar al del grupo control.

Por otro lado, y desde el punto de vista de los estudios clásicos de inmunidad celular y humoral, la desregulación inmune presente en la población estudiada se pudo evidenciar de distinta forma. Fue notorio el mayor número de test positivos para alguno de los anticuerpos ensayados en los pacientes lúpicos con enfermedad activa, grupo que presentó a su vez, niveles incrementados de células LTCD4+FoxP3+CD25-. Asimismo, los niveles de inmunoglobulinas totales se encontraron francamente aumentados en todos los pacientes estudiados, reflejando la hiperactividad de los linfocitos B. Esta característica podría estar rela-

cionada con la falta de un incremento adecuado de células regulatorias, al aumento de la fracción con fenotipo atípico o incluso a cierta resistencia al tratamiento inmunosupresor aplicado. Diferentes autores han señalado que la disminución o la pérdida de expresión del CD25, receptor de IL2, probablemente esté afectando la capacidad funcional de las células regulatorias, y por lo tanto el incremento porcentual de Tregs CD25-, observado en pacientes con enfermedad activa, sería indicativa de esta falta de funcionalidad²⁹⁻³¹. De todos modos, quedaría también por evaluar tanto el valor absoluto de estas células regulatorias atípicas, como su capacidad de regulación "in vitro" sobre la respuesta inmune, parámetros que no fueron evaluados en este trabajo. Sin embargo, el incremento porcentual tanto de la población de células B CD19+, como el de la población de células T activadas HLADR+, observado en los pacientes con enfermedad activa y con niveles incrementados de Tregs atípicas, confirmarían el desajuste en la adecuada respuesta inmune celular observada en estos pacientes, a pesar de estar la mayoría de ellos con diferentes esquemas de tratamiento y un tiempo prolongado de aplicación del mismo. En este punto es necesario recordar que los pacientes, todos con enfermedad de varios años de evolución, fueron evaluados por el especialista reumatólogo al momento de la realización del estudio. Los datos que permitieron el encasillamiento según la actividad del LES, fueron los de ese preciso momento, si bien la mayoría presentaba características clínicas ya detectadas en evaluaciones previas, o bien las mismas estaban en estado de remisión, o incluso algunos pacientes presentaron hallazgos clínicos de aparición reciente. Probablemente, el dispar

comportamiento en los niveles de las fracciones C3 y C4 del sistema complemento observado en este estudio, esté también afectado de un cierto sesgo, asociado al momento de evaluación del paciente. Por otro lado, el comportamiento errático de las mismas relacionado con la actividad de la enfermedad, resulta en datos bibliográficos conflictivos con respecto a la utilidad de tales fracciones como biomarcadores séricos de actividad de la patología lúpica³²⁻³³.

Una pregunta clave que surge en esta discusión, es si el incremento de las células regulatorias CD4+FoxP3+CD25- representa un mecanismo beneficioso frente al proceso autoinmune o, por el contrario, es parte del complejo mecanismo autoinmunitario causante del daño tisular observado en pacientes lúpicos. Se conoce que las células T regulatorias presentan una cierta plasticidad en particular en condiciones inflamatorias, pudiendo diferenciarse a células T patogénicas efectoras. Por otro lado, el origen, el preciso rol funcional, y el potencial patogénico de las poblaciones de células regulatorias no está todavía, suficientemente aclarado⁷³⁴⁻³⁶. Si bien evaluar estas características excede los objetivos del presente trabajo descriptivo, el hecho de que, en la población estudiada, 5 de los 7 pacientes con glomerulonefritis grado IV, presentaron niveles de LTCD4+FoxP3+CD25- que duplicaron los observados en el grupo control (datos no mostrados), no deja de ser un hallazgo de interés. De todos modos, sería necesario analizar un mayor número de pacientes para poder estimar si existe alguna asociación entre los niveles sanguíneos de esta subpoblación de células CD4+FoxP3+ y el grado de deterioro de la función renal.

Consideramos que, si bien el comportamiento de varios de los parámetros ensayados muestra diferencia con datos aportados por la bibliografía, los resultados de este estudio son importantes puesto que no se cuenta con información suficiente de lo que ocurre en el curso de la enfermedad lúpica en pediatría. Por otro lado, sería de interés incrementar el número de pacientes y realizar su seguimiento, a fin de obtener de los datos humorales y celulares, pautas predictivas sobre la evolución del cuadro autoinmune. Asimismo, el análisis simultáneo clínico-inmunológico al debut de la enfermedad permitiría evaluar la distribución de las diferentes subpoblaciones de células regulatorias sin la interferencia de medicación inmunomoduladora, cuya acción terapéutica, probablemente condicione también, la marcada dispersión observada en los valores porcentuales de dichas células. Por último, otro interés adicional como consecuencia del tratamiento aplicado, sería asociar los cambios clínicos observados a las modificaciones cuantitativas en los niveles de células regulatorias.

La precisa evaluación clínica del paciente lúpico es necesaria puesto que la enfermedad presenta un fenotipo complejo, un curso variable y una morbilidad acumulativa en el tiempo, puesto que nuevos órganos y sistemas pueden ser afectados, incluso varios años posteriores al diagnóstico inicial. La determinación de nuevos parámetros inmunológicos como las Tregs, sus subpoblaciones y la evaluación funcional de las mismas podrían contribuir tanto al diagnóstico como al pronóstico de esta compleja patología.

Tabla 2. Niveles de células TCD4+FoxP3+CD25+/-, autoanticuerpos, inmunoglobulinas totales, C3, C4, cociente LTCD4+/LTCD8+, células T activadas y linfocitos B, en pacientes lúpicos con enfermedad activa e inactiva, y en un grupo control de niños sanos.

| | LES activo (n:6) | LES inactivo (n:6) | Grupo Control (n:10) |
|---|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| CD4+FoxP3+CD25- (%) | 5.92±3.23 ^a | 2.22±2.13 | 1.59±0.44 |
| No de tests positivos FAN | 4 | 3 | 0 |
| ADN | 2 | 0 | 0 |
| ENA (Ro, La, Sm, RNP) | 8 ^b | 1 | 0 |
| RF No de tests > límite de detección (mediana IU/mL -rango) | 3 22.96 (20-33) | 1 20.6 (20-23) | 0 <20 IU/mL |
| No de pacientes con hallazgos positivos al menos para un autoanticuerpo del to- tal evaluados | 6 | 4 | 0 |
| Igs totales mg/dL (media ± DS) | 1904 ± 521 ^c | 1726 ± 599 | 1244 ±170 |
| C3 mg/dL (media ± DS) | 110.8 ± 57,8 | 95.6 ± 15,3 | 120±11 |
| C4 mg/dL (media ± DS) | 13.2 ± 8,2 ^d | 12.2 ± 4,3 | 35±5 |
| % LTCD4+ / % LTCD8+ (mediana-rango) | 0.95 (0.43-1.94) | 0.97 (0.32-1.53) | 1.21 (1.17-1.25) |
| % LTCD3+HLADR+ (media ± DS) | 16.8 ± 7.0 ^e | 8.3 ± 5.8 | 7±3 |
| % LBCD19+ (media ± DS) | 18.7 ± 4.6 ^f | 10.2 ± 6.2 | 13±4 |

^a p<0.05, activo vs inactivo y control. ^b p<0.05, activo vs inactivo. ^c p<0.05, activo e inactivo vs control.
^d p<0.05, activo e inactivo vs control. ^e p< 0.05, activo vs inactivo y control. ^f p<0.05, activo vs inactivo y control.

Bibliografía

1. Thong B, Olsen N. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology* 2017;56: i3i13.
2. Tsokos G. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365:2110 -21.
3. Feng X, Zou Y, Pan W, Wang X, Wu M, Zhang M, et al. Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014 Mar;23(3):327-34. doi: 10.1177.
4. Aggarwal A, Srivastava P. Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE?. *Int J Rheum Dis* 2015 Feb;18(2): 182-91.doi: 10.1111.
5. La Paglia G, Leone M, Lepri G, Vagelli R, Valentini E, Alessia Alunno A, et al. One year in review 2017: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 (4): 551-561.Epub 2017 Jul 11.
6. Piccirillo C, d'Hennezel E, Sgouroudis E, Yurchenko E. CD4+Foxp3+ regulatory T cells in the control of autoimmunity: in vivo veritas. *Curr Opin Immunol* 2008; 20:655-62.
7. Chang X, Zheng P, Liu Y. Homeostatic proliferation in the mice with germline FoxP3 mutation and its contribution to fatal autoimmunity. *J Immunol* 2008; 181:2399-406.
8. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino C, Hafler D. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nature* 2010; 10:490-500.
9. Buckner J. Mechanisms of impaired regulation by CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunol* 2010; 10: 849-859.
10. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, Zanders J, Sasson S, Landay A, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J Exp Med* 2006; 203:1693-700.
11. Zheng Y, Manzotti C, Burke F, Dussably L, Qureshi O, Walker L, et al. Acquisition of suppressive function by activated human CD4+ CD25- T cells is associated with the expression of CTLA-4 not FoxP3. *J Immunol* 2008; 181:1683-91.
12. Adeegbe D, Bayer A, Levy R, Malek T. Cutting edge: allogeneic CD4+CD25+FoxP3+ T regulatory cells suppress autoimmunity while establishing transplantation tolerance. *J Immunol* 2006; 176:7149-53.
13. Nishioka T, Shimizu J, Lida R, Yamazaki S, Sakaguchi S. CD4+CD25+FoxP3+ T cells and CD4+CD25- Foxp3+ T cells in aged mice. *J Immunol* 2006; 176:6586-93.
14. Suen J, Li H, Jong Y, Chiang B, Yen J. Altered homeostasis of CD4(+) FoxP3(+) regulatory T-cell subpopulations in systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2009; 127:196-205.
15. Mina R, Brunner H. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 2013; 21;15(4): 218.doi: 10.1186.
16. La Cava A. T-regulatory cells in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17(5):421-5. doi: 10.1177.
17. Bonelli M, Savitskaya A, Steiner C, Rath E, Smolen J, Scheinecker C. Phenotypic and functional analysis of CD4+ CD25- FoxP3+ T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2009; 182:1689-95.
18. Horwitz D. Identity of mysterious CD4+CD25- FoxP3+ cells in SLE. *Arthritis Res Ther* 2010, 12:101-3.
19. Lim H, Hillsamer P, Banham A, Kim C. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Immunol* 2005; 175:4180-83.
20. Zhang B, Zhang X, Tang F, Zhu L, Liu Y, Lipsky P. Clinical significance of increased CD4+CD25- FoxP3+ T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:1037-40. doi: 10.1136.
21. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: S 14-S17.doi: 10.1016.
22. Gladman D, Ibañez D, Urowitz M. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *Journal of Rheumatology* 2002; 29: 288-291.
23. Lam G, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: S120-S132.
24. Mosca M, Merrill J, Bombardieri S. Assessment of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. In *Systemic Lupus Erythematosus*. Chapter 2, pages 19-23. Elsevier 2007
25. Fazekas de St Groth B, Landay A. Regulatory T cells in HIV infection: pathogenic or protective participants in the immune response? *AIDS* 2008; 22:671-83.
26. Moes N, Rieux-Laucat F, Begue B, Verdier J, Neveu B, Patey N, et al. Reduced expression of FoxP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early- onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* 2010; 139: 770-8

27. Emerging functions of regulatory T cells in tissue homeostasis. Sharma A, Rudra D. *Front Immunol* 2018; 9:1-25.
28. Arpaia N, Green J, Moltedo B, Arvey A, Hemmers S, Yuan S, et al. A distinct function of regulatory T cells in tissue protection. *Cell* 2015; 162: 1078-89.
29. Jacobi A, Reiter K, Mackay M, Aranow C, Hiepe F, Radbruch A, et al. Activated memory B subsets correlate with disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: delineation by expression of CD27, IgD, and CD95. *Arthritis Rheum* 2008; 58(6):1762-73.
30. Wing JB, Sakaguchi S. FoxP3(+) T(reg) cells in humoral immunity. *Int Immunol* 2014, 26: 61-9.
31. Jyh-Hong I, Li-Chieh W, Yu-Tsan L, Yao-Hsu Y, Dong-Tsamm L, Bor-Luen C. Inverse correlation between CD4+ regulatory T-cell population and autoantibody levels in paediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2006; 117: 280-6.
32. Birmingham D, Irshaid F, Nagaraja H, Zou X, Tsao B, Yu C, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus* 2010; 19:1272-80.
33. Gandino I, Scolnik M, Bertiller E, Scaglioni V, Cattogio L, Soriano E. Complement levels and risk of organ involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine* 2017; 4 doi 10.1136.
34. Yang X, Wang W, Xu J, Zhang M, Mei H, Shen Y, et al. Significant association of CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells with clinical findings in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Transl Med* 2019; 7:93 doi 10.21037.
35. Josefowicz S, Lu L, Rudensky A. Regulatory T cells: mechanism of differentiation and function. *Ann Rev Immunol* 2012; 30:531-64.
36. Lu L, Barbi J, Pan F. The regulation of immune tolerance by FOXP3. *Nat Rev Immunol* 2017; 17:703-17.

Corea como manifestación inicial de Encefalitis Autoinmune Mediada por Anticuerpos Anti-NMDA, a propósito de un caso.

Pujol Bartumeu MM¹; Sosa R²

Resumen

Las encefalopatías autoinmunes constituyen un grupo de patologías infrecuentes, con sintomatología neurológica inespecífica y de creciente sospecha clínica. La encefalopatía contra receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) es la más frecuente. Se presenta el caso de un paciente masculino de 11 años, previamente sano que inicia con movimientos coreoatetósicos en hemicuerpo derecho. A las 96 hs agrega disartria, labilidad emocional y alteración en el ciclo del sueño-vigilia, por lo que se sospecha encefalitis autoinmune. Se confirmó el diagnóstico mediante anticuerpos en LCR positivos para anti-NMDA. Presentó buena respuesta al tratamiento con inmunoglobulina.

Palabras clave: Corea, Encefalitis autoinmune, Encefalitis Antirreceptor N-Metil-D-Aspartato, Corticoterapia, Inmunoglobulina.

Summary

The autoimmune encephalopathies are a group of infrequent pathologies, with nonspecific neurological symptoms and increasing clinical suspicion. Encephalopathy against N-methyl-D-aspartate receptors (NMDA) is the most frequent. We report a healthy 11 years-old male who presented choreoathetosis movements in right half body. 96 hours later he adds dysarthria, emotional lability and alteration in the sleep-wake cycle, then it was suspected autoimmune encephalitis. The diagnosis was confirmed by positive anti-NMDA antibodies in CSF. He had a good response to immunoglobulin treatment.

Key words: Korea, Autoimmune encephalitis, N-Methyl-D-Aspartate antireceptor encephalitis, Corticotherapy, Immunoglobulin

Introducción

Las encefalopatías autoinmunes son un grupo de patologías infrecuentes en pediatría. La encefalopatía contra receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) es la más frecuente.

falopatía contra receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) es la más frecuente.

El pródromo no se diferencia de una virosis. La clínica neurológica es dominante. Son frecuentes los trastornos discinéticos (orofaciales, de tronco y de miembros), cognitivos y del ritmo sueño-vigilia. También se reportan cambios en el comportamiento y/o personalidad, convulsiones y disautonomías^{1,2,3}.

En algunos casos, suelen confundirse con cuadros psiquiátricos, por lo que son medicados erróneamente.

El diagnóstico confirmatorio se realiza mediante detección de anticuerpos anti-receptor contra la subunidad NR1 del receptor NMDA en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR)¹. El título de anticuerpos en el LCR puede correlacionarse estrechamente con la evolución clínica¹. Presentan signos inespecíficos en LCR, electroencefalograma (EEG) y resonancia nuclear magnética (RNM), que orientan al diagnóstico.

El tratamiento de primera línea está constituido por corticoterapia, gammaglobulina o plasmaféresis. Es importante descartar previamente patología neoplásica.

Presentan pronóstico favorable en la mayoría de los casos, revirtiendo la clínica en un tiempo medio de 6 semanas.

Presentamos el caso de un paciente con cuadro clínico compatible con encefalitis autoinmune que dentro de los diagnósticos diferenciales iniciales se sospechó hemicorea de Sydenham.

Caso Clínico

Niño de 11 años previamente sano, sin antecedentes de infección viral, comenzó 48 horas previas a la consulta con movimientos coreoatetósicos, facio-braquio-cruales en hemicuerpo derecho sin pérdida de conciencia. Primeramente fue interpretado como crisis convulsiva focal por lo que se

¹ Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, residente de pediatría, tercer año.

² Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, jefe de sala de internación "CEM 2".

Dirección Postal. María Mercedes Pujol. Residencia de Pediatría Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA. E-mail: mech.pujol@hotmail.com.ar

Trabajo recibido el 3 agosto 2020 y aprobado el 11 diciembre 2020

realizó EEG sin hallazgos de relevancia, se medicó con carbamazepina sin evidenciar mejoría. Cultivo de gérmenes comunes y PCR en LCR para Adenovirus, Influenza, Herpesvirus y Enterovirus negativos. Citoquímico de LCR: 7 elementos/mm³, proteínas 0,28 mg/dl, lactato 1,6 mmol/l. Junto al servicio de Reumatología, se sospechó hemicorea de Sydenham. Por ecocardiograma y Anti-estreptolisina (ASTO) dentro de parámetros normales se descarta dicho diagnóstico. Se realiza tomografía axial computada (TAC) y angio-resonancia de cerebro sin hallazgos patológicos, descartando origen vascular. Durante el período de hospitalización, el sujeto presentó una crisis parcial compleja, por lo cual se descendió progresivamente carbamazepina y se agregó clobazam al esquema anti-epiléptico. A las 96 hs agrega disartria, labilidad emocional, alteración en el ciclo del sueño-vigilia y un único episodio de desinhibición sexual por lo que se sospechó encefalitis autoinmune. Inició tratamiento con metilprednisolona 1 gr/día por 5 días, sin respuesta, previa toma de muestra de suero y LCR para búsqueda de anticuerpos. Posteriormente recibió gammaglobulina 2 gr/kg/dosis con franca mejoría. Se confirmó el diagnóstico mediante anticuerpos en LCR positivos para anti-NMDA mediante inmunohistoquímica.

Es seguido ambulatoriamente por el servicio de neurología con controles anuales, presenta trastorno del aprendizaje, memoria y distimia.

Discusión

El caso de nuestro paciente demuestra la dificultad que plantea realizar el oportuno diagnóstico de estas patologías. Representan el 1 o 2 % de las encefalopatías de origen desconocido. El 40% de las encefalitis autoinmunes se producen en pacientes pediátricos¹. La encefalopatía contra receptores NMDA, descrita por primera vez en 2005¹, es la más frecuente.

Es importante descartar el origen infeccioso por su frecuencia. Nuestro paciente no presentó rescate de germen en LCR.

Durante muchos años se consideraron estas encefalopatías como manifestaciones paraneoplásicas de teratoma de ovario y mediastino, cáncer de pulmón de células pequeñas, mama, células germinales de testículos, linfoma Hodgkin, o neuroblastoma^{1, 3}. Actualmente se conoce que no es excluyente dicha asociación, en especial en pediatría³. En nuestro sujeto se descartó el origen neoplásico.

Si bien nuestro paciente era varón, es más frecuente en mujeres¹. En cuanto a la presentación clínica, nuestro paciente era un niño sano que comenzó con movimientos atípicos. Según la bibliografía,

debe sospecharse en pacientes previamente sanos con clínica psiquiátrica o neurológica^{1, 3}. Las encefalopatías por NMDA se manifiestan característicamente con corea, distonía, mioclónica, ataxia, parkinsonismo, convulsiones, y discinesias⁴. Además, se han reportado alteraciones en la memoria, conducta y cognición; trastornos del lenguaje y sueño; y disautonomías^{1, 2}. La presentación con síntomas psiquiátricos es más frecuente en adolescentes y adultos, mientras que la presentación con movimientos anormales y/o convulsiones es más frecuente en niños pequeños⁴. Destacamos una serie de casos de 20 pacientes realizada por Armangue T, et al⁵, en la cual se compara la presentación clínica en niños y adolescentes [ver tabla 1]. Durante la internación, nuestro paciente agregó disartria, labilidad emocional y alteración en el ciclo del sueño-vigilia. Presentó, además, un único episodio de desinhibición sexual.

Como describimos en la introducción, suelen confundirse con cuadros psiquiátricos, por lo que son medicados erróneamente. La Corea de Sydenham suele ser confundida con encefalitis por NMDA, principalmente al inicio del cuadro ya que ambos trastornos presentan un inicio subagudo y alteraciones neuropsiquiátricas y conductuales⁴.

Suelen requerir tratamiento sintomático con anti-convulsivantes, inductores del sueño, antipsicóticos, entre otros². El uso de medicación sintomática no implica severidad². La literatura reporta que algunos pacientes han requerido cuidados intensivos por afección del centro respiratorio o arritmias¹.

Es importante tener en cuenta signos inespecíficos que orienten el diagnóstico, como LCR con pleocitosis linfocítica, proteinorraquia y bandas oligoclonales. El 50% presenta alteraciones en RMN como hiperintensidad en FLAIR o en secuencias T2 en corteza cerebral, cerebelosa o lóbulo temporal medial. También han sido reportadas en cuerpo calloso y en tronco cerebral. Se observó, con menor frecuencia, un aumento transitorio del contraste en corteza cerebral, cerebelo, ganglios de la base y meninges. El EEG presenta actividad generalizada lenta, desorganizada con o sin descargas ictales^{1, 3}. Nuestro paciente no presentó dichos hallazgos, el citoquímico de LCR, EEG y angioresonancia fueron normales.

Las recomendaciones para aplicar el tratamiento están basadas en series de casos¹. El tratamiento específico incluye primeramente descartar origen tumoral y realizar el tratamiento correspondiente. El manejo de primera línea es con corticoides, gammaglobulinas o plasmaféresis². Nuestro paciente no respondió a la corticoterapia, presentando mejoría clínica luego de infusión de gammaglobulina.

Tabla 1. Descripción de pacientes con encefalitis mediada por anticuerpos Anti-NMDA.

| Rango etario | 8 m - 12 a | 12-18 a | Total |
|---------------------------------|------------|-----------|-----------|
| Número de pacientes | 9 (100%) | 11 (100%) | 20 (100%) |
| Sexo femenino | 3 (33%) | 11 (100%) | 14 (70%) |
| Edad media | 3 a | 15 a | 13 a |
| Asociación neoplásica | 0 | 2 (18%) | 2 (20%) |
| Pródromo | 6 (67%) | 5 (45%) | 11 (55%) |
| Síntomas psiquiátricos | 3 (33%) | 5 (45%) | 8 (40%) |
| Síntomas neurológicos | 6 (67%) | 6 (55%) | 12 (60%) |
| Alteraciones EEG | 8 (89%) | 10 (90%) | 18 (90%) |
| Alteraciones RMN | 5 (55%) | 4 (36%) | 9 (45%) |
| LCR con pleocitosis | 4 (44%) | 10 (91%) | 14 (70%) |
| Corticoterapia | 9 (100%) | 11 (100%) | 20 (100%) |
| Gammaglobulina | 6 (67%) | 9 (82%) | 15 (75%) |
| Plasmaféresis | 1 (11%) | 0 | 1 (5%) |
| Rituximab | 2 (22%) | 3 (27%) | 5 (25%) |
| Retraso diagnóstico mayor a 1 m | 3 (33%) | 4 (36%) | 7 (35%) |
| Retraso diagnóstico mayor a 2 m | 0 | 2 (18%) | 2 (10%) |
| Recuperación total | 5 (55%) | 7 (63%) | 12 (60%) |
| Discapacidad moderada | 3 (33%) | 2 (18%) | 5 (25%) |
| Discapacidad severa | 1 (11%) | 1 (9%) | 2 (10%) |
| Muerte | 0 | 1 (9%) | 1 (5%) |

En algunos centros se utiliza combinación de estos tratamientos como primera línea, siendo corticoterapia y gammaglobulina la asociación más frecuente⁶. Entre un 30-40% falla y requieren segunda línea de tratamiento³, como ciclofosfamida, rituximab, metotrexato, micofenolato de mofetilo y azatioprina. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de pacientes que son refractarios a dichos tratamientos⁷. La recuperación espontánea tam-

bién se ha descrito¹. El tratamiento precoz reduce los títulos de anticuerpos, mejora el pronóstico y disminuye recaídas¹. Se confirmó el diagnóstico de nuestro paciente mediante anticuerpos en LCR positivos para anti-NMDA mediante inmunohistoquímica.

A pesar de los síntomas graves, la mayoría de los pacientes responden favorablemente¹. La clínica suele revertir en un tiempo medio de 6 semanas.

La recuperación de los síntomas suele ser en orden inverso al orden de aparición¹. Nuestro paciente presentó franca mejoría clínica. Al alta continuó con control por neurología y psicología por persistir con labilidad emocional. Durante un tiempo los pacientes necesitan un enfoque multidisciplinario, incluyendo rehabilitación física, y tratamiento psiquiátrico¹.

Es importante remarcar que en este caso hubo una demora en la sospecha clínica por descartar causas más frecuentes de encefalopatía. Es frecuente la persistencia de anticuerpos en LCR o sangre en pacientes recuperados, sugiriendo una

potencial una recaída³. El 20 o 25% de los pacientes recaen. Debido a esto, en los pacientes que responden adecuadamente se sugiere continuar con la inmunosupresión por un año¹. En aquellos pacientes con recaída, cuya patología de origen fue oncológica, se debe sospechar la presencia de tumores recurrentes¹.

Conclusión

La encefalitis autoinmune plantea un gran abanico de diagnósticos diferenciales. Es importante sospechar esta patología ya que presenta buen pronóstico con el tratamiento adecuado.

Bibliografía

1. Santiesteban-Velázquez NJ, Merayo-Llanes RY. Encefalitis sinápticas autoinmunes. *Rev Mex Neurol*. 2011; 12(4): 204-209.
2. Shekeeb M, Jones D, Hong M, et al. Symptomatic treatment of children with anti NMDAR encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58: 376–384. DOI: 10.1111/dmnc.12882.
3. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol*. 2012 Nov; 27(11): 1460–1469. DOI: 10.1177/0883073812448838.
4. Balint B, Vincent A, Meinck HM et al. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain*. 2018;141(1):13- 36. doi:10.1093/brain/awx189
5. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, et al. Pediatric Anti-NMDAR encephalitis-Clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013 Apr; 162(4): 850–856.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.10.011.
6. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-165. doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1
7. Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, et al. Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children. *Dev Med Child Neurol*. 2015, 57: 95.DOI: 10.1111/dmnc.12545.
8. Iro MA, Sadarangani M, Absoud M, et al. Immunoglobulin in the Treatment of Encephalitis (IgNiTE): protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2016;6:e012356. DOI:10.1136/bmjopen-2016-012356.

Enfisema pulmonar intersticial post-neumonía en un lactante. Reporte de un caso.

González NE¹, Calleri BH¹, Masucci AE², Regueiro F¹, Giorgetti M¹, Pawluk VO¹.

Resumen

El enfisema pulmonar intersticial afecta clásicamente a recién nacidos pretérmino sometidos a ventilación mecánica. Su diagnóstico fuera del período neonatal es inusual. La conducta terapéutica en muchos casos puede ser expectante, pero otros casos requieren resolución quirúrgica. Se presenta el caso clínico de un varón de dos meses, sin antecedentes perinatólogicos de relevancia, que presentó una neumonía necrotizante y posteriormente desarrolló enfisema pulmonar intersticial que requirió tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: enfisema pulmonar intersticial, niños, neumonía.

Abstract

Pulmonary interstitial emphysema classically affects preterm infants undergoing mechanical ventilation. Its diagnosis outside the neonatal period is unusual. Therapeutic management may in many cases be expectant, but other cases require surgical resolution. We present the case of a male of two months, with no relevant perinatal history, who presented with necrotizing pneumonia and later developed interstitial pulmonary emphysema that required surgical treatment.

Key words: *Pulmonary interstitial emphysema, children, pneumonia.*

Introducción

El enfisema pulmonar intersticial (EPI) es una enfermedad que se observa con más frecuencia en recién nacidos pretérmino sometidos a ventilación mecánica. En estos casos, debido a cambios repentinos en los volúmenes pulmonares y en la presión transpulmonar, se rompe la base membranosas de la pared alveolar y desde allí el aire puede acceder al intersticio pulmonar a lo largo de los paquetes vasculares bronquiales¹. Los cambios

secundarios que se producen en los sacos alveolares causan ruptura de los septos alveolares. El escape de aire puede llegar a producir neumotórax o neumomediastino².

Existen pocos reportes de esta entidad fuera del período neonatal. El objetivo de esta comunicación es describir el caso de un lactante de 2 meses de edad que presentó neumonía necrotizante y posteriormente desarrolló EPI.

Caso clínico

Varón de 2 meses de edad, eutrófico, nacido de término, sin antecedentes patológicos previos, fue traído a la consulta por presentar fiebre y dificultad respiratoria de 96 horas de evolución. Presentaba marcada hipoventilación en campo medio y base pulmonar izquierda, con opacidad homogénea a dicho nivel en la radiografía de tórax. Se internó con diagnóstico de neumonía y se inició tratamiento endovenoso con ceftriaxona previa toma de hemocultivos. En las siguientes 48 horas el paciente persistió febril y comenzó con requerimientos de oxígeno suplementario por cánula nasal. Se realizó nueva radiografía que reveló imágenes radiolúcidas, heterogéneas, compatibles con áreas de necrosis (Imagen 1). Se agregó al tratamiento clindamicina.

Se realizó tomografía computada de tórax, observándose en lóbulo superior izquierdo imagen de aspecto multiquístico, con niveles hidroaéreos, áreas hipodensas y tabiques que reforzaban tras la administración de contraste. Durante el procedimiento anestésico para realizar la tomografía, se observó salida de material purulento proveniente del área comprometida, interpretándose como neumonía necrotizante, por lo que se continuó con el tratamiento antibiótico. No se aislaron gérmenes en los aspirados de dichas secreciones respiratorias ni en los hemocultivos. El paciente evolucio-

¹ División Neumotisiología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

² División Anatomía Patológica, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Postal: Norma Gonzalez. División Neumotisiología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Av. Montes de Oca 40 (1270) CABA. E-mail negonza@intramed.net

Trabajo recibido el 17 enero 2020 y aprobado el 10 julio 2020

Imagen 1. Radiografía de tórax frente y perfil: Se observa una opacidad redondeada con hiperclaridades en su interior que ocupa los dos tercios inferiores del hemitórax izquierdo.



nó favorablemente y fue externado tras cumplir 14 días de tratamiento intravenoso, continuando por vía oral con amoxicilina ácido clavulánico y trimetoprima-sulfametoxazol durante 2 semanas más. Continuó seguimiento en forma ambulatoria para controlar la evolución de los neumatoceles. Luego de dos meses de haber finalizado el tratamiento antibiótico, presentó taquipnea, compromiso de la mecánica respiratoria y en la radiografía de tórax, sobredistensión de las lesiones izquierdas con desviación del mediastino por una bulla hipertensiva (Imagen 2). Se realizó lobectomía de lóbulo superior izquierdo. En el estudio anatómopatológico de la pieza quirúrgica se observó una pared quística revestida por una densa capa fibrótica que incluía disgregados vasos congestivos y numerosas células gigantes tipo cuerpo extraño; en otro sector gran dilatación de los atrios alveolares y alveolos, con espacios aéreos confluentes. Diagnóstico: EPI (Imagen 3).

El paciente presentó buena evolución post quirúrgica, sin observarse complicaciones durante el seguimiento, en los 12 meses siguientes.

Se obtuvo el consentimiento informado de la madre del paciente para la publicación del caso clínico.

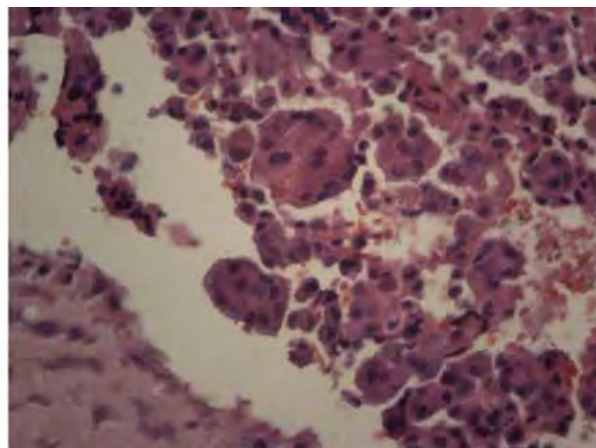
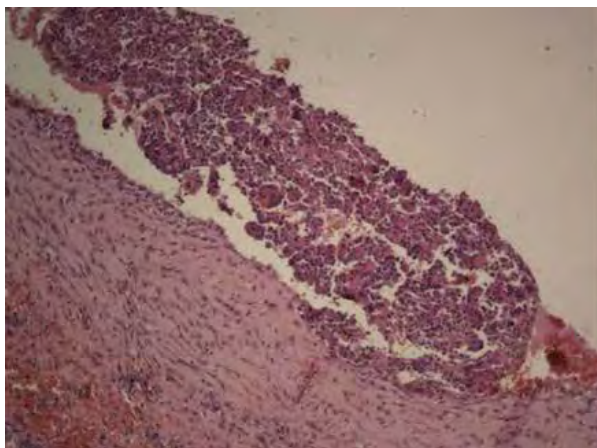
Discusión

El EPI se define por la presencia de aire ectópico en el tejido conectivo laxo de los espacios perivasculares, peribronquiales y tabiques interlobulillares, debido a la sobredistensión y ruptura alveolar¹. La mayoría de los casos se han reportado en recién nacidos de pretérmino sometidos a respiración

Imagen 2. Radiografía de tórax frente: A los 2 meses de finalizado el tratamiento antibiótico se observa una gran bulla en el pulmón izquierdo.



mecánica o ventilación a presión positiva². También puede producirse por aspiración de material extraño (por ejemplo, meconio), oclusión parcial de bronquios o bronquiolos, hipoplasia pulmonar, o como aparición espontánea en neonatos sin ninguna complicación respiratoria previa³.



Si bien son pocos los casos reportados fuera del período neonatal, se ha observado EPI en pacientes con bronquiolitis por virus sincicial respiratorio^{4,5}, neumonía⁶, tuberculosis congénita⁷ y como complicación en niños con Bronquiolitis Obliterante posinfecciosa⁸.

A nivel macroscópico, la distribución del EPI puede estar confinada a un lóbulo (EPI localizado) o puede tener una distribución difusa por todos los lóbulos (EPI difuso). Los quistes son simples o pueden estar intercomunicados, delimitados por una superficie interna lisa, separados por septos de grosor variable. El tamaño de los quistes varía desde escasos milímetros hasta un máximo de 3 a 4 cm. La forma localizada, como la que presentaba nuestro paciente, generalmente presenta quistes más grandes, en uno o dos lóbulos pulmonares, que producen compresión y atelectasias en el parénquima adyacente².

En muchos de estos casos es difícil diferenciar esta patología de los quistes pulmonares congénitos, especialmente si se detectan por una sobreinfección. La observación cronológica de las radiografías y las características ecográficas o tomográficas de la lesión pueden orientar⁹, pero en muchos casos el diagnóstico definitivo se obtiene con el estudio anatomopatológico.

Microscópicamente en el EPI se observa dilatación quística alveolar, la pared quística muestra variable grado de fibrosis y reacción gigantocelular tipo cuerpo extraño (células multinucleadas). Los quistes se distribuyen alrededor de la trama broncovascular y a lo largo de los septos interlobulares. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con la Malformación congénita de la vía aérea que consiste en quistes revestidos por epitelio pseudoestratificado ciliado, el Enfisema lobar congénito que presenta dilatación alveolar sin ruptura alveolar, la Lesión bullosa placentoides pulmonar (quistes uni o multilocu-

lares revestidos por estructuras papilares con eje conectivo vascular, numerosas células espumosas, folículos linfoides, musculo liso y tejido adiposo), y la Histiocitosis de células de Langerhans en la que se observa lesión bronquial o bronquiolar con abundante cantidad de células de Langerhans (histiocitos), eosinófilos, sin cambios enfisematosos.

El tratamiento conservador y la conducta expectante que se tomó inicialmente en el paciente, corresponde a la indicada para el seguimiento de los neumatoceles o bullas que persisten luego de neumonías necrotizantes, causadas por *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*, las cuales suelen resolver por completo en unos pocos meses^{10,11}. También coincide con la opinión de otros autores que han observado resolución espontánea de las lesiones de EPI por otras causas^{2,12}. En el caso presentado se observó buena evolución durante dos meses, comenzando luego con signos y síntomas de sobre distensión de la lesión, por lo que fue necesario proceder a la cirugía. El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes con lesiones que empeoran y comprometen la mecánica respiratoria, afectan la función pulmonar o producen compromiso cardiovascular, o en los casos que presentan infecciones o neumotórax recurrentes^{6,8}.

Conclusiones

Si bien el EPI es una entidad clásicamente descrita en neonatos pretérminos sometidos a ventilación mecánica, también puede producirse en lactantes nacidos a término y sin patología previa, como complicación de una neumonía necrotizante. En estos casos suele indicarse tratamiento conservador, pero en ocasiones, como en el paciente presentado, es necesario el manejo quirúrgico. Una estricta supervisión clínica y radiológica permitirá definir la conducta terapéutica.

Bibliografía

1. Deutsch G, Rudzinski ER, Respiratory system. In Cohen MC, Scheimberg I, eds. *Essentials of Surgical Pediatric Pathology*. Cambridge University Press; 2014:171-190.
2. Bawa P, Soontarapornchai K, Perenyi A, Goldfisher R, et al. Development of Localized Pulmonary Interstitial Emphysema in a Late Preterm Infant without Mechanical Ventilation. *Case Rep Pediatr* 2014. 429797. 10.1155/2014/429797.
3. Freysdottir D, Olutoye O, Langston C, Fernandes J, et al. Spontaneous pulmonary interstitial emphysema in a term unventilated infant. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(4):374-378.
4. Aiyoshi T, Masumoto K, Shinkai T, Tanaka Y, et al. Pulmonary interstitial emphysema due to respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Int* 2016; 58 (9): 916-9.
5. Toledo del Castillo B, Gordillo I, Rubio García E, Fernández Lafever SN, et al. Diffuse persistent pulmonary interstitial emphysema secondary to mechanical ventilation in bronchiolitis. *BMC Pulmonary Medicine* 2016; 16:139.
6. Lee HS, Im SA. Pulmonary interstitial emphysema complicating pneumonia in an unventilated term infant. *Indian J Pediatr* 2010 ;77(9):1025-7.
7. Singh, T., Natt, N. K., Sharma, M., & Singh, H. (2014). Congenital Tuberculosis Complicated by Interstitial Pulmonary Emphysema. *J Clin Neonatol* 2014; 3(1):41-43.
8. Sancho-Hernández R, Pérez-Fernández LF, Cuevas-Schacht FJ. Enfisema lobar adquirido durante una neumopatía crónica intersticial: implicaciones quirúrgicas y revisión de la literatura. *Acta Pediatr Mex* 2013; 34:189-195.
9. Newman B, Caplan J. Cystic lung lesions in newborns and young children: differential considerations and imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 2014;35(6):571-87.
10. Masters IB, Isles AF, Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia* 2017; 9:11.
11. Al-Saleh S, Grasemann H, Cox P. Necrotizing pneumonia complicated by early and late pneumatoceles. *Can Respir J* 2008; 15:129-132.
12. Jassal MS, Benson JE, Mogayzel PJ Jr. Spontaneous resolution of diffuse persistent pulmonary interstitial emphysema. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(6):615-9.



Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

