



SOCIEDAD CHILENA DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

Organo Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica



CONTENIDO

- Editorial.
- Hidatidosis pulmonar.
- Manifestaciones respiratorias de las enfermedades reumáticas en niños.
- Neumonía secundaria a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
- Infecciones respiratorias en niños con síndrome de Down.
- Compromiso respiratorio en mucopolisacaridosis.
- Micosis pulmonar en paciente pediátrico con enfermedad granulomatosa crónica.
- Sarcoma de Ewing costal.



VIII JORNADAS PARA ESPECIALISTAS

Avances Tecnológicos en el Manejo de las Enfermedades Respiratorias

10 Y 11 MAYO 2013

Hotel Marina Las Condes · Alonso de Córdova 5727 · Las Condes, Santiago

Invitado extranjero **Miguel Gonçalves**



Presidente SOCHINEP

Daniel Zenteno

Vicepresidente SOCHINEP

Selim Abara

Ventilación Mecánica Domiciliaria
Dependencias Tecnológicas
Asma · Sueño · Genética
Función Respiratoria
Fibrobroncoscopía
Telemedicina

Inscripciones



EVENTOTAL Ltda.

Tel: (2) 2220 4553 · FAX: (2) 2224 1481

inscripciones@eventotal.cl

CAMINO EL ALBA 8670 · Las Condes

www.sochinep.cl

Valores de inscripción	Socio SOCHINEP Cuotas al día	No Socio
Médicos	\$30.000	\$40.000
Otros profesionales de la Salud	\$25.000	\$33.000
Becados Neumología Pediátrica	SIN COSTO	SIN COSTO
Becados Pediatría y estudiantes	Valor único \$15.000	

SOCIEDAD CHILENA DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

VOLUMEN 8

N° 1 - MARZO 2013

PÁGINAS 1-46

Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica

La Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica, órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica, publica artículos relevantes con la Salud Respiratoria Infantil y del Adolescente; dirigida principalmente a médicos generales, familiares, pediatras, subespecialistas en medicina respiratoria, kinesiólogos y enfermeras, con especial interés en aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. El Comité Editorial revisa cuidadosamente los trabajos enviados a nuestra sección y selecciona aquellos que brindan temas de revisión, controversia o actualidad científica. Nuestro propósito es difundir conceptos actuales y herramientas clínicas para una práctica médica adecuada con nuestros pequeños pacientes.

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

Revista Neumología Pediátrica (Neumol Pediatr)

Editor Responsable

Dr. Luis Enrique Vega-Briceño
Pediatra Broncopulmonar
Hospital Padre Hurtado
Universidad del Desarrollo
Santiago, Chile.
levega@udd.cl

Cuerpo Editorial

Dr. José A. Castro-Rodríguez
Pediatra Broncopulmonar
Profesor Auxiliar
Pontificia Universidad Católica de Chile
Santiago, Chile.

Dra. Ilse Contreras
Pediatra Broncopulmonar
Hospital Padre Hurtado
Santiago, Chile.

Dr. Luis Miguel Franchi
Neumólogo Pediatra
Pediátras Asociados
Lima, Perú.

Dr. Cristián García
Radiólogo Infantil
Profesor Titular de Radiología
Departamentos de Radiología y
Pediatria Pontificia Universidad
Católica de Chile
Santiago, Chile.

Dr. Manuel Gutiérrez
Neumólogo Pediatra
Profesor Asociado de Pediatría
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Perú.

Dra. Viviana Lezana
Pediatra Broncopulmonar
Profesor Auxiliar
Universidad de Valparaíso
Hospital Auxiliar.
Hospital Doctor Gustavo Fricke
Valparaíso, Chile.

Dra. Marcela Linares
Pediatra Broncopulmonar
Universidad Finis Terra
Clínica Indisa
Santiago, Chile.

Dr. Rodrigo Parra
Radiólogo Infantil
Profesor Auxiliar de Radiología
Departamento de Radiología
Pontificia Universidad Católica de Chile
Santiago, Chile.

Dr. Carlos Rodríguez
Neumólogo Pediatra
Bogotá, Colombia.

Dr. Iván Stand
Neumólogo Pediatra
Clínica de los Andes ISS
Docente Universidad del Norte
Barranquilla, Colombia.

Dr. Renato Stein
Neumólogo Pediatra
Departamento de Pediatría, Pontificia
Universidad Católica de Río Grande
Porto Alegre, Brasil.

Dr. Alejandro Teper
Neumólogo Pediatra
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Buenos Aires, Argentina.

Dr. Santiago Vidaurreta
Neumólogo Pediatra
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Buenos Aires, Argentina.

Producción:

EDITORIAL 

María Cristina Illanes
212 6384 - (09) 225 1534
E-mail: mcristina@editorialiku.cl

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

2013 Volumen 8 Número 1 Páginas 1-46

CONTENIDO / CONTENTS

EDITORIAL

Dr. Daniel Zenteno y Dr. Selim Abara 4

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

Hidatidosis pulmonar.

Pulmonary hydatidosis

Dr. Juan Rodolfo, Dra. Mónica Carrión, Dra. Maribel Freitas, Dr. Javier Real, Dra. Marisbell Merchán 5

Manifestaciones respiratorias de las enfermedades reumáticas en niños.

Respiratory manifestation of rheumatic disease in children

Dr. Vicente D'Arango, Dra. Bebella Nieto, Dra. Crhisol Meléndez 10

Neumonía secundaria a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Pneumonia associated with *Staphylococcus aureus* methicillin resistant.

Dr. Elías Kassis, Dr. José Vicente Gil, Dra. Jenny Planchet 17

Infecciones respiratorias en niños con síndrome de Down.

Respiratory infections in children with Down syndrome.

Dra. Marlis García, Dra. Julia Martínez, Dra. Carol Rodríguez, Dra. Wensuyen Bonilla 22

Compromiso respiratorio en mucopolisacaridosis.

Respiratory manifestations in mucopolysaccharidosis.

Dr. Jury Hernández 26

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

A propósito de un caso. Micosis pulmonar en paciente pediátrico con enfermedad granulomatosa crónica.

Case report. pulmonary mycosis in children with chronic granulomatous disease.

Verónica Castillo Le Maitre, Alfonso López Yelimar Del Valle, Celeste Gasta Briceño,
Jackeline Andrea Mesa de Sánchez, Verónica Martínez Verde 33

Sarcoma de Ewing costal.

Costal Ewing sarcoma.

Isabel Tovar, Milangela Parra, Marlene Villalón, Tatiana Cermeño, Maroxia Valle, Liseloth Garrido 38

EDITORIAL

Estimados Colegas y amigos:

Primero que nada queremos desearles un gran año 2013 junto a vuestras familias; esperamos que sigan participando de nuestras actividades, las que hemos planificado con bastante dedicación para el presente año.

Se mantendrán las reuniones clínicas mensuales en el Hotel Plaza el Bosque, Las Condes-Santiago; recientemente se realizó el sorteo de los distintos grupos de respiratorio de nuestro país donde se fijaron los centros expositores hasta agosto 2014.

Nuestro tradicional curso de especialistas se realizará los días 10-11 de mayo en el Hotel Marina- Las Condes, Santiago. El tema es "Avances Tecnológicos en el Manejo de Enfermedades Respiratorias". Como invitado internacional contaremos con el destacado Fisioterapeuta, Miguel Gonçalves de Portugal y otros destacados expositores nacionales.

Este año ofreceremos fondos de investigación concursables, cuyas bases se encuentran publicadas en nuestra página web, siendo su plazo límite de envío de documentación el 26 de Abril; se premiarán los 2 mejores proyectos por un millón de pesos cada uno.

La página web de nuestra sociedad (www.sochinep.cl) se encuentra activa y en ella pueden encontrar información sobre los distintos cursos y congresos que patrocinamos, información aportada por comisiones, link con nuestra revista y la neumored; en esta última iniciativa gratuita, se permite discutir casos clínicos que generan dificultad en su enfrentamiento.

Como ya es tradicional, este año tenemos programada la versión IX del Congreso Chileno de Neumología Pediátrica, a realizarse en Santiago, desde el 24 al 26 de Octubre, en el Hotel Intercontinental. Este evento, que cuenta con cuatro invitados internacionales de primer nivel y un novedoso programa, promete ser una actividad de gran interés para la especialidad.

Recogiendo la aspiración de la mayoría de nuestros socios, nos encontramos concretando iniciativas que nos van a permitir aportar con sociedades amigas en sus respectivos congresos anuales; tanto con la Sociedad Chilena de Pediatría como con la Sociedad de Enfermedades Respiratorias. Estamos seguros que estas iniciativas contribuirán a optimizar nuestras relaciones con esas Sociedades amigas y a difundir mejor el conocimiento de las Enfermedades Respiratorias en el niño.

Saludos cordiales

Dr. Daniel Zenteno
Presidente SOCHINEP

Dr. Selim Abara
Vicepresidente SOCHINEP

Hidatidosis pulmonar

Dr. Juan Rodulfo¹, Dra. Mónica Carrión², Dra. Maribel Freitas³,
Dr. Javier Real⁴, Dra. Marisbell Merchán⁵

¹ Hospital Universitario "Dr. Manuel Núñez Tovar" Maturín-Monagas.

² Complejo hospitalario Universitario Dr. Luis Razetti, Barcelona-Anzoátegui.

³ Centro Clínico La Pirámide, Maturín-Monagas.

⁴ Hospital Luis Ortega, Porlamar-Nueva Esparta.

⁵ Clínica José María Vargas, Araure-Portuguesa.

PULMONARY HYDATIDOSIS

Pulmonary hydatidosis is a parasitic disease caused by *Echinococcus granulosus* in its larval form that parasitizes the intestine of the dog and infects humans as accidental intermediate host. It is related to socio-poor sanitary conditions. It has a worldwide distribution with peaks in Argentina, Uruguay and Chile and European countries like Greece, Portugal and Spain. In Venezuela is rare. In general, patients remain asymptomatic for a long time due to slow growth of cysts that can affect any organ of the anatomy, but are located in most cases in liver and lung. Most patients have a single cyst, that is more common in the lower lobe of the right lung. Chest radiography to visualize the cavitated lesions, specifying the location, number and sizes through the chest tomography or resonance. Immunoserological studies can confirm the diagnosis. Surgical treatment is preferred, but medical treatment is reserved for multiple cysts, only single vesicle less than 5 cm, patients at high surgical risk or inoperable as pre and postoperative chemoprophylaxis. The drug of choice is albendazole. This condition is very rare in Venezuela, however radiologic imaging characteristics orient the diagnosis to confirm with immunoserology. In the case report draws attention to the bilateral nature of the condition is less common and good evolution with medical treatment in a short time.

Key words: Pulmonary hydatidosis, *echinococcus*.

RESUMEN

La hidatidosis pulmonar es una enfermedad parasitaria producida por el *Echinococcus granulosus* en su forma larvaria que parasita el intestino del perro e infecta al ser humano como huésped intermediario accidental. Está en relación con condiciones socio-sanitarias deficientes. Tiene una distribución mundial siendo más frecuente en Argentina, Uruguay y Chile y países europeos como Grecia, Portugal y España. En Venezuela es poco frecuente. En general los pacientes permanecen asintomáticos durante mucho tiempo, debido al crecimiento lento de los quistes que pueden afectar a cualquier órgano de la anatomía, aunque se localizan en la mayoría de los casos en hígado y pulmón. La mayoría de los enfermos presentan un solo quiste y es más frecuente en el lóbulo inferior del pulmón derecho. La radiografía de tórax permite visualizar la lesiones cavitadas, precisándose su ubicación, número y tamaños a través de la tomografía o resonancia de tórax. Los estudios inmunoserológicos permiten confirmar el diagnóstico. El tratamiento quirúrgico es de elección, sin embargo, el tratamiento médico está reservado para quistes múltiples, únicos univesiculares < 5 cm, pacientes de alto riesgo quirúrgico o inoperables y como quimioprofilaxis pre y postoperatoria. El fármaco de elección es el albendazol. Esta patología es muy poco frecuente en Venezuela, sin embargo, las imágenes radiológicas características permiten orientar el diagnóstico para confirmarlo con los estudios inmunoserológicos. En el caso reportado llama la atención de la bilateralidad de la afección que es lo menos común y la buena evolución con tratamiento médico en corto tiempo.

Palabras clave: Hidatidosis pulmonar, *echinococcus*.

INTRODUCCIÓN

La hidatidosis es una zoonosis producida por quistes hidatídicos, larvas enquistadas del metacéstodo que pertenece al género *Echinococcus* que parasita el intestino del perro.

Tiene una distribución mundial, conocida desde la época de Hipócrates; es decir es una enfermedad de los animales que eventualmente compromete al hombre. Predomina en zonas de cría de ganado ovino, bovino o caprino, y con menos frecuencia en donde existen otras poblaciones de animales herbívoros; relacionada con la ganadería en régimen extensivo o con infraestructuras sanitarias deficientes, asociadas generalmente a bajos niveles socioeconómicos y a la ausencia de educación sanitaria.

Alcanza una alta incidencia en países como Argentina, Uruguay, Chile, Australia, Nueva Zelanda y Europa, funda-

Correspondencia: Dr. Juan Rodulfo,
Hospital Universitario "Dr. Manuel Núñez Tovar" Maturín-Monagas.

mentalmente en Grecia, Portugal y España⁽¹⁾. Es infrecuente en Venezuela. Existen algunos casos publicados, pero como esta enfermedad zoonótica es desconocida por los médicos, ha sido confundida con lesiones cancerosas inoperables. Luego, la biopsia hace el diagnóstico. Razetti en 1901 fue el primero en mencionar el término de quiste hidatídico que había sido observado en Argentina. El primer caso venezolano de quiste hidatídico fue pulmonar, posiblemente debido a *E. granulosus*, en una paciente inmigrante de zonas endémicas de esa especie⁽²⁾. Recientemente en el año 2011, fue reportado por los autores de este artículo un caso de hidatidosis pulmonar poliquistica debido a *Equinococcus granulosus* en un escolar de 8 años de edad en la ciudad de Maturín, estado Monagas; quien habitaba en área rodeada de perros callejeros, de este caso se hará mención en este artículo de revisión.

Se acepta dentro del género *Echinococcus*, cuatro especies: *granulosus*, *multilocularis*, *vogeli* y *oligarthus*, siendo la primera la más frecuente⁽³⁾. La diseminación de esta patología ha sido favorecida por hábitos y conductas perniciosas que facilitan la infección de animales y del mismo hombre, como son la alimentación de los perros con vísceras crudas infectadas con quistes Hidatídicos obtenidas de matanzas familiares o clandestinas y el estrecho contacto que existe entre ambos⁽⁴⁾.

El *Echinococcus granulosus* en su forma adulta vive en el intestino del perro eliminando huevos periódicamente con la materia fecal. Estos huevos pueden ser ingeridos accidentalmente por los huéspedes intermediarios, entre ellos en hombre. En el intestino delgado los huevos eclosionan liberando el embrión hexacanto, quién pasa a través de las vellosidades intestinales a la circulación venosa hasta alojarse en el tejido hepático donde formará la hidátide. En caso de ser superado el filtro hepático el embrión continúa por el sistema circulatorio hasta el pulmón. Eventualmente puede continuar su migración alcanzando variadas localizaciones tal como riñón, cerebro, tejido óseo, muscular, etc⁽⁵⁾.

Los quistes característicos de la hidatidosis poseen diferentes localizaciones, pero 65% se localiza en hígado y 10% en pulmón, siguiendo en orden decreciente en cerebro. Condiciona hemorragias, atrofias, necrosis por compresión vascular, hipertensión endocraneal, ictericia por compresión de vías biliares entre otros. La presencia de estas lesiones plantea problemas diagnósticos diferenciales con neoplasias y abscesos. El abordaje diagnóstico por laboratorio incluye métodos directos e indirectos. El interés para diagnosticar acertadamente esta parasitosis ha traído consigo el diseño y elaboración de técnicas de laboratorio rápidas, específicas y accesibles⁽⁶⁾.

Aproximadamente el 75% de los quistes se localizan en el hígado, sobre todo en el lóbulo derecho, 30% en el pulmón y alrededor de un 15% en otros órganos. En 20% de los casos se observan quistes en varias ubicaciones. El quiste contiene un líquido claro y transparente que lo mantiene distendido. En la pared se distinguen dos capas, la externa, formada por mucopolisacáridos, es acelular y de estructura laminada y la capa interna o membrana germinativa, que prolifera y origina agregados de células que se vacuolizan y forman las denominadas vesículas prolíferas. A su vez, por gemación, en el interior de ellas se forman escólex o cabezas

de las futuras tenias. Con el tiempo, las vesículas se desprenden de la membrana germinativa y flotan libremente en el interior del quiste (vesículas hijas) algunas se rompen y liberan los escólex, que se acumulan en el fondo del quiste en forma de la denominada arena hidatídica. El quiste está envuelto por una cápsula de tejido conjuntivo o adventicia, que procede de la transformación fibrosa del órgano donde asienta. Crece lentamente, alrededor de 1 cm por año, comprimiendo las estructuras adyacentes⁽⁷⁾.

CLÍNICA

La evolución del quiste hidatídico puede ser silenciosa por varios años. Durante la etapa de crecimiento silente o preclínico, su presencia pasa inadvertido por el paciente y por el médico, luego se exterioriza por síntomas y signos inherentes al órgano donde se aloja⁽⁸⁾. En el hígado se manifiesta por dolor o por una sensación vaga de plenitud en hipocondrio derecho, pudiéndose hallar a la exploración física hepatomegalia uniforme si el quiste crece en el centro del hígado, o de aspecto tumoral si lo hace en la superficie⁽⁹⁾.

En el pulmón el quiste no complicado presenta síntomas discretos como: dolor vago, tos, expectoración o disnea⁽³⁾ y al examen físico signos de tumoración como matidez, disminución del ruido respiratorio y soplo⁽¹⁰⁾. Puede presentar sintomatología de insuficiencia respiratoria⁽⁶⁾. En la mayoría de los casos, los síntomas comienzan cuando el quiste tiene 5 a 6 cm de diámetro. Los quistes pulmonares se suelen descubrir durante una exploración radiológica del tórax efectuada por otras razones⁽¹¹⁾. La mayoría de los enfermos presentan un solo quiste y es más frecuente en el lóbulo inferior del pulmón derecho. La hidatidosis pulmonar múltiple puede ser primitiva o secundaria⁽³⁾. En el primer caso, lo es frecuentemente por vía venosa, y la secundaria por contaminación local o embolígena proveniente de otras localizaciones a distancia⁽⁹⁾.

COMPLICACIONES

Si el quiste se rompe a los bronquios se produce hidatidoptisis o eliminación con la tos o por vómica de elementos hidatídicos macro o microscópicos (líquido sabor salado, restos de membranas, vesículas y elementos de la arenilla hidatídica). La vómica puede ser fraccionada, inaparente y puede acompañarse de hemoptisis. Si el quiste es evacuado a los bronquios en forma parcial, como sucede frecuentemente, se produce hidroneumoquiste y luego una pioneumoquiste hidatídica, en un 5% de los casos al quedar retenido en la cavidad elementos hidatídicos, se produce lo que se llama "membranas encarceladas".

Los quistes hidatídicos que crecen hacia la superficie pulmonar pueden romperse a la cavidad pleural originando una reacción serosa y rara vez una hidatidosis pulmonar secundaria⁽³⁾. El líquido hidatídico constituye el principal responsable de la estimulación antigénica⁽⁵⁾. El enfermo puede sensibilizarse frente a las proteínas del quiste cuando su contenido escapa hacia los tejidos. El 20% de los pacientes presenta reacciones anafilácticas, brotes recurrentes de urticaria

generalizada, aumento de los niveles de Ig E y/o eosinofilia. El shock anafiláctico como manifestación de la enfermedad es infrecuente, oscilando entre cifras que van desde el 1 al 7,5%⁽²⁾. El diagnóstico etiológico es fácil cuando el shock se presenta durante la manipulación quirúrgica del quiste hidatídico, pero la dificultad surge cuando se produce por la rotura espontánea del mismo⁽⁹⁾.

DIAGNÓSTICO

En las zonas endémicas las características clínicas hacen sospechar la presencia de la enfermedad; este diagnóstico clínico raramente se hace en regiones en las cuales la hidatidosis no es frecuente⁽¹¹⁾.

Actualmente, el diagnóstico de la hidatidosis humana está basado en la combinación de métodos de tratamiento de imagen (ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, rayos X) y ensayos inmunodiagnósticos (principalmente análisis inmunoenzimático [ELISA] e *immunoblotting*), estos últimos habitualmente utilizados como técnicas de confirmación de los casos sospechosos⁽¹²⁾. En el hemograma, el hallazgo más frecuente es la eosinofilia de más de 5%, signo que es compartido por otras patologías de tipo parasitarios como la ascariasis, triquinosis, larva migrans y la cisticercosis. Puede encontrarse también leucocitosis cuando el quiste presenta alguna complicación de tipo infeccioso. Perfil hepático (hepatograma): La elevación de las transaminasas y/o hiperbilirrubinemia sugieren complicaciones del quiste o compromiso de la vía biliar (rotura, abscesación)⁽¹³⁾.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Radiografía de tórax

Tiene un excelente rendimiento ya que permite el diagnóstico de las lesiones pulmonares y sospechar la presencia de quistes hepáticos cuando hay elevación diafragmática. Se pueden observar signos característicos cuando el quiste se comunica con la vía aérea. El aire sirve de contraste para el contenido líquido de la hidátide, y los signos son el *neumope-*

riquite, cuando el aire se ubica por dentro de la periquística y la separa del endoquiste; el signo del *camalote* cuando el quiste se ha vaciado parcialmente y es posible observar la membranas flotando en el líquido hidatídico restante; y el *morchio* o *imagen* poligonal cuando el quiste se ha vaciado completamente y sólo quedan las membranas⁽¹³⁾ (Figura 1). Pudiéndose clasificar de acuerdo a las imágenes radiológicas según Polat et al (Tabla 1).

La TAC y la RMN complementa los hallazgos de la radiografía simple y es de gran valor para identificar el componente líquido del quiste. También es útil para precisar las características de la pared del quiste es identificar lesiones asociadas, lo cual permite seleccionar más adecuadamente el proceso quirúrgico⁽¹⁵⁾ (Figura 2).

La ecografía muestra de manera característica quistes avasculares con estructuras internas compatibles con quistes hijos. La detección de calcificación mural apoya firmemente el diagnóstico de quiste hidatídico. Desde el punto de vista qui-

Tabla 1. Clasificación de Polat et al en base a la apariencia radiológica⁽¹⁴⁾

Tipo	Subtipos	Características radiológicas
I		Quiste simple sin "arquitectura interna"
II	IIA	Vesículas hijas redondeadas en la periferia del quiste (vesículas de menor atenuación que quiste)
	IIB	Vesículas hijas de mayor tamaño y morfología más irregular que ocupan la práctica totalidad del quiste. Imagen en roseta
	IIC	Masas de densidad relativamente alta con calcificaciones dispersas y alguna vesícula ocasional. representan la degeneración de un quiste viejo.
III		Quistes "muertos" con calcificación total del mismo
IV		Quiste complicado por rotura o sobreinfección de un quiste tipo I o II

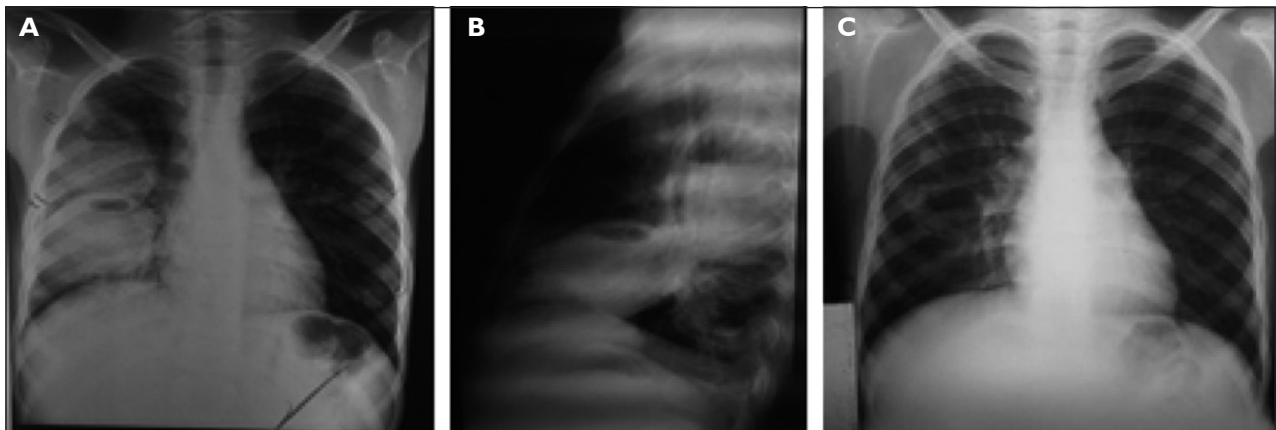


Figura 1. Escolar de 9 años con tos húmeda, disnea y dolor torácico de 2 sem de evolución, con diagnóstico de hidatidosis pulmonar por *Echinococcus granulosus*. **A)** Rx P-A de tórax: Lesiones cavitadas bilaterales a predominio de campo pulmonar derecho; **B)** Rx lateral de tórax: se evidencian las lesiones cavitadas con niveles hidroaéreos; **C)** Rx P-A de tórax: imágenes en clara resolución 21 días posterior a estar recibiendo Albendazol.

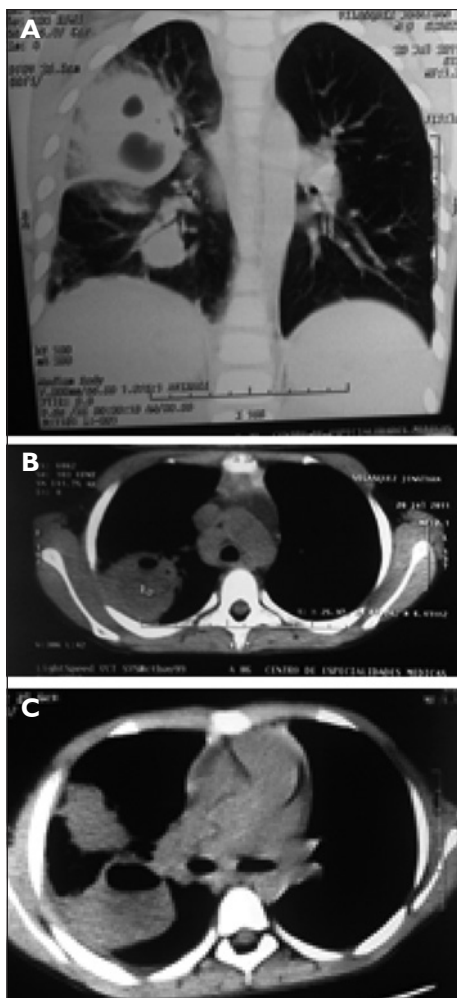


Figura 2. TAC de tórax de escolar de 9 años de edad de hidatidosis pulmonar. Apiciándose imágenes cavitadas con nivel hidroaéreo a nivel del pulmón derecho.

rúrgico, la ecografía permite seleccionar al cirujano la vía de abordaje de acuerdo con la localización del quiste, y le brinda además referencias anatómicas de la lesión con las estructuras intrahepáticas; esto es de utilidad en la cirugía de resección⁽¹⁶⁾.

Diagnóstico diferencial: cuando el quiste se halla en pulmón debe diferenciarse entre el carcinoma pulmonar primario o metastático, el absceso pulmonar y la tuberculosis. En un segundo plano queda la sospecha de infecciones por hongos, nocardias y otros procesos menos frecuentes⁽¹⁷⁾. Cuando se localiza en hígado, debe diferenciarse entre hemangioma, carcinoma metastático y absceso hepático bacteriano o amebiano⁽¹⁵⁾.

DIAGNÓSTICOS DE LABORATORIO

a) Inmunoelectroforesis: se basa en una banda de precipitación en la zona de las albúminas conocido como Arco 5, descrito por Caprón. Su presencia confirma la enfermedad, pero su ausencia no la descarta. Su sensibilidad es de 94%.

- b) Prueba de aglutinación: es útil para diagnósticos serológicos, es muy sencilla de realizar y está al alcance de cualquier operador. Su sensibilidad es de 64%.
- c) Hemaglutinación indirecta cuantitativa: es útil para complementar las pruebas anteriores por su grado de especificidad. Se considera positiva a títulos de 1/320 o más. La sensibilidad es del 94%.
- d) La doble difusión Arco 5 (DD5): se la puede realizar en laboratorios de bajos recursos. Tiene una sensibilidad semejante a la inmunoelectroforesis.
- e) ELISA: para detección de portadores no sintomáticos. Útil en pacientes operados y/o en tratamiento con Albendazol, la primer determinación debe realizarse antes de la cirugía o de iniciarse el tratamiento. Es sensible en un 50-56% para los quistes pulmonares.
- f) Intradermoreacción de Casoni: existen opiniones divergentes sobre su valor.
- g) Anticuerpos monoclonales.
- h) Exámenes parasitológicos de líquidos orgánicos: en casos de quistes comunicados con el exterior. El examen microscópico de material obtenido por eliminación espontánea o a través de fístulas, rupturas a bronquios, etc., demuestra los embriones característicos⁽⁹⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hidatidosis pulmonar es quirúrgico y consiste en la erradicación de los quistes, la corrección de los efectos de la presencia del quiste en el órgano (periquística y cavidad residual) y tratar las complicaciones que el quiste provocado en su evolución (fístulas bronquiales y siembra pleural). El tratamiento médico está reservado para quistes múltiples, únicos univesiculares < 5 cm, pacientes de alto riesgo quirúrgico o inoperables y como quimioprofilaxis pre y postoperatoria. Los fármacos utilizados son los derivados benzoimidazólicos y de ellos, el de elección es el albendazol por tener mejor absorción, este impide la utilización de la glucosa por parte del parásito y la duración del tratamiento se recomiendan 3 a 6 ciclos de 4 a 6 sem y como quimioprofilaxis 4 a 7 días antes de la cirugía y 1 a 3 ciclos en el postoperatorio.

Las contraindicaciones del tratamiento quirúrgico: se dan en los casos de quistes múltiples, quistes no viables, quistes de difícil abordaje o localización no accesible, los quistes que estén parcial o totalmente calcificados y los quistes de muy pequeño tamaño. La estrategia de prevención consiste en romper el ciclo biológico del parásito, con particular énfasis en las zonas endémicas, lo que se logra desparasitando a los perros y realizando práctica de medidas higiénicas básicas: agua potable, lavado correcto de verduras y evitar alimentar a los perros con las vísceras de animales faenados^(18,19).

CONCLUSIONES

La hidatidosis pulmonar es una zoonosis de distribución mundial, con alta incidencia en países latinoamericanos como: Argentina, Uruguay y Chile y europeos como Grecia, Portugal y España, relacionados con deficientes condiciones

socio-económicas y malos hábitos higiénicos, en países como Venezuela es infrecuente o por lo menos hay muy pocos casos reportados, lo que hace que para su sospecha diagnóstica, además del antecedente epidemiológico de contactos con caninos, se deba enfocar en el aspecto radiológicos en el que la Rx Postero Anterior y lateral de tórax, permiten evidenciar imágenes características que pueden hacer pensar en el mismo y plantear, otros estudios imagenológicos como la TAC o la RMN, así como el diagnóstico serológico y a su vez iniciar tratamiento con derivados benzoimidazólicos, en el que el albendazol es uno de los medicamentos en el que se tiene mayor experiencia y que ha permitido mejorar la evolución, el riesgo de recidiva; así como evitar en algunos casos con excelente respuesta, el tratamiento quirúrgico que en casos específicos es el de elección. En el caso reportado en este artículo de revisión el paciente presentó una excelente respuesta a pesar del compromiso pulmonar y en 21 días de tratamiento una casi total resolución radiológica.

REFERENCIAS

1. Sánchez Acedo C, Estrada Peña A, Del Cacho Malo E, et al. ¿Qué es la Hidatidosis?. Departamento de Patología animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza. España. Unizar [en línea] 1997 [fecha de acceso 22 de septiembre de 2005]; URL. Disponible en: http://wzar.unizar.es/hidatidosis/hid/hid_info.html.
2. Gómez L, Luna G. Primeros casos de quiste hidatídico del pulmón encontrados en Venezuela. Memorias del I Congreso Venezolano de la Tuberculosis Caracas-Venezuela 1938; 573-6.
3. Sapunar J. Hidatidosis. En Afías A, de: Parasitología médica. Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneas 338-54.
4. Ribal M, Lidid L, López B, Apt W, Zulantay I, De Diego P. Hidatidosis múltiple. Rev. Parasitología al día. [En línea] 2000 [fecha de acceso 18 de febrero de 2007] 24: 46-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-0720200000100007&script=sci_arttext
5. Larrieu E, Del Carpio M, Gatti A, et al. Normas de diagnóstico y tratamiento de la Hidatidosis humana. Secretaria de estado de salud. Provincia de Río Negro. [en línea] 2002 [fecha de acceso 16 de septiembre de 2005]; Disponible en: <http://www.saludambiental.gov.ar/HIDATIDOSIS/normas%20medicas.htm>
6. Sánchez-González J, Rivera Cisneros AE, Vázquez MA, Cruz Luna A, Farfán MR, Andrade Quezada M. Anticuerpos Anti- *Echinococcus* (Hidatidosis) mediante hemaglutinación pasiva, en sujetos expuestos a riesgos. Rev Mex Patolog Clínica 1997; 44: 233-9.
7. Pérez A, Costa NT, Cantón G, et al. Vigilancia epidemiológica del la equinococosis quística en perros, establecimientos ganaderos y poblaciones humanas en la provincia de Río Negro. Revista Medicina Buenos Aires 2006; 166: 193-200.
8. Gorodner J. Hidatidosis. En: Gorodner JO, Gorodner AM, de Enfermedades infecciosas. 2da Edición. Rosario. Argentina: Editorial Corpus, 2004: 102-11.
9. Cerrada Cerrada E, López Olmeda C, Gómez Rodríguez BM, Eixarch Alias A. Anafilaxia y quiste hidatídico. MEDIFAM [en línea] Junio de 2002 [fecha de acceso septiembre de 2005]; URL disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/medifam/v12n6/notacli1.pdf>.
10. Botero DR, Restrepo MI, Helminthiasis tisulares. En: Restrepo AM, Robledo J, Bedoya VIE, de: Enfermedades infecciosas. 5º Edición. Medellín, Colombia. Corporación para investigaciones biológicas. 1996: 507-20.
11. Berkow R. El Manual Merk, 10º edición. Madrid. España: Editorial Harcourt, 1999: 1282-3.
12. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 107-35.
13. Vera GM, Venturelli FM, Ramírez JT, Venturelli AL. Hidatidosis humana. Revista Cuadernos de cirugía 2003; 17: 88-94.
14. Polat P, Kantarci M, Alper F, et al. Hydatid Disease from Head to Toe. Radiographics 2003; 23: 475-94.
15. Leto RC, Ponce M, Ojeda M, Ramos Cosimi JJ. Aspectos clínicos y terapéuticos de la enfermedad hidatídica. Revista de posgrado de la VI cátedra de medicina 2006; 159: 12-6.
16. Andreani OC. Hígado. En: Ferraina P, Oria A. Cirugía de Michans. 5º ed. Buenos Aires Argentina: Editorial El Ateneo. 1999: 477-555.
17. Franco MA, Gallardo M, Conde A, Cruz JM, Contreras M. Masa pulmonar que se cavita tras broncoscopia. Rev Enf Infecc Microb Clin 1998; 16: 287-8.
18. Muñoz P. Diagnóstico y tratamiento de la Hidatidosis (comentario editorial). Rev Chil Infectol 2007; 24: 153-4.
19. Cortés S, Valle C. Hidatidosis Pulmonar: Generalidades y situación epidemiológica en Chile según egresos hospitalarios y notificación obligatoria entre los años 2001 y 2005. Rev Chil Infect 2010; 27: 329-35.

Manifestaciones respiratorias de las enfermedades reumáticas en niños

Dr. Vicente D'Arango¹, Dra. Bebella Nieto¹, Dra. Crhisol Meléndez²

¹ Neumólogos Pediatras, Médicos Especialistas de la Clínica Razetti de Barquisimeto, Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela.

² Neumólogo Pediatra, Médico Especialista del Centro Médico San Francisco, Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela.

RESPIRATORY MANIFESTATION OF RHEUMATIC DISEASE IN CHILDREN

Rheumatic diseases are a heterogeneous group of autoimmune basis and mainly joint and skin manifestations. Respiratory manifestations of these are less common in children than in adults, can affect all respiratory structures, however the most common are the pleural space with pleuritis and effusion and interstitial lung disease. Alterations are usually subclinical beginning, which are evident to the tomography of chest or lung function tests as spirometry or diffusion test for carbon monoxide. Some cases presents with severe respiratory impairment as respiratory bleeding or pneumonia. The comprehensive evaluation included clinical history, imaging studies and pulmonary function is key in the evaluation and management of these patients.

Key words: Rheumatic diseases, respiratory manifestations, children.

RESUMEN

Las enfermedades reumáticas son un grupo heterogéneo de patologías de base autoinmune y manifestaciones principalmente articulares y cutáneas. Las expresiones respiratorias de estas en niños son menos frecuentes que en los adultos, pueden afectar todas las estructuras respiratorias, sin embargo las más frecuentes son el espacio pleural con pleuritis y derrame y la afectación intersticial pulmonar. Las alteraciones suelen ser de comienzo subclínico, que se hacen evidentes a la exploración con tomografía de tórax o en pruebas de función respiratoria como espirometría o prueba de difusión de monóxido de carbono. Algunos casos cursan con afectación respiratoria severa, como hemorragia respiratoria o neumonías sobre agregadas. La evaluación integral con historia clínica, estudios de imágenes y de función respiratoria son la clave en la evaluación y manejo de estos pacientes.

Palabras clave: Enfermedades reumáticas, manifestaciones respiratorias, niños.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de curso habitualmente crónico, que afectan al tejido conectivo, principal componente del sistema musculoesquelético y además de múltiples órganos del cuerpo entre los que se encuentra el pulmón. En los niños como en los adultos tienen diversas formas de presentación y pronóstico, que va desde cuadro auto limitado hasta potencialmente fatales.

La afectación pulmonar en pacientes con enfermedades reumatológicas puede comprometer cualquier zona del aparato respiratorio: vía aérea, vasos sanguíneos, parénquima, pleura y músculos respiratorios^(1,2) (Figura 1). Es de suma importancia conocer las manifestaciones respiratorias de estas patologías en el niño, porque su presentación en este grupo

de edad pueden estar relacionada con una alta morbilidad, mortalidad y en muchos casos puede llegar a ser la presentación clínica inicial predominante⁽²⁾. Otro aspecto relevante, es que su forma de presentación pulmonar puede ser similar a otras patologías, por lo que su diagnóstico diferencial es amplio pudiendo confundirse con enfermedades infecciosas, oncohematológicas, inmunodeficiencias entre otras⁽²⁾.

La frecuencia, la severidad y el tipo de afección pulmonar varían en función de la enfermedad prevalente. Los mecanismos del daño pulmonar en las enfermedades reumáticas no son totalmente claros, sin embargo, debido a su vascularización el pulmón constituye un objetivo inmunológico para estas enfermedades^(2,3). Las manifestaciones respiratorias de estas enfermedades pueden ser: 1) Por daño directo de la enfermedad de base; 2) Secundaria a infecciones; 3) Secundaria a los efectos tóxicos de las drogas involucradas en el tratamiento⁽³⁾.

Por otra parte, estas manifestaciones respiratorias pueden ser agudas potencialmente mortales o crónicas. En los niños los síntomas pueden ser sutiles o ausentes y se pueden desarrollar con el tiempo⁽⁴⁾. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se describen: tos, disnea, dolor torácico, dolor pleural, hemoptisis⁽¹⁾. Tomando en cuenta estas consideraciones, cabe destacar que todo niño que curse con alguna

Correspondencia: Dr. Vicente D'Arango
Neumólogo Pediatra, Médico Especialista de la Clínica Razetti de Barquisimeto, calle 27 con carrera 21, anexo torre cristal, 2do. Piso, consultorio 216, Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela. Código Postal 3001.
Teléfono: +582512329459, +584145249743.
E-mail: vdaragos@hotmail.com

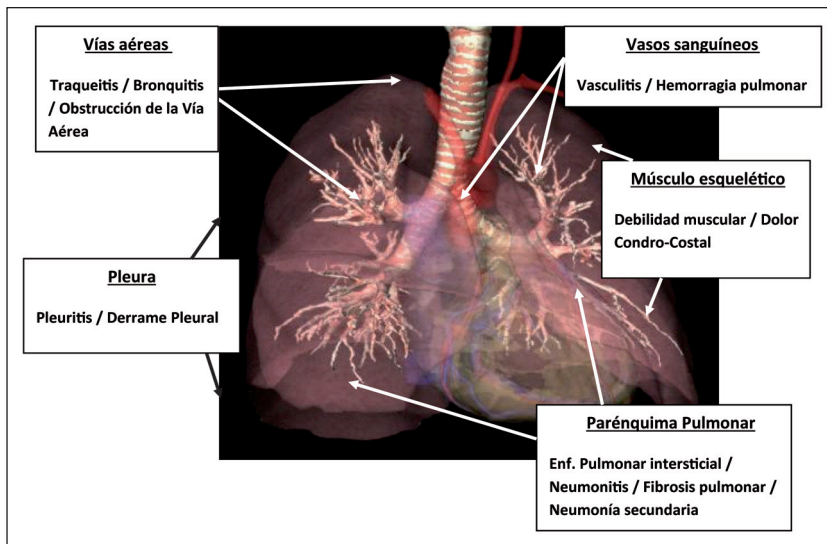


Figura 1. Alteraciones respiratorias producidas por las enfermedades autoinmunes. Modelo Anatómico tomado con permiso de: http://www.mscontrol.com/services/emed/common/rotatable/systems/Respiratory/Resp_LIF29.jpg

de estas patologías tiene un riesgo elevado de afectación respiratoria, por lo tanto, debe ser evaluado integralmente y en forma multidisciplinaria.

Las enfermedades reumáticas, también llamadas colagenopatías, abarcan un amplio grupo de entidades. Aunque la experiencia en los pacientes pediátricos es escasa y limitada, en la actualidad recientes publicaciones nos brindan una información más clara al respecto, de gran ayuda en nuestra práctica diaria. A continuación se presenta una revisión de la literatura de las principales patologías reumáticas que afectan a los niños y su impacto en la vía respiratoria.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con base genética, su inicio en niños y adolescente ocurre en un 20% de los casos y de estos las manifestaciones respiratorias en niños se presentan en un 20 a 30% de los pacientes, el más frecuente es el compromiso pleural, aunque también se han descrito neumonitis aguda, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), hemorragia alveolar, disfunción diafragmática e hipertensión pulmonar⁽⁵⁾ (Tabla 1). En la mayoría de los casos con inicio en la edad pediátrica, presentan alteraciones en las pruebas de función pulmonar y hallazgos en la tomografía de alta resolución sin haber desarrollado síntomas respiratorios. En la pleuritis con o sin derrame, el paciente puede presentar dolor pleural y frote a la auscultación, la toracocentesis, en caso de derrame suele ser diagnóstica y terapéutica. La aparición súbita de patrones alveolares difusos, disnea, desaturación y descenso en el hematocrito hace sospechar la presencia de hemorragia alveolar. La enfermedad intersticial crónica es más difícil de diagnosticar porque es de instalación progresiva, con evidencia de patrones micronodulares, engrosamientos septales, presentes en tomografía de alta resolución (HRTC) y no en Rx. Simples (Figura 2). La bronquiolitis obliterante es una complicación rara pero severa, se confunde con procesos neumónicos agregados a paciente con LES, su diagnóstico la mayoría de las veces es

Tabla 1. Manifestaciones pulmonares en niños con LES

Manifestaciones pulmonares en niños con LES
Pleuritis
Derrame pleural
Neumonitis aguda
Enfermedad pulmonar intersticial
Hemorragia alveolar
Fibrosis pulmonar
Disfunción diafragmática
Neumonías con o sin derrame pleural
Bronquiolitis obliterante
Hipertensión pulmonar

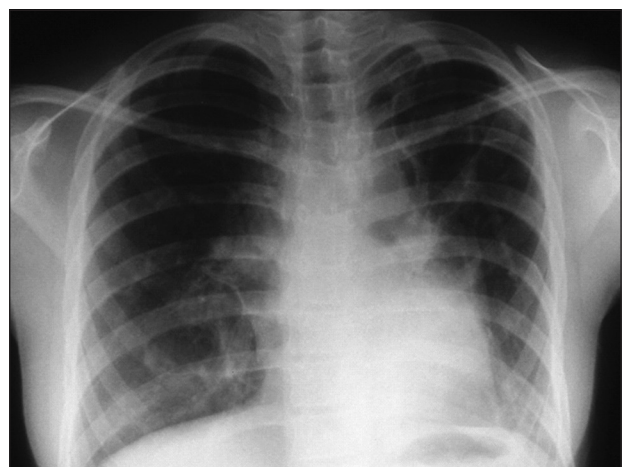


Figura 2. Adolescente femenina de 12 años con LES presenta lesión intersticial con patrón reticular predominante. Imagen propiedad de los autores.

por biopsia. La hipertensión pulmonar suele presentarse en estados tardíos de la enfermedad y muchas veces asociada a enfermedad intersticial y también se puede observar "el síndrome de reducción pulmonar" con elevación diafragmática y reducción del volumen pulmonar secundario a fibrosis intersticial, pleural y disfunción diafragmática produciendo atrapamiento pulmonar^(5,6) (Tabla 1).

Bestford y colaboradores en el 2005 reportaron en el Reino Unido una serie de casos de 29 niños diagnosticados entre 1995 al 2003, presentando manifestaciones respiratorias 8 pacientes, 4 EPI, 2 compromiso pleural, 1 hemorragia alveolar y 1 neumonitis lúpica, 6 pacientes presentaron primero manifestaciones respiratorias antes de hacerse el diagnóstico de LES⁽⁷⁾. En Noruega Libelly y col, en 2006 presentaron un estudio de cohorte de 60 pacientes con LES de inicio en la infancia, 11 (18%) presentaban disnea al ejercicio, 5 (8%) tos crónica, 19 (31%) pleuritis, 8 pacientes presentaron micronódulos en la tomografía de alta resolución (HRTC)⁽⁸⁾.

En la Rx simple los hallazgos clásicos son: derrames pleurales, patrones intersticiales en Vidrio despulido perihiliares y patrones alveolares de consolidación neumónicas. En cambio en la HRTC se pueden documentar patrones reticulares y micronodulares más tempranamente. Según algunas series las pruebas de función pulmonar en estos pacientes presentan alteraciones de un 10% hasta un 70%, con predominio de patrón obstructivo bronquial en los estados iniciales de la enfermedad y restrictivos en afectación intersticial avanzada. Las alteraciones en la difusión de monóxido de carbono (DLCO) están presentes aproximadamente entre el 20 al 50% de los casos, siendo esta un hallazgo precoz antes de presentar síntomas respiratorios o hallazgos tomográficos^(7,9).

ARTRITIS JUVENIL IDEOPÁTICA (AJI)

Los términos Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) utilizado por el Colegio Americano de Reumatología y Artritis Crónica Juvenil (ACJ) utilizado por la Liga Europea contra el Reumatismo han decidido modificarse por lo que se adopta de forma mayoritaria la denominación de Artritis idiopática Juvenil (AIJ) propuesto por la Liga Internacional contra el Reumatismo como un término intermedio, para indicar que es un proceso de la infancia (menores de 16 años) que se caracteriza principalmente por artritis que persiste durante 6 sem como mínimo y que no se puede atribuir a ninguna causa conocida actualmente. Este término idiopática evita de una forma rotunda el crónico y el reumatoideo y reconoce que el origen de estas enfermedades es todavía desconocido, por tal motivo se le denomina artritis idiopática juvenil (AIJ)⁽¹⁰⁾.

Se definen 8 subtipos de AIJ:

1. Poliarticular con factor reumatoideo (FR) negativo.
2. Poliarticular con FR positivo.
3. Oligoarticular: menos de 5 articulaciones involucradas.
4. Oligoarticular extendido: más de 5 articulaciones involucradas.
5. Sistémica.
6. Psoriásica.
7. Artritis-entesisitis.
8. Otras⁽¹¹⁾.

La AIJ sistémica seguida de la AIJ Poliarticular FR+, son los subtipos más comúnmente asociado a compromiso pulmonar. Estas afecciones pulmonares son poco frecuentes pero puede tener consecuencias perjudiciales cuando no es reconocida y tratada. En los niños con AIJ de inicio sistémico la pleuritis es la causa más frecuente de afectación pleuropulmonar pero rara vez se observa en poliarticular AIJ⁽¹¹⁾. La característica de un derrame exudativo reumatoide es una leucocitosis linfocítica, baja glucosa, elevación de LDH y proteínas, disminución del complemento⁽¹¹⁾. Hay pocos reportes de pacientes con Hipertensión Pulmonar primaria, fibrosis intersticial difusa asociada con la presencia de granulomas intraalveolares e intersticiales, neumomediastino y Hemosiderosis pulmonar⁽¹²⁾. En cuanto a las pruebas de función pulmonar se observa patrón restrictivo y disminución del DLCO⁽¹¹⁾. El lavado broncoalveolar permite el análisis de células inflamatorias y descarte de patologías infecciosas como en otras entidades ya descritas⁽¹¹⁾. La biopsia pulmonar es hasta ahora estándar de oro para la evaluación de la enfermedad pleuropulmonar en la AIJ. En una gran mayoría de niños con AIJ y biopsia son positivos, entre los hallazgos histológicos se encuentra la neumonitis intersticial linfocítica entre otras⁽¹¹⁾. En relación al tratamiento los corticosteroides han sido el pilar de la terapia. Es importante destacar que la experiencia en el tratamiento de niños con afección pleuropulmonar y JIA es limitada y ha producido resultados variables desde resolución completa de la enfermedad hasta evolución a la cronicidad. Existen agentes inmunosupresores utilizados con resultados variables⁽¹¹⁾.

ESCLEROSIS SISTÉMICA JUVENIL

Es una entidad poco frecuente, definida en adultos como esclerodermia o esclerosis sistémica y definida desde 2007 como Esclerosis Sistémica Juvenil (ESJ), son los pacientes que presenta menos de 16 años y deben tener presente el criterio principal el cual es esclerosis o induración cutánea proximal y al menos 2 de 20 criterios secundarios, agrupados en nueve categorías principales⁽¹⁾, entre los criterios respiratorios están fibrosis pulmonar documentada por HRTC, DLCO disminuida, HAP⁽¹³⁾. Representa el 5% de todos los casos de Esclerodermia, con un inicio promedio a los 8 años, y es hasta 4 veces más frecuente en niñas. Los síntomas más frecuentes son la induración cutánea en 82% de los casos, seguido de la afección respiratoria 42%. En general la presentación es menos severa que en los adultos, teniendo menos lesiones en piel y menor grado de afectación en órganos. Hay un grupo de pacientes que entran en el síndrome de solapamiento, presentando signos de dermatomiositis y polimiositis⁽¹⁴⁾.

En un estudio retrospectivo en Italia, Panigada y col, reportaron 17 pacientes con ESJ, evaluándolos con pruebas de función respiratoria (PFR), HRTC y revisando su evolución en el tiempo, el 58,8% de los pacientes presentó una disminución en VEF₁, CVF y DLCO, siendo progresiva la disminución de VEF₁ y CVF, los hallazgos en la HRTC fueron evaluados por un sistema de puntos, a mayor lesiones pulmonares mayor puntaje, desde engrosamiento fibrótico de tabiques pulmonares, micronódulos, patrón de vidrio despulidos,

hasta lesiones en panal de abeja y alteración de la arquitectura pulmonar. Se demostró una relación inversa entre VEF₁, la CVF y las lesiones encontrada en la HRTC, sobre todo en la pérdida de la CVF, sugiriendo que el seguimiento respiratorio de estos pacientes puede hacerse con PFR, disminuyendo la necesidad de exposición a radiaciones frecuentes⁽¹⁵⁾.

DERMATOMIOSITIS JUVENIL

La Dermatomiositis juvenil es una enfermedad autoinmune caracterizada clásicamente por Rash cutáneo, debilidad muscular proximal y elevación de las enzimas musculares. El daño primario es una vasculitis de pequeños vasos con marcador Jo-1 positivo. Los hallazgos típicos respiratorios en los adultos llegan a ser 30 a 50% dada por enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (neumonitis intersticial usual) son menos frecuentes en la infancia⁽¹¹⁾, aunque raras, serias manifestaciones en niños han sido descritas como bronquiolitis obliterante, distrés respiratorio agudo, falla respiratoria por afección severa de las musculatura respiratoria.

Un estudio de casos y controles con 59 pacientes con Dermatomiositis Juvenil y una edad media de 16,8 años, fueron comparados en su función pulmonar con controles, la capacidad pulmonar total y la difusión de CO disminuida en forma significativa, en 26% y 49% de los pacientes respectivamente. En HRTC se encontró alterada en 37% de los pacientes, ILD 14%, enfermedad de la vía aérea 14%, calcinosis de la pared torácica 14%⁽¹⁶⁾. Al igual que otras enfermedades autoinmunes en la infancia suelen los pacientes no tener síntomas respiratorios relevantes pero con alteraciones funcionales y anatómicas subclínicas presentes. La terapéutica principal se basa en corticosteroides y metrotexate, cobrando cada vez más relevancia las terapias inmunológicas. Los pulsos de metil prednisolona pueden estar indicados en casos severos con compromiso de la musculatura respiratoria.

SÍNDROME DE SJÖGREN (SS)

Es una enfermedad crónica autoinmune que afecta principalmente las glándulas lagrimal y salival con grado variable de implicación sistémica; puede ocurrir sólo (SS primario) o asociado a otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea, lupus eritematosos sistémico o esclerodermia (SS secundario)⁽¹⁷⁾.

Es extraordinariamente raro en pediatría con una edad media de inicio de 10 años. Dentro de los exámenes realizados para el diagnóstico los autoanticuerpos encontrados positivos son ANA, La (SS-B), factor reumatoideo y Ro (SS-A)⁽¹¹⁾, este último asociado frecuentemente con presencia de manifestación extraglandular sobre todo la enfermedad pulmonar intersticial⁽¹²⁾; la neumonía intersticial linfocítica y no específica, más comúnmente encontrada en SS secundario⁽¹⁸⁾. Es importante resaltar que uno de los síntomas respiratorios es tos seca confundiéndonos con alergia respiratoria, asma o bronquitis por largo tiempo⁽¹²⁾.

No hay consenso para el manejo en niños. Los corticosteroides parecen ser efectivos en la prevención de la

progresión y a veces causar la regresión de la enfermedad. Estudios realizados en pequeños grupos de pacientes tratados con azatioprina con y sin esteroides han tenido mejora de la enfermedad pulmonar que el grupo placebo, sugiriendo que la azatioprina puede ser efectivo en el tratamiento de SS⁽¹⁸⁾.

ENFERMEDAD MIXTA DEL COLAGENO

Es considerado como un síndrome de superposición, sus manifestaciones son una mezcla de características de LES, artritis, dermatomiositis y escleroderma. La enfermedad pulmonar intersticial, la pleuritis y la hipertensión arterial son las formas más comunes de afectación pulmonar. Estos pacientes pueden cursar con dismotilidad esofágica que es causa de broncoaspiración y mayor riesgo de neumonías por aspiración. En cuanto a la función pulmonar al igual que otras enfermedades reumatológicas los pacientes pueden tener alteración de tipo restrictivo y ser asintomáticos, así como disminución del DLCO. En cuanto a la tomografía se evidencia engrosamiento septal, opacidad en vidrio esmerilado y en etapas más tardías e imágenes en panal de abejas. A los pacientes con clínica y alteración de la función pulmonar se les debe indicar tomografía del tórax y de acuerdo a los hallazgos si no demuestran nada concluyente se les debe realizar lavado broncoalveolar. En cuanto al tratamiento este debe ser con inmunosupresores y esteroides por período por lo menos de 3 a 6 meses⁽¹¹⁾.

VASCULITIS

El término vasculitis denomina a un grupo de enfermedades clínicamente heterogéneas, pero con un sustrato histológico común: la presencia de un infiltrado inflamatorio en el espesor de la pared de los vasos. Es la característica predominante de un gran número de enfermedades y síndromes infantiles⁽¹⁹⁾.

Las vasculitis en pediatría se clasifican en primaria de pequeño, mediano, grandes vasos y ANCA positivas y secundarias entre estas relacionadas a infección, enfermedades del tejido conectivo, hipersensibilidad a fármacos, malignidad, post trasplante de órganos entre otras⁽²⁰⁾.

La afectación pulmonar de la vasculitis puede desarrollarse en cualquier vaso, independientemente de su tamaño. La afectación de los pequeños vasos (microvasculatura) se conoce como capilaritis pulmonar, este es un diagnóstico patológico, pero su presencia hace necesario descartar cualquier tipo de enfermedad subyacente como las enfermedades autoinmunes sistémicas o vasculitis asociadas a ANCA⁽²¹⁾.

La consecuencia más grave de la capilaritis pulmonar es la hemorragia alveolar, la cual se caracteriza por infiltrados alveolares difusos, de aparición brusca hemoptisis y caída del hematocrito y/o hemoglobina (Figura 3). Es muy característico y orientador en el diagnóstico la presencia de hemosiderofagos en el lavado broncoalveolar, ya que los macrófagos alveolares fagocitan a los eritrocitos que fluyen de la lesión en la membrana basal del endotelio vascular hasta el alveolo⁽²¹⁾.

Es un cuadro potencialmente mortal y con evolución



Figura 3. Prescolar de 6 años con hem siderosis pulmonar secundaria a vasculitis, lesiones alveolo-intersticiales difusas. Imagen propiedad de los autores.

clínica impredecible. En cuanto a los estudios diagnósticos en la radiografía del tórax es inespecífica, muestra infiltrados alveolares localizados o difusos, que pueden ser mejor evidenciados y confirmados en tomografía de tórax de alta resolución. Desde el punto de vista funcional se evidencia una disminución de la capacidad de difusión del monóxido del carbono (DLCO). Si la condición del paciente lo permite es mandatorio realizar lavado broncoalveolar ya que ayuda a establecer el diagnóstico y descartar otras entidades. La presencia de 20% de hem sideróforos es diagnóstico de hemorragia pulmonar⁽²¹⁾. El manejo terapéutico dependerá de la gravedad así como de las manifestaciones extrapulmonares. Los casos de gravedad deben ser manejados en una unidad de cuidados respiratorios con soporte respiratorio⁽²¹⁾.

En cuanto al tratamiento es poca la experiencia en pediatría por ser entidades pocos frecuentes. Se describen en adultos un tratamiento de inducción con inmunosupresores en casos de que el paciente presente estabilidad y no precise soporte ventilatorio con el objetivo de controlar la actividad de la vasculitis y alcanzar un estado de remisión, seguida de una fase de mantenimiento para prevenir las recidivas⁽²¹⁾.

Al revisar la literatura encontramos el término vasculitis pulmonares para definir un grupo de enfermedades en las que se produce inflamación y destrucción de los vasos y el parénquima pulmonar⁽²²⁾. Se clasifican en las que afectan constantemente al pulmón (enfermedad de Churg Strauss, enfermedad de Wegener, Poliangeitis microscópica) y la de afectación pulmonar no constante (Púrpura de Schonlein-Henoch, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, criglobulinemia, poliarteritis nodosa, enfermedad de Beçhet, etc.)^(21,22).

La púrpura de Schonlein-Henoch y la granulomatosis de Wegener son los dos cuadros clínicos descritos en niños, este últimos como presentación clínica excepcional⁽²³⁾. La Granulomatosis de Wegener se puede presentar a cualquier edad pero principalmente en los adultos. Afecta constantemente la vía respiratoria con alteración inicial de la vía respiratoria alta en forma de rinorrea, ulceración, sinusitis y destrucción

del tabique nasal. El pulmón se ve afectado por la presencia de nódulos pulmonares, cavidades y posible hemorragia pulmonar, así como alteración de la función respiratoria con un patrón obstructivo, mixto y disminución del DLCO. Cursa además con otras manifestaciones generales como glomerulonefritis, alteraciones cutáneas, artralgia, síntomas de hemorragia digestiva. Para orientar el diagnóstico es importante la determinación serológica de ANCA. El tratamiento se basa en el uso inicial de ciclofosfamida y esteroides. Se ha preconizado como tratamiento complementario cotrimoxazol⁽²³⁾. Aunque la púrpura de Schonlein-Henoch es la vasculitis más frecuente en la infancia la afectación pulmonar es rara, se han descrito episodios de hemorragia pulmonar y lesión intersticial, además de disminución del DLCO.

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS SECUNDARIA AL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

El tratamiento de las enfermedades reumáticas puede tener efectos secundarios respiratorios, pero no son fáciles de identificar, deben descartarse primero las repercusiones de la enfermedad de base en el sistema respiratorio, los procesos secundarios agregados como neumonías, tromboembolismos, aspiraciones crónicas, etc. Muchos pacientes se encuentran en tratamiento con múltiples drogas que pueden tener efectos secundarios respiratorios. El diagnóstico muchas veces es por exclusión. Los síntomas pueden ser inespecíficos como disnea, tos seca o dolor pleural, fiebre, presencia de crepitantes. Las drogas relacionadas son: colchicina, ciclofosfamida, D-penicilinas, sales de oro, metrotexate, AINES⁽⁵⁾. Los nuevos agentes biológicos como el Anti TNF pueden producir enfermedad pulmonar intersticial de mal pronóstico⁽²⁴⁾. Destacando que en el tratamiento Metrotexate puede presentar hasta un 3% de neumonitis intersticial⁽²⁵⁾. Los efectos secundarios al tratamiento con corticosteroides son bien conocidos, con repercusión sistémica múltiple y pocos pulmonares. Se describen cinco síndromes respiratorios secundarios a medicamentos (Tabla 2).

Los mecanismos de acción pueden ser por reacciones de hipersensibilidad, citotoxicidad directa, respuesta linfocítica anormal, incremento de la permeabilidad capilar y alteraciones en la función plaquetaria. El tratamiento es con medidas

Tabla 2. Síndromes respiratorios asociados a medicamentos

Síndromes respiratorios asociados a medicamentos
• Neumonitis por hipersensibilidad (AINES, metrotexate, penicilamina, sales de oro)
• Alveolitis crónica y fibrosis (AINES, metrotexate, penicilamina, sales de oro)
• Sd riñón-pulmón, similar al Sd. Goodpasture (penicilamina)
• Bronquiolitis obliterante (sales de oro, penicilamina)
• Edema pulmonar no cardiogénico (AINES, salicilatos, colchicina)

de sostén, utilización de esteroides sistémicos, hemoderivados en caso de trombocitopenia o anemia importante y el cambio en tratamiento o modificación en la dosificación.

CONCLUSIONES

Las consideraciones anteriores nos indican, que en todo niño con riesgo elevado se debe tener una alta sospecha diagnóstica de probable afectación pulmonar y ser evaluado integralmente. En el plan de estudio de estos pacientes es importante realizar:

- a) Radiología del tórax Pa y lateral.
- b) Pruebas de función pulmonar: entre las principales pruebas a realizar están la espirometría, gases arteriales y DLCO. Es poca la experiencia en pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica; sin embargo, una investigación reciente realizados en niños han demostrado alteración de la función pulmonar en estos pacientes aun sin síntomas respiratorios. De allí parte la recomendación de este estudio de realizar pruebas de función pulmonar a todos los pacientes con enfermedades reumáticas al menos una vez al año incluso en ausencia de síntomas respiratorios con el fin de detectar alteración temprana, optimizar tratamiento y evitar complicaciones relacionadas⁽⁵⁾.
- c) Tomografía del tórax de alta resolución: es la técnica de imagen de elección para detectar, caracterizar y determinar el grado y la extensión de afectación pulmonar en paciente con sospecha clínica de enfermedades sistémicas, que en las primeras etapas puede no ser visible en las radiografías de tórax⁽⁶⁾. La CT de alta resolución puede evidenciar lesiones pulmonares en niños con muy pocos o ningún síntoma respiratorio y pruebas de función pulmonar normal⁽⁶⁾. En una reciente investigación realizada en pacientes pediátricos se describen los principales patrones encontrados en enfermedades del tejido conectivo siendo las frecuentes el patrón en vidrio esmerilado, engrosamiento septal, panal de abejas, fusión pleural y pericárdica. Estos patrones varían en frecuencia según el tipo de enfermedad del tejido conectivo⁽⁶⁾.
- d) Baciloscopia, gran y cultivo de esputo a todo niño con tos y expectoración.
- e) Estudio del líquido pleural debe ser completo, con evaluación desde el punto de vista citológico, bacteriológico e inmunológico.
- f) Lavado bronco alveolar, permite evaluar marcadores de inflamación, celularidad, hemosiderófagos, además de ser un procedimiento terapéutico en algunos casos.
- g) Biopsia pulmonar de acuerdo a la severidad del caso y de dudas diagnósticas.

REFERENCIAS

1. Espada G, Linares C. Manifestaciones Respiratorias de Colagenopatía. En: Macri C, Teper A. Enfermedades Respiratorias Pediátricas. Mc Graw Hill, 2003, pp 513-22.
2. Dell Beng S, Schneider R. Pulmonary involvement in the systemic

- inflammatory diseases of childhood. In: Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children. Saunders Elsevier, 2012, pp 822-32.
3. Eid NS, Buchino JJ, Schikler. Pulmonary manifestation of rheumatic diseases. *Pediatr pulmonol Supp* 1999; 18: 91-2.
4. Ravinovich CE. Pulmonary complications of childhood rheumatic disease. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13: 29-36.
5. Platzker AA. Pulmonary involvement in rheumatoid disorders of childhood. In: Chernick V, Boat T, Wilmontt R, Bush A. Kendig's Disorders of the respiratory tract in children. Saunders Elsevier, 2006, pp 949-77.
6. García Peña P, Boixadera H, Barber I, Toran N, Lucaya J, et al. Thoracic Findings of Systemic Diseases at High-Resolution CT in Children. *Radiographics* 2011; 31: 465-82.
7. Beresford MW, Cleary AG, Sills JA, Couriel J, Davidson JE. Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 152-8.
8. Libelly B, Aaløkken TM, Johansen B, Førre Ø. Pulmonary involvement in patients with child-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 203-8.
9. Balachandar D, Nandalike K, Matta Arroyo E, Blumer S, Goilav B, et al. Pulmonary Manifestations In Children With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: A6126.
10. González Pascual E. Nueva denominación y nueva clasificación de la Artritis crónica juvenil. Por qué? *Avances en Especialidades Pediátricas*. Sevilla 2000. www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/USER/AEP/2011/2012.
11. Ravinovich CE. Pulmonary complications of Childhood Rheumatic Disease. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13: 29-36.
12. Domingues V, Felix Rodrigues M, Costa Diniz C, Gasparello de Almeida R, Sztajnbox F. The Respiratory tract and juvenile rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51: 88-96.
13. Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, Medsger TA Jr, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 203-12.
14. Zulian F. Esclerosis sistémica y esclerodermia localizada en la infancia. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 34: 239-55.
15. Panigada S, Ravelli A, Silvestri M, Granatt C, Magni-Mazoni S, et al. HRCT and Pulmonary Function Tests in Monitoring of Lung Involvement in Juvenile Systemic Sclerosis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 1226-34.
16. Sanner H, Aaløken TM, Gran JT, Sjaastad I, Johansen B, et al. Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 86-91.
17. Civilibal M, Canpolat N, Yurt A, Kurugoglu S, Erdamar S, et al. A Child with Primary Sjogren Syndrome and review of the Literature. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46: 738-42.
18. Vece TJ, Fan LL. Interstitial Lung Disease in Children older Than 2 Years. *Pediatr Allerg Immunol Pulmonol* 2012; 23: 33-41.
19. Calvo Penandés I. Clasificación de las vasculitis en el niño. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 263-6.
20. Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 547-75.
21. Martín Suñé N, Ríos Blanco J. Afectación pulmonar de la vasculitis. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 410-8.
22. Falces A, Maza C. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo. *Vasculitis pulmonares*.

- Eosinofiliás pulmonares. www.neumosur.net/files/EB04-36%20conectivopatias.pdf 16/11/12.
23. Martínez Gómez M, Puerta Vilchez M, Martínez Vernal J, Martínez Cañavate A. Vasculitis y síndromes hemorrágicos pulmonares. *An Esp Pediatr* 2002; 56(supl 2): 44-5.
 24. Pérez Álvarez R, Pérez de Lis M, Díaz Lagares C, Pego Reigosa J, Retamozo S, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 256-64.
 25. Trinidad Guerrero D, Ladin L, Hamdan P, Bermúdez P, García T, et al. Enfermedad Intersticial pulmonar asociada a Metrotexate. *Neumol Cir Tórax* 2009; 68: 35-40.

Neumonía secundaria a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Dr. Elías Kassisse¹, Dr. José Vicente Gil², Dra. Jenny Planchet³

¹ Neumólogo Pediatra, Hospital General de Carúpano, Estado Sucre, Venezuela.

² Neumólogo Pediatra, Policlínica Metropolitana Caracas, Venezuela.

³ Neumólogo Pediatra, Departamento de pediatría del Hospital Clínico Universitario de Caracas-Venezuela.

PNEUMONIA ASSOCIATED WITH STAPHYLOCOCCUS AUREUS METHICILLIN RESISTANT

Pneumonia associated with *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin has emerged as an important pathogen in children without established risk factors and prevalence worldwide is increasing. This organism is capable of causing severe invasive disease with there commitment to optimal and timely treatment should be established promptly. The decision to start treatment is based on empirical knowledge of the local prevalence of susceptibility pattern, the severity of the infection and the risk factors and the host. Therapeutic alternatives primarily in children include vancomycin, clindamycin, linezolid, and trimethoprim/sulfamethoxazole.

Key words: *Staphylococcus aureus*, methicillin, community acquired pneumonia, children.

RESUMEN

La neumonía asociada a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina ha emergido como un patógeno importante en niños sin establecerse factores de riesgo y su prevalencia a nivel mundial va en ascenso. Este organismo es capaz de causar enfermedad invasiva con compromiso severo de allí que el tratamiento óptimo y oportuno debe de establecerse con prontitud. La decisión de iniciar tratamiento empírico se basa en el conocimiento de la prevalencia local del patrón de susceptibilidad, la severidad de la infección y los factores e riesgo del huésped. Las alternativas terapéuticas en niños incluyen fundamentalmente vancomicina, clindamicina, linezolid y trimetropin/sulfametoxazol.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, meticilina, neumonía de la comunidad, niños.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad común y fuera del período neonatal continua siendo causada fundamentalmente por *S. pneumoniae*; sin embargo, *S. aureus* (SA) es una causa importante de neumonía y es más probable cuando la neumonía se acompaña de disfunción multisistémica. Las NAC causadas por SA resistente a meticilina (SARM) son reportadas cada vez con mayor frecuencia tanto en niños como en adultos sanos⁽¹⁻³⁾. El presente artículo tiene como objetivo considerar los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de las NAC secundarias a SARM.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones causadas por SARM contemplan entre otras: bacteriemia, neumonía, endocarditis e infecciones de tejidos

blandos y óseos. Al inicio de la década de los 40 la mayoría de las infecciones secundarias a SA eran susceptibles a la penicilina; sin embargo, 4 años más tarde comienzan a aparecer reportes de SA resistente mediado su mecanismo por el desarrollo de una enzima, la penicilinasasa⁽⁴⁾. Estas cepas quedan confinadas inicialmente al medio hospitalario, pero emergieron a la comunidad cuando la tasa de aislamiento excedió el 40-50%⁽⁵⁾.

Con el desarrollo de las penicilinas semi sintéticas (meticilina, oxacilina etc.) estas se convirtieron en el pilar del tratamiento. Desafortunadamente para inicios de los años 60 comienzan a reportarse casos de SARM, estimándose en los Estados Unidos en las Unidades de Cuidados Intensivos para 1999 una tasa de aislamiento que excedía el 50%⁽⁶⁾. Las infecciones por SARM adquiridas en la comunidad (SARM-AC) se han reportado cada vez con más frecuencia, siendo estas cepas distintas a las relacionadas con infecciones nosocomiales asociadas a los centros de salud. Las adquiridas de la comunidad se caracterizan por:

- Patrón de susceptibilidad distinto, exhibiendo menor resistencia conjunta, generalmente resistente a betalactámicos y ocasionalmente a macrolidos y azálidos.
- Presentándose generalmente en individuos previamente sanos.

Correspondencia: Elías Kassisse
Departamento de Pediatría Hospital General de Carúpano,
Estado Sucre; Venezuela; 6154.
Teléfono 0058 0414 7823877
E-mail: ekassisse@gmail.com

- Los factores de virulencia son distintos y específicos, por ejemplo la citotoxina LPV (leucocidina de panton-valentine) está asociada a neumonía necrotizante.
- Antecedentes genéticos distintos, la resistencia a meticilina está asociada a alelos del gen SCC mec IV o V, en vez de mec I y II de las cepas intrahospitalarias⁽⁷⁻¹¹⁾.

De acuerdo al sistema de vigilancia nacional de infecciones nosocomiales la prevalencia de SAMR se ha incrementado desde un 2,1% en 1975 a 35% en 1991⁽¹²⁾, mientras que la incidencia de SAMR adquirido en la comunidad varía en relación al grupo de edad; 0,7/100.000 casos en el grupo de 2 a 17 años, 6,5/100.000 en el grupo de 35 a 64 años y de 8,9/100.000 casos para los mayores de 65 años⁽¹³⁾.

MECANISMO DE RESISTENCIA

La resistencia a las penicilinas semisintéticas esta mediada por un cambio en las proteínas ligadoras de penicilina ubicadas en la pared celular bacteriana conocidas como PBP, el gen que media esta respuesta es el mec A. Se considera universalmente susceptible a la vancomicina.

En muchos países el SAMR es susceptible a la clindamicina y esta es usada como alternativa empírica inicial, sin embargo, debe de prestarse atención cuando siendo susceptible a la clindamicina exhibe resistencia a la eritromicina, ya que se puede originar resistencia inducible a clindamicina y por lo tanto fracaso durante el tratamiento. Esta resistencia inducible esta mediada por un gen erm condicionando resistencia por metilasa, por ello la importancia del test de inducción del disco de difusión (D-test)⁽¹⁴⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS

La neumonía por SA ocurre entre el 1 al 10% del total de casos y presenta una alta mortalidad⁽¹⁵⁾. El espectro clínico de la infección por SAMR varía desde colonización asintomática, infección de piel o tejidos blandos hasta infección invasiva con riesgo de muerte⁽¹⁶⁾. Entre el 30 y 40% de los pacientes hospitalizados que son colonizados desarrollan la infección y es asociada con enfermedad invasiva y severa⁽¹⁷⁾.

En el 55% de los casos la neumonía resulta por aspiración desde la nasofaringe llegando al pulmón directamente (enfermedad primaria) o por vía hematogena (enfermedad secundaria) generalmente desde un foco ubicado en piel y/o partes blandas⁽¹⁸⁾.

Las manifestaciones clínicas son típicas de cualquier neumonía bacteriana, el marcador clínico de mayor sospecha etológica pudiera ser el de una neumonía que progresa rápidamente con deterioro clínico y radiológico severo.

La duración de los síntomas antes de la hospitalización es significativamente mayor en pacientes con SARM, también se asocian con más síntomas gastrointestinales e infiltrados unilobares. Tiene alta mortalidad, larga estancia hospitalaria y genera altos costos de tratamiento comparado con el *Staphylococcus aureus* Meticilino-Sensible (SAMS)⁽¹⁹⁾. Tres tipos de complicaciones pulmonares pueden ser observadas:

- Neumonía necrotizante.
- Neumonía con empiema.
- Neumonía con absceso pulmonar.

SA y virus de la influenza

La NAC por SA es una complicación bien conocida de la influenza. Se ha asociado a enfermedad severa y de alta mortalidad, aun en individuos previamente sanos, aunque SA ha sido comúnmente reportado luego de la infección por influenza existen algunas evidencias que indican que el virus puede potenciar la infección bacteriana⁽²⁰⁻²²⁾. Existen varias hipótesis que explican los mecanismos por medio de los cuales la influenza aumenta el riesgo para el desarrollo subsecuente de coinfección bacteriana. Una de ellas sostiene que el daño epitelial del árbol traqueobronquial incrementa la adherencia del SA bien sea por efecto citopático directo o incremento de la adherencia mediada por la neuroaminidasa del virus^(23,24).

Las Figuras 1a y 1b ejemplifican un caso de neumonía por SA considerada como secundaria y el mecanismo de producción fue por émbolos sépticos, la patogénesis es la trombosis vascular adyacente a la lesión del tejido blando u óseo, las imágenes características consisten en densidades multifocales. En el hemocultivo se identifico SA y del drenaje quirúrgico se aisló SAMR.

Las Figuras 2a y 2b son de un lactante mayor previamente sano con diagnóstico de Influenza, que desarrollo neumonía primaria, caracterizada por ser necrotizante con empiema, del liquido pleural se aisló SARM.

Importancia de la LPV (Leucocidina de Panton-Valentine)

Un elevado porcentaje de los SAMR aislados expresan LPV; sin embargo, su rol en la patogénesis es controversial y los hallazgos conflictivos⁽²⁵⁾. Es de hacer notar que los estudios en humanos infectados por SA no han encontrado diferencias clínicas en los resultados finales de las cepas LPV positivas o las de reducida virulencia o LPV negativa⁽²⁶⁻²⁸⁾.

La LPV ejerce efectos variables en el huésped lo cual depende de la cantidad de LPV presente, más allá del umbral de concentración se comporta como una enzima citolítica con formación de poros en la membrana de los glóbulos blancos polimorfonucleares pero por debajo del umbral (nivel sublitico) la LPV es capaz de activar a los neutrofilos y granulocitos estimulando la liberación de citoquinas proinflamatorias lo cual puede ser favorable para el huésped y resistir así a la infección^(29,30). Un estudio de reciente publicación concluye que independientemente del efecto citotóxico de la LPV, esta cumple también un papel importante en el paciente modulando de forma positiva y benéfica la infección por SAMR⁽³¹⁾.

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento empírico de las NAC se relaciona con la edad del paciente, las características clínicas, los cambios radiográficos, las condiciones subyacentes y la epidemiología del área⁽³²⁾. En comunidades con alta prevalencia de SAMR se debe iniciar terapia empírica aun en los casos leves, mientras que en las zonas de prevalencia infrecuente el trata-



Figura 1a. Escolar con en flegmón el muslo izquierdo, 2 semanas de evolución.

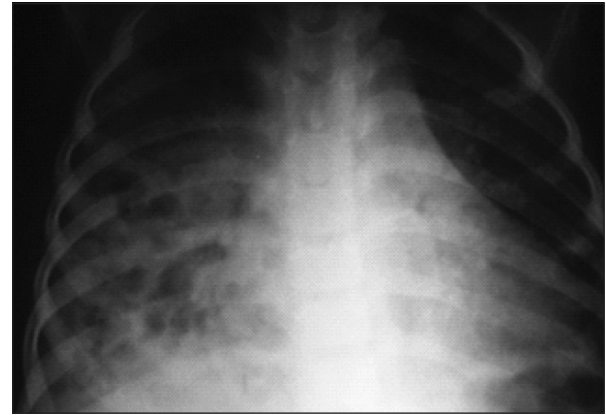


Figura 1b. Radiografía de tórax AP observándose afectación unilateral con múltiples imágenes redondas radiolúcidas.

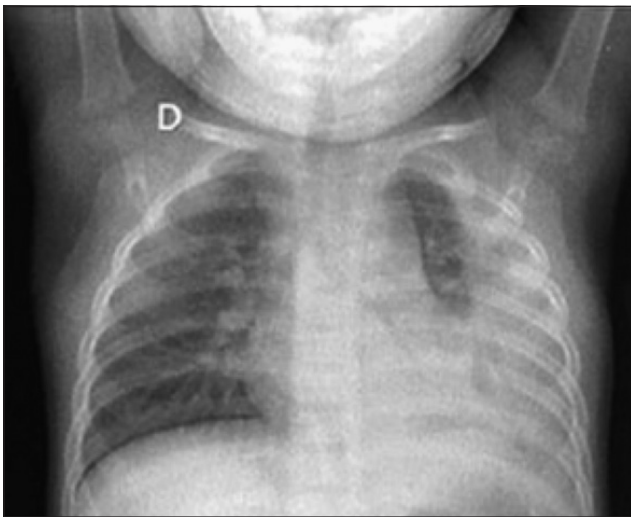


Figura 2a. Radiografía AP opacidad apico-basal con borramiento del hemidiafragma izquierdo



Figura 2b. Tomografía de tórax observándose el componente pleural líquido y las aéreas claras sugestivas de necrosis parénquima pulmonar.

miento contra estas cepas debe reservarse para los casos con infección invasiva o en pacientes severamente enfermos, de allí la imperiosa necesidad de conocer los datos epidemiológicos locales. Se debe sospechar SAMR si el paciente no responde al uso de los agentes β -lactámicos, presenta historia de infección reciente en piel o tejidos blandos o ha estado en contacto con algún familiar con infección reciente en piel.

El aspecto más importante del tratamiento es la necesidad de asociar lo más rápido posible el antibiótico adecuado, en estudios donde fue evaluada la mortalidad a los 28 días de tratamiento se reportó una disminución del 90% al 36%, concordando así la decisión inicial con los resultados del antibiograma cuando se trataron de pacientes con neumonía y ventilación mecánica⁽³³⁾.

Un estudio Hawaiano sobre neumonía en niños por SAMR reportó que de 26 pacientes con neumonía el 18% tuvo un esquema de antibióticos discordante en las primeras horas de ingreso, en las 48 h siguientes al conocerse los resultados del antibiograma descendió al 5%, sin diferencias significativas con

respecto al curso y resultado final de la enfermedad⁽³⁴⁾.

El comité Ejecutivo de La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en su documento sumario resume las guías prácticas para tratar las infecciones por SARM, señalándose que para los pacientes en edades pediátricas la vancomicina (60 mg/kg/día cada 6 h) es considerada la droga de elección, si el paciente se encuentra estable sin evidencias de bacteriemia o infección intravascular, la clindamicina (40 mg/kg/día cada 6 h) se pudiera utilizar si el patrón de resistencia conocido es bajo (< 10%) con cambio a la vía oral si el germen es susceptible. Linezolid 600 mg vía oral o endovenosa dos veces al día para los niños ≥ 12 años de edad y de 10 mg/kg/dosis cada 8 h para los niños < 12 años como alternativa⁽³⁵⁾.

Múltiples estudios coinciden en señalar que la tasa de curación clínica al usar linezolid es alta (75 a 93%) pero que estos datos no difieren significativamente de los casos que fueron tratados con vancomicina y debe tenerse cuidado con los efectos adversos con respecto a su uso^(36,37).

Debido al incremento de la incidencia y mortalidad de los pacientes con enfermedad invasiva por SAMR han surgido preocupaciones acerca del uso de la vancomicina como monoterapia para el tratamiento de estos pacientes, de allí que es importante considerar otros antibióticos adicionales. Cuando se documenta NAC por SA en un paciente séptico con enfermedad rápidamente evolutiva, se recomienda la asociación de Ceftriaxona 100 mg/kg/día, en dos dosis, IV, más Vancomicina 40 mg/kg/día, c/6h, IV⁽³⁸⁾.

Existen otros medicamentos que se utilizan como terapias aditivas como lo serían la rifampicina y los aminoglucósidos, la Academia Americana de Pediatría recomienda asociar gentamicina cuando exista endocarditis, bacteriemia persistente, meningitis o ventriculitis⁽³⁹⁾. Trimetopim/sulfametoxazol si bien es cierto que exhibe actividad *in vitro* contra SAMR en los casos severos no debería ser usado, tigecycline es una tetraciclina que en niños no debería ser usada⁽⁴⁰⁾.

Infecciones por SA de resistencia intermedia y resistencia a la vancomicina

Se les conoce como VISA y VRSA por sus siglas en inglés, se han reconocido desde finales de 1990 cepas resistentes a la vancomicina. Se definen como cepas con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) > 2 µg/ml y generalmente también resistentes a teicoplanina, por lo que se consideran mejor definirlos como SA de susceptibilidad intermedia a los glicopeptidos (GISA siglas en inglés)^(41,42). En el 2002 aparece el primer reporte de cepas con CIM > 16 µg/ml relacionado con el gen van A, adquirido desde los enterococcus⁽⁴³⁾. No existen datos controlados acerca del tiempo de duración adecuada para tratar niños con empiema y/o abscesos pulmonares aunque las recomendaciones son prolongar durante 14 a 21 días el antimicrobiano.

CONCLUSIÓN

La neumonía por MRSA es una entidad con aumento en la incidencia por lo que la elección del tratamiento antibiótico apropiado es de particular importancia clínica. Hasta la fecha, el tratamiento de elección ha sido la vancomicina. Diferentes fármacos son activos contra el MRSA, pero su eficacia no ha sido demostrada en neumonía, no han demostrado ser tan eficaces como la vancomicina, o se han asociado a problemas de seguridad. Por lo tanto, las alternativas terapéuticas parecen estar limitadas a vancomicina y linezolid.

REFERENCIAS

- Rubistein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2008; 46: S378-85.
- Garnier F, Tristan A, François B, et al. Pneumonia and new methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clone. Emerg Infect Dis 2006; 12: 498-500.
- Vayalunkal JV, Whittingham H, Vanderkooi O, et al. Necrotizing pneumonia and septic shock: suspecting CA-MRSA in patients presenting to Canadian emergency departments. Can J Emerg Med 2007; 9: 300-3.
- Kirby W. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant *Staphylococcus*. Science 1944; 99: 452-3.
- Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerg Infect Dis 2001; 7: 178-82.
- Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. Am J Infect Control 1999; 27: 520-32.
- Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006; 355: 666-74.
- Frazee BW, Lynn J, Charlebois ED, Lambert L, Lowery D, Perdreau-Remington F. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. Ann Emerg Med 2005; 45: 311-20.
- González BE, Hulten KG, Dishop MK, Lamberth LB, Hammerman WA, Mason EO Jr, et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. Clin Infect Dis 2005; 41: 583-90.
- Pannaraj PS, Hulten KG, González BE, Mason EO Jr, Kaplan SL. Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Clin Infect Dis 2006; 43: 953-60.
- Miller LG, Perdreau-Remington F, Bayer AS, Diep B, Tan N, Bharadwa K, et al. Clinical and epidemiologic characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection from methicillin-susceptible *S. aureus* infection: a prospective investigation. Clin Infect Dis 2007; 44: 471-82.
- Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13: 582-6.
- Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe CA-MRSA pneumonia. Eur Resp J 2009; 34: 1148-58.
- Sánchez ML, Flint KK, Jones RN. Occurrence of macrolide-lincosamide-streptogramin resistance among staphylococcal clinical isolates at a university medical center: is false susceptibility to new macrolides and clindamycin a contemporary clinical and in vitro testing problem? Diagn Microbiol Infect Dis 1993; 16: 205-13.
- Luna CM, Famiglietti A, Absi R, Videla AJ, Nogueira FJ, Fuenzalida AD, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. Chest 2000; 118: 1344-54.
- Gorwitz RJ. A review of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infection. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 1: 1-7.
- Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* detection, epidemiology and control measures. Infect Dis Clin North Am 1989; 3: 901-13.
- Sattler CA, Correa AG. Coagulase-positive staphylococcal infections (*Staphylococcus aureus*). In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed., Vol 1. Philadelphia, PA: Saunders, 2004: 1099-129.
- Vardakas K, Matthaiou D, Falagas M. Comparison of community-

- acquired pneumonia due to methicillin-resistant an methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Panton-Valentine Leukocidin. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13: 1476-85.
20. Chickering HT, Park JH. *Staphylococcus aureus* pneumonia. JAMA 1919; 72: 617-26.
 21. Adam H, McGeer A, Simor A. Fatal case of post-influenza, community associated MRSA pneumonia in an Ontario teenager with subsequent familial transmission. Can Commun Dis Rep 2007; 33: 45-8.
 22. Connor E, Powell K. Fulminant pneumonia caused by concomitant infection with influenza B virus and *Staphylococcus aureus*. J Pediatr 1985; 106: 447-50.
 23. Tong HH, McIver MA, Fisher LM, DeMaria TF. Effect of lacto-N-neotetraose, asialoganglioside-GMI and neuraminidase on adherence of otitis media-associated serotypes of *Streptococcus pneumoniae* to chinchilla tracheal epithelium. Microb Pathog 1999; 26: 111-19.
 24. LaMarco KL, Diven WF, Glew RH. Experimental alteration of chinchilla middle ear mucosae by bacterial neuraminidase. Ann Otol Rhinol Laryngol 1986; 95: 304-8.
 25. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999; 29: 1128-32.
 26. Bae IG, Tonthat GT, Stryjewski ME, Rude TH, Reilly LF. Presence of genes encoding the Panton-Valentine leukocidin exotoxin is not the primary determinant of outcome in patients with complicated skin and skin structure infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: results of a multinational trial. J Clin Microbiol 2009; 47: 3952-7.
 27. Campbell SJ, Deshmukh HS, Nelson CL, Bae IG, Stryjewski ME. Genotypic characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates from a multinational trial of complicated skin and skin structure infections. J Clin Microbiol 2008; 46: 678-84.
 28. Campo M, Hachem R, Jiang Y, Dvorak T, Carrillo-Marquez M. Panton Valentine leukocidin exotoxin has no effect on the outcome of cancer patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. Medicine (Baltimore) 2011; 90: 312-8.
 29. Hensler T, König B, Prévost G, Piémont Y, Köller M. Leukotriene B4 generation and DNA fragmentation induced by leukocidin from *Staphylococcus aureus*: protective role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and GCSF for human neutrophils. Infect Immun 1994; 62: 2529-35.
 30. König B, Prévost G, Piémont Y, König W. Effects of *Staphylococcus aureus* leukocidins on inflammatory mediator release from human granulocytes. J Infect Dis 1995; 171: 607-13.
 31. Pauline Yoong, Gerald B. Pier. Outcome in a Model of Methicillin-Resistant Panton-Valentine Leukocidin Improve the Immune. Infect Immun 2012; 80: 2894-904.
 32. Bradley JS. Management of community acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 592-8.
 33. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997; 111: 676-85.
 34. Kyra A. Len, Lora Bergert, Shilpa Patel, Marian Melish, Chieko Kimata, Guliz Erdem. Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Pneumonia Among Hospitalized Children in Hawaii. Pediatr Pulmonol 2010; 45: 898-905.
 35. Catherine Liu, Arnold Bayer, Sara E. Cosgrove, Robert S. Daum. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. Clin Infect Dis 2011; 52: 285-92.
 36. Chiappini E, Conti C, Galli L, de Martino M. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. Clin Ther 2010; 32: 66-88.
 37. Kaplan SL, Deville JG, Yogev R, Morfin MR, Wu E, Adler S, et al; Linezolid Pediatric Study Group. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 677-86.
 38. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC). www.slipe.org/.../ConsensoNACninosSLIPE_8sept2010.
 39. American Academy of Pediatrics. *Staphylococcal Infections*. In: Red Book 2006 Report of the Committee Twenty-seventh Edition. Pickering LK, Baker CJ, Long SS (Eds). Elk Grove Village, IL, on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics, 2006, 603.
 40. Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis 2007; 45: S184-S190.
 41. Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2006; 12(Suppl. 1): 16-23.
 42. Linares J. The VISA/GISA problem: therapeutic implications. Clin Microbiol Infect 2001; 7(Suppl. 4): 8-15.
 43. CDC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*- New York, 2004. MMWR 2004; 53: 322-3.

Infecciones respiratorias en niños con síndrome de Down

Dra. Marlis García¹, Dra. Julia Martínez²,
Dra. Carol Rodríguez³, Dra. Wensuyen Bonilla⁴

¹ Neumólogo Pediatra, Hospital San Juan de Dios Caracas, Venezuela.

² Neumólogo Pediatra, Instituto Médico la Floresta, Caracas, Venezuela.

³ Neumólogo Pediatra, Clínica Leopoldo Aguerrevere, Caracas, Venezuela.

⁴ Neumólogo Pediatra, Hospital San Juan de Dios, Caracas, Venezuela.

RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME

Down syndrome (DS) is the most common chromosomal abnormality among live-born infants. Respiratory tract infections are the most important cause of mortality in individuals with DS at all ages. In recent decades several studies have been performed to elucidate abnormalities of the immune system in DS. Non-immunological factors, including abnormal anatomical structures, congenital heart disease and gastro esophageal reflux, may play a role in the increased frequency of respiratory tract infections. Addressing immunological and non-immunological factors involved in the pathogenesis of infectious diseases may reduce the susceptibility to infections in DS children.

Key words: Down syndrome, respiratory tract infections, immunology, innate immunity, adaptive immunity, non-immunological factors.

RESUMEN

Síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más común entre los recién nacidos vivos. Las infecciones respiratorias son la causa más importante de mortalidad en individuos con SD en todas las edades. En las últimas décadas se han realizado varios estudios para aclarar las anomalías del sistema inmune en SD. Factores no-inmunológicos, incluyendo estructuras anatómicas anormales, enfermedad cardíaca congénita y reflujo gastroesofágico, pueden desempeñar un papel en el aumento de la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio. Abordar los factores inmunológicos y no inmunológicos implicados en la patogenia de las enfermedades infecciosas puede reducir la susceptibilidad a las infecciones en los niños SD.

Palabras clave: Síndrome de Down, infecciones tracto respiratorio, inmunología, inmunidad innata, inmunidad adaptativa, factores no inmunológicos.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente en los niños nacidos vivos. El SD se caracteriza por una variedad de rasgos dismórficos y malformaciones congénitas que incluyen la cardiopatía congénita y la patología gastrointestinal. Pero además, el SD va asociado a un conjunto de alteraciones inmunológicas. Las infecciones de las vías respiratorias en los niños con SD son un problema frecuente que lo vemos en la práctica diaria, si bien son escasos los datos concretos en la literatura, en el siguiente artículo se realizó una amplia revisión de infecciones respiratoria en niños con SD⁽¹⁾.

GENERALIDADES

Las infecciones respiratorias son causa frecuente de hospitalización en menores de 2 años en países desarrollados, con cambios estacionales, en otoño e invierno; en grupos de riesgo como niños con cardiopatía congénitas (CC), prematuros, enfermedad pulmonar crónica, cromosopatías como la trisomía 21 o el SD, deleción 22q11, entre otros⁽²⁻⁴⁾. También es frecuente que estos niños presenten diferentes grados de alteración inmunitaria, hipertensión pulmonar, incluso aunque no presenten defectos estructurales cardíacos o estos sean de poca relevancia, e hipotonía muscular. Todos estos factores los convierten en una población especialmente vulnerable a las infecciones respiratorias, esta son más frecuentes y más graves, ya que progresan fácilmente hacia una infección más severa con afectación de vías bajas (bronquitis, bronquiolitis, neumonía)⁽⁵⁻⁹⁾.

Bloemers et al⁽¹⁾, hacen referencia a las alteraciones del sistema inmune en los pacientes con SD que pudieran explicar la mayor incidencia de morbilidad respiratoria en estos niños. Con la finalidad de esclarecer el papel del sistema

Correspondencia: Dra. Marlis García
Dirección Médica Hospital San Juan de Dios, Caracas-Venezuela. Calle San Juan de Dios, Colinas de Valle arriba.
Teléfono: 005804145402663.
E-mail: maslsgarcia@hotmail.com y marlisggarciamarquez@gmail.com

inmunológico en el desarrollo de estas enfermedades, en esta población concreta, sugieren algunos puntos de vista que a continuación describiremos⁽¹⁾.

Los niños con SD tienen un riesgo mayor de sufrir infecciones de las vías respiratorias. Éstas se pueden dividir en infecciones de las vías respiratorias superiores (IVRS) (Ej. sinusitis, infecciones del oído medio, rinitis, amigdalitis, faringitis, laringitis subglótica) y de las infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI) (Ej. neumonía, bronquiolitis), que pueden ser de origen patógeno diverso (Ej. virus, bacterias, hongos o una combinación de ellos)⁽¹⁾. En estos niños la incidencia de infecciones en las vías respiratorias se pueden ver favorecidos no sólo por la CC sino también por alteraciones anatómicas y fisiológicas del pulmón tales como: crecimiento pulmonar anómalo, hipoplasia alveolar, además de hipotonía generalizada que puede favorecer disfunción de la deglución y subsiguiente aspiración silenciosa^(10,11).

EPIDEMIOLOGÍA

En diferentes trabajos se pudo encontrar que la prevalencia de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en los pacientes con SD ha sido evaluada en varios estudios, Pirez et al⁽¹²⁾, estudiaron 697 niños hospitalizados con NAC y observó que el SD fue una de las condiciones asociadas (12 niños; 1,7%), superada por las enfermedades neurológicas que afectan a la función respiratoria (29 niños; 4,2%) y defectos congénitos del corazón (22 niños; 3,2%). En otro estudio que involucró a 109 pacientes con SD, se observó que las infecciones respiratorias afectaban 61 pacientes (56%), infecciones de las vías respiratorias se produjeron con más frecuencia en niños menores de 1 año, la asociación con defectos congénitos del corazón en 34 pacientes (31,4%), 19 pacientes (31,2%) sufrieron una bronconeumonía, 6 (9,8%) de bronquitis y 2 (3,3%) con neumonía⁽¹³⁾.

La mortalidad y morbilidad, Dyce Gordon et al⁽¹³⁾, en su estudio de las infecciones respiratorias en los niños con SD (n = 93), reportó 16 muertes (14,7%), que en su mayoría se produjeron durante primer año de vida y fueron causadas por bronconeumonía asociada con enfermedad cardíaca congénita. No se encontraron series publicadas en las neumonías en pacientes adultos con SD.

ALTERACIONES ANATÓMICAS

Desde el punto de vista anatómico existen alteraciones en la vía respiratoria de estos niños que pueden predisponer a infecciones crónicas, entre ellas la estrechez de los conductos auditivos, lo que provoca un impacto del cerumen. La hipoplasia del macizo medio de la cara con trompas de Eustaquio más pequeñas, anormalmente insertadas y muchas veces disfuncionales, además de una superficie nasal y senos paranasales más pequeños, lo que al estar combinados podrían explicar la acumulación de líquidos en el oído medio y obstrucción del paso del aire, predisponiendo a estos pacientes a sufrir otitis media, obstrucción nasal, rinorrea y sinusitis⁽¹⁴⁾.

En las vías respiratorias inferiores se presentan patologías

que son causa común de hospitalización⁽¹⁵⁾. Se ha descrito que los niños con SD tienen una incidencia mayor de sufrir un accidente pulmonar agudo y distrés respiratorio agudo cuando están ventilados mecánicamente por padecer una IVRI aguda⁽¹⁶⁾, lo que puede estar asociado a una elevación de la tasa de apoptosis de los leucocitos y células epiteliales⁽¹⁷⁾ (Tabla 1).

ETIOLOGÍA

En relación a la etiología se han mencionado infecciones por microorganismos pocos frecuentes como traqueítis bacteriana por *Hemophilus influenzae*, neumonías por *Bordetella bronchiseptica* y casos graves de neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* lo que rara vez ocurre en una población general⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Por otro lado, el SD eleva 10 veces el riesgo de hospitalización

Tabla 1. Características físicas y dismorfias en niños con síndrome de Down

Características físicas y dismorfias
Occipucio plano, braquicefalia
Fontanelas amplias y de cierre tardío
Facie plana
Ojos con fisura palpebral oblicua hacia arriba (ojos forma de almendra)
Manchas de Brushfield en iris
Epicanto
Hipertelorismo
Orejas pequeñas, oblicuas y de implantación baja
Conducto auditivo externo estrecho
Nariz pequeña y puente nasal plano
Boca abierta y lengua protruyente
Piel excesiva en la nuca y cuello corto
Manos pequeñas
Clinodactilia 5to dedo
Palma simiana (pliegue simio)
Braquidactilia
Pie en sandalia (espacio entre 1er y 2do orjejo)
<i>Pectus excavatum</i> o <i>carinatum</i>
Abdomen de aspecto abultado y diástasis de rectos anteriores
Piel seca
Piel moteada
Articulaciones laxas
Genitales externos pequeños, criptorquidea
Hipotonía
Talla baja

No todos los niños presentan todas las características físicas antes descritas y éstas pueden ser más marcadas en unos niños en comparación con otros.

por virus sincitial respiratorio (VRS)⁽²¹⁾, con mayor incidencia en aquellos que tienen CC⁽²²⁾.

Las NAC debido a *M. pneumoniae* se asocia con una alta morbilidad y mortalidad en pacientes con SD, como se muestra en los casos reportados por Orlicek et al⁽²³⁾. Estos autores describen las características clínicas y radiológicas de la NAC en tres niños afectados con SD y que desarrollaron fiebre alta, tos productiva, escalofríos, irritabilidad y taquipnea. La radiografía (Rx) de tórax mostró infiltrados bilateral y los pacientes desarrollaron insuficiencia respiratoria, que requirió ingreso hospitalario. La infección por *Mycoplasma* en estos niños pueden ser grave porque los pacientes con SD presentan trastornos del sistema inmune. Los niños que tienen SD y que sufren de neumonía, se debe considerar este microorganismo como posible agente etiológico. Corretger et al.⁽²⁴⁾, publicaron un caso de un paciente con SD que desarrollo neumonía grave por *M. pneumoniae* como el agente etiológico.

También hay informes en la literatura de los casos de neumonía causada por *Bordetella bronchiseptica* en pacientes con SD. Se relaciona con endocarditis subaguda y tosferina leve en los niños. Los pacientes con SD que tienen inmunodeficiencia tienden a desarrollar neumonía inusual a microorganismos^(12,24,25), incluidos los agentes virales. En un estudio se describe un caso de neumonía causada por el coronavirus humano (HCoV)-OC43 en un niño con SD y leucemia que desarrollaron fiebre y leucopenia. Tanto el recientemente descubierto HCoV NL63 o HKU1 y el prototipo HCoV OC43-y cepas HCoV-229E son considerados patógenos respiratorios en pacientes pediátricos inmunocomprometidos con SD⁽²⁶⁾. Estos pacientes también pueden desarrollar neumonía por hongos, de acuerdo con la publicación de un caso con neumonía y derrame pleural causado por *Aspergillus* en un niño japonés de dos años de edad, con SD⁽¹⁸⁾.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA: INNATA Y ADAPTATIVA O ADQUIRIDA

La investigación de los últimos años han buscado esclarecer las alteraciones del sistema inmune en los pacientes con SD. A fin de comprender como funcionan los mecanismos de defensa inmune de estos niños se plantea analizar la respuesta inmunológica innata y adaptativa de estos pacientes.

DEFECTOS INMUNITARIOS EN EL SÍNDROME DE DOWN

- Reducción leve a moderada de células T.
- Reducción leve a moderada de células B.
- Falta de la normal expansión linfocitaria en la infancia.
- El tamaño del timo es más pequeño que en controles de la misma edad.
- Reducción leve a moderada en los porcentajes de células T "naive".
- Respuesta subóptima de anticuerpos a las vacunas inmunitarias.
- Reducción de inmunoglobulina A en saliva.
- Reducción de la quimiotaxis de neutrófilos.

RESPUESTA INMUNE INNATA

Primer mecanismo natural de defensa de primera línea frente a microorganismos, representado por leucocitos polimorfonucleares, células citotóxicas naturales (NK), monocitos y macrófagos, además células dendríticas presentadoras de antígenos. En el SD se ha demostrado disminución de las células NK, reducción de la capacidad migratoria quimiotáctica de los leucocitos polimorfonucleares y de los fagocitos mononucleares⁽²⁷⁾, y más constante es el aumento de la apoptosis de neutrófilos y eosinófilos en conjunto de una reducción de la capacidad citotóxica de las células NK⁽²⁸⁾.

RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA O ADQUIRIDA

En ella está implicada un mecanismo de defensa complementario desarrollado tras la exposición a un antígeno, mediado por linfocitos T, linfocitos B e inmunoglobulina producidos por estos últimos. En los niños con SD hay alteraciones en el órgano que produce este tipo de células el Timo, con depleción de los timocitos corticales y posible atrofia del mismo, produciéndose una disminución en las células CD1, CD3, CD4 y CD8, disminución de la respuesta proliferativa de interleukina 4 y retraso en la maduración para formar linfocitos T, mayor los 2 primeros años de vida alterándose la proporción CD4/CD8^(29,30).

Algunas investigaciones también describen disminución de los linfocitos B como consecuencia de una disfunción de su expansión y maduración⁽³⁰⁾. Inicialmente para muchos autores las anomalías observadas en la inmunohistología y función del timo en el SD se debía a un envejecimiento precoz del sistema inmune, sin embargo, estudios recientes apoyan la idea de que la deficiencia inmunitaria es un problema congénito de deficiencia y disregulación inmunitaria, intrínseca del SD⁽¹⁾.

En resumen confluyen 2 factores: las alteraciones morfológicas de las vías aéreas superiores e inferiores que facilita la penetración y permanencia de agentes patógenos y por otro lado el déficit inmunológico que reduce la capacidad de luchar y vencer a estos agentes; factores que sumados favorecen el mayor número de infecciones respiratorias que pueden prolongarse en el tiempo y originar complicaciones graves. Por ello se recomienda vacunaciones habituales contra agentes patógenos respiratorios, bacterianos y virales.

RADIOLOGÍA

No existe un patrón radiológico específico, el mismo dependerá del agente etiológico. En un estudio se encontró dos niños evaluados por neumonía recurrente con Rx persistente de infiltrado. En ambos casos, las alteraciones radiológicas eran debido a hernias de Morgagni. Por lo tanto, cuando un niño con SD presenta imágenes radiográfica persistente de infiltrado, la posibilidad de defectos diafragmáticos debe ser considerado⁽²⁸⁾ (Figuras 1 y 2).

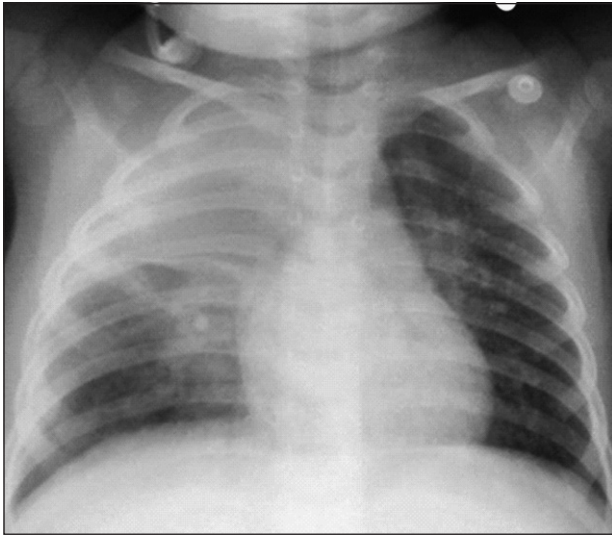


Figura 1.

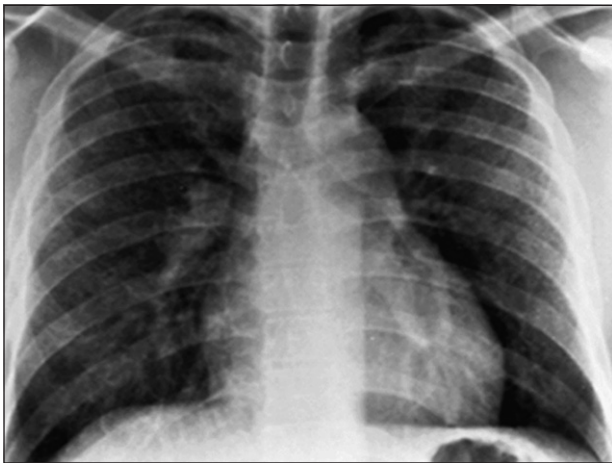


Figura 2.

PREVENCIÓN

Inmunizaciones

Los niños sanos con SD deben recibir vacunas de rutina como los otros niños. Sin embargo, las características inmunológicas y morfológicas de los niños con SD y de la gravedad y la recurrencia de estas infecciones justifican la recomendación de ciertas vacunas selectivas, que incluyen la vacunación contra el neumococo. El papel obvio causal de neumococo en estos procesos sugiere que una se debe prestar particular atención a su prevención y, por consiguiente, hay un interés en la administración de una vacuna neumocócica conjugada, incluso en los recién nacidos.

También debemos tener en cuenta la vacunación antigripal. Se han documentado anomalías en la respuesta inmune de los niños con SD para el virus influenza. Su

papel en la promoción de la otitis media y sobreinfecciones bacterianas broncopulmonares ha sido bien demostrada. El valor preventivo de la vacunación contra la influenza en estas patologías infecciosas toma especial importancia en pacientes con SD, cuya inmunogenicidad se demuestra.

La Academia Americana de Pediatría a través de su Comité de Enfermedades Infecciosas, la Asociación Española de Pediatría y el Comité de Normas de la Sociedad Española de Neonatología han elaborado recomendaciones para la prevención de las infecciones respiratorias por VRS, que es cada vez más frecuente. Debido a que parte de la población infantil con SD cae dentro de la población en riesgo, se debe considerar la adopción de medidas para prevenir esta infección, tanto higiénicas y la inmunoprofilaxis con palivizumab, que han logrado reducir el número de pacientes infectados con VRS⁽³¹⁾.

CONCLUSIONES

La ocurrencia frecuente de infecciones respiratorias se debe a la presencia de anomalías estructurales y funcionales en el sistema respiratorio, lo cual es típico en niños con SD, incluyendo: La reducción del diámetro antero-posterior de la nasofaringe, que inhibe el drenaje⁽¹⁷⁾ adecuado, el desarrollo pobre de los senos paranasales y la mucosa nasal; disminución de la actividad ciliar para mantener limpia la mucosa nasal, así como la presencia de MHC, lo que predispone al niño a la congestión vascular pulmonar con posterior bronquial congestión⁽²¹⁾. Enfermedad cardíaca congénita se considera un factor de riesgo de infecciones respiratorias en pacientes con SD^(12,13). Weit et al.⁽³²⁾, afirmó que la NAC es significativamente asociada con el asma bronquial y al reflujo gastroesofágico, en niños con SD, con historia de las infecciones respiratorias, tos productiva, y la terapia de oxígeno suplementario. En este estudio, los autores concluyeron que el efecto de la aspiración orofaríngea en el desarrollo de neumonía debe considerarse un factor de riesgo. Junto con los factores anteriormente mencionados, el retraso mental, dismorfia craneofacial y que estos pacientes tienden a incrementar su probabilidad de infecciones respiratorias⁽³³⁾.

REFERENCIAS

1. Bloemers BLP, Broers CJM, Bont L, Weijerman ME, Gemke RJB, van Furth AM. Aumento del riesgo de infecciones de las vías respiratorias en los niños con síndrome de Down: consecuencia de un sistema inmune alterado. *Microbes and Infection* (2010), doi:10.1016/j.micinf.2010.05.007.
2. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respiratory Medicine* 2002; 96 (SupplB): S1-7.
3. Kozak LJ, Owings MF, Hall MJ. National Hospital Discharge Survey: 2002 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2005; 13: 1-199.
4. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF. Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiol Young* 2005; 15: 256-65.

5. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 383-6.
6. Howenstine MS. Problemas pulmonares. En: Pueschel SM, Pueschel JK, editores. Síndrome de Down. Problemática biomédica. Barcelona: Masson; 1994. p. 113-27.
7. Chaushu S, Yefenof E, Becker A, Shapira J, Chaushu G. A link between parotid salivary Ig level and recurrent respiratory infections in young Down's syndrome patients. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17: 172-6.
8. Shah PS, Hellmann J, Adatia I. Clinical characteristics and follow up of Down syndrome infants without congenital heart disease who presented with persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Perinat Med* 2004; 32: 168-70.
9. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, Robertson CF, Kemp AS. Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 324-30.
10. Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sanchez J. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36.
11. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. Respiratory morbidity of hospitalized children with trisomy 21. *J Paediatr Child Health* 1999; 5: 383-6.
12. Bruijn M, van der Aa LB, van Rijn RR, Bos AP, van Woensel JB. High incidence of acute lung injury in children with Down syndrome. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2179-82.
13. Dyce Gordon E, Betharte Sotomayor Y, Dyce Gordon B. Infecciones respiratorias en niños con síndrome de Down. *Revista Archivo Médico de Camagüey* 1997; 1: 1025-55.
14. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142: 131-40.
15. Brumbaugh DE, Accurso FJ. Persistent silent aspiration in a child with Trisomy 21. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 231-3.
16. Pirez MC, Berrondo C, Giacometti M, et al. Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74: 6-14.
17. Martin TR, Nakamura M, Matute-Bello G. The role of apoptosis in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31: S184-8.
18. Fumi M, Yoshikawa, Tetsushi Y, Ayano F, et al. Pneumonia with marked pleural effusion caused by aspergillus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 186-7.
19. Ribeiro LM, Jacob CM, Pastorino AC, et al. Evaluation of factors associated with recurrent and/or severe infections in patients with Down's syndrome. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79: 141-8.
20. Lok RK, Harth SC, Thong YH, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down's syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 547-51.
21. Nelson W, Vaughan V, Mckoy J. Tratado de pediatría. 6.a ed. Barcelona: Salvat; 1975. p. 115-7.
22. McElhinney DB, Straka M, Goldmuntz E, et al. Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic finding in neonates with Down syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 113: 238-41.
23. Corretger JM, Bartrons J. Neumonía grave por *Mycoplasma pneumoniae* en el síndrome de Down. *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down* 2000; 4: 33-43.
24. Jeffrey L, Winters BS, William N, et al. Bordetella bronchiseptica pneumonia in a patient with Down syndrome: A case report and review. *Pediatrics* 1992; 89: 1262-5.
25. Simon A, Völz S, Fleischhack G, et al. Human coronavirus OC43 pneumonia in a pediatric cancer patient with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 432-4.
26. Yasui K, Shinozaki K, Nakazawa T, Agematsu K, Komiyama A. Psenility of granulocytes in Down syndrome individuals. *Am J Med. Genet* 1999; 84: 406-412.
27. Cossarizza A, Ortolani C, Forti E, Montagnani G, Paganelli R, Zannotti M, et al. Age-related expansion of functionally inefficient cells with markers of natural killer activity in Down's syndrome. *Blood* 1991; 77: 1263-70.
28. Larocca LM, Piantelli M, Valitutti S, Castellino F, Maggiano N, Musiani P. Alterations in thymocyte subpopulations in Down's syndrome (trisomy 21). *Clin. Immunol. Immunopathol* 1988; 49: 175-86.
29. Roat E, Prada N, Lugli E, Nasi M, Ferraresi R, Troiano C, et al. Homeostatic cytokines and expansion of regulatory T cells accompany thymic impairment in children with Down syndrome. *Rejuvenation Res* 2008; 11: 573-83.
30. Cossarizza A, Monti D, Montagnani G, Ortolani C, Masi M, Zannotti M, et al. Precocious aging of the immune system in Down syndrome: alteration of B lymphocytes, T-lymphocytes subsets, and cells with natural killer markers. *Am J Med Genet suppl* 1990; 7: 213-8.
31. Flórez Beledo J, Figueras Aloy J. Infecciones respiratorias por el virus respiratorio sincitial: prevención en el síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down* 2006: Revista española de investigación e información sobre el Síndrome de Down. 2006; 89: 45-50.
32. Weir K, McMahon S, Barry L, et al. Oropharyngeal aspiration and pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 1024-31. Müller R, Schmidt M, Müller KM, et al. Aspiration pneumonia caused by vertebrae of a dove in a 39 year old patient with.
33. Borbolla L. Un tema de actualidad: El síndrome de Down. *Rev Cubana Pediatr* 1988; 60: 1078-87.

Compromiso respiratorio en mucopolisacaridosis

Dr. Jury Hernández¹

¹ *Neumólogo Pediatra. Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz.
Jefe Unidad de Paciente Crítico. Los Ángeles, Chile.*

RESPIRATORY MANIFESTATIONS IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS

Mucopolysaccharidosis (MPS) are part of the so-called lysosomal diseases, in which the deposit of different glycosaminoglycans, depending on the enzyme deficit, generates multi-systemic manifestations, being the respiratory system one of the most affected and associated with significant morbidity and mortality. Different types of MPS show a variable degree of organ compromise even from the early stages of life: obstruction of the upper airway of varying degree, persistent rhinorrhea, otitis media, obstructive pathology of the peripheral airway, pneumonias or other infections associated with a poor mucociliary drainage are the main manifestations presented by patients. The compromise of the neurological and musculoskeletal system also brings the compromise of the respiratory pump. From that perspective the approach must be multidisciplinary, since there are several organs and systems involved. Current therapy is directed to replace the deficient enzyme but it's available only for some of them, which delays the progression of the disease but does not stop it, even more so there is no effect on the central nervous system, being the cognitive compromise inevitable. Bone marrow transplant is a therapy not exempt of complications, but capable of changing the progression of the disease in its early stages. Therapeutic approach is based on support measures and treatment of concurrent complications, both of which will be discussed in the following article.

Key words: Mucopolysaccharidosis, respiratory compromise, storage disease, multisystemic, morbidity.

RESUMEN

Las Mucopolisacaridosis (MPS) son parte de las denominadas enfermedades lisosomales. El depósito de los distintos glicosaminoglicanos comprometidos, dependiendo del déficit enzimático, genera manifestaciones multisistémicas, en donde el sistema respiratorio es uno de los principales afectados y que se asocia con morbilidad y mortalidad significativa. Los diferentes tipos de MPS presentan un grado variable de compromiso desde etapas precoces de la vida, síntomas de obstrucción de vía aérea superior de grado variable, rinorrea persistente, otitis media, patología obstructiva de vía aérea periférica, neumonías o infecciones asociadas a un mal drenaje mucociliar son las principales manifestaciones que los pacientes presentan. El compromiso neurológico y musculo esquelético, trae consigo además el compromiso de la bomba respiratoria. Desde esa perspectiva el enfoque debe ser multidisciplinario, ya que el compromiso abarca varios órganos y sistemas. Las actuales terapias están dirigidas a reemplazar la enzima deficitaria, disponibles sólo para algunas de ellas, esto trae consigo el retardo de la evolución de la enfermedad pero no lo evita, considerando que más aun no tiene ningún efecto sobre el sistema nervioso central, por lo que el compromiso cognitivo es inevitable. El trasplante de médula es una terapia no exenta de complicaciones, pero que es capaz de cambiar la progresión de la enfermedad en las etapas precoces de ella. El enfoque terapéutico se basa en terapia de sostén y el manejo de las distintas complicaciones que se van dando, siendo éstos los ejes del siguiente artículo.

Palabras clave: Mucopolisacaridosis, compromiso respiratorio, enfermedad de depósito, multisistémico, morbilidad.

INTRODUCCIÓN

La mucopolisacaridosis (MPS) es una enfermedad que esta incluida dentro de las enfermedades lisosomales (enfermedades de depósito), considerada por mucho tiempo como una enfermedad rara o huérfana, dada su baja incidencia y alta

morbi-mortalidad⁽¹⁻³⁾. Se trata de un trastorno genético, en donde existe un déficit enzimático específico encargado del metabolismo de los glicosaminoglicanos (GAGS). Los principales GAGS son el dermatán, heparán, keratán y condroitín sulfato y por ende, su déficit desencadena la acumulación de sustratos a nivel intracelular, en los tejidos u órganos donde estos se encuentran mas representados⁽⁴⁻⁷⁾. Esto trae consigo que las manifestaciones y compromiso sea multisistémico, involucrando, el sistema músculo esquelético, nervioso, respiratorio, digestivo, renal, cardiovascular, etc⁽⁸⁻¹¹⁾.

Las MPS dependiendo del déficit enzimático se han sido dividido en 7 tipos, asociados a 11 déficit enzimáticos específicos^(1,3). Según el tipo de MPS el compromiso respiratorio

Correspondencia: Dr. Jury Hernández.
Neumólogo Pediatra. Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz.
Jefe Unidad de Paciente Crítico, Los Ángeles, Chile.
E-mail: jury.hernandez@ssbiobio.cl

puede ser precoz y más severo, afectando desde la vía aérea superior, trastornos de la esfera otorrinolaringológica⁽⁴⁾, alteraciones a nivel de la vía aérea inferior, compromiso del parénquima pulmonar como también de la bomba respiratoria (compromiso neuromuscular como de parrilla costal), y además disturbios del sueño, siendo el compromiso respiratorio una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en este tipo de pacientes⁽²⁾.

La terapia de reemplazo enzimática (TRE) disponible para algunos tipos de MPS y el trasplante de médula ósea (en edades precoces de la vida), muchos de estos pacientes tienen un pronóstico de vida favorable⁽¹²⁾. Analizaremos los principales aspectos desde el punto de vista del sistema respiratorio que compromete a la mucopolisacaridosis

ASPECTOS GENERALES

Las MPS se consideran un grupo amplio de trastornos genéticos asociados al déficit de enzimas lisosomales encargadas del metabolismo de los GAGS. Los GAGS se encuentran en la superficie celular como en la matriz extracelular. Las manifestaciones van desde cuadros leves hasta formas muy severas (dependiendo del tipo de trastorno y momento diagnóstico). Actualmente existen diversas guías clínicas para establecer el diagnóstico de un gran número de ellas^(5,6). Las MPS se dividen en siete tipos (Tabla 1).

La MPS tipo I o síndrome de Hurler es una enfermedad autosómica recesiva y dependiendo del tipo de mutación, existen las formas severas (síndrome de Hurler), la forma atenuada (síndrome de Hurler-Scheie) y la forma leve (enfermedad de Scheie). Se debe al déficit enzimático de la α -L-iduronidasa con la consecuente acumulación de dermatán

y heparán sulfato. La incidencia del síndrome de Hurler es 1:100.000 recién nacido (RN) vivos y del síndrome de Scheie de 1:800.000 RN vivos⁽⁶⁻¹³⁾.

La MPS tipo II o síndrome de Hunter, se debe al déficit enzimático de la irunidato-2-sulfatasa. A diferencia de las otras MPS, este es un trastorno que afecta principalmente a hombres jóvenes, ya que tiene una herencia ligada al cromosoma X y sólo hace algunos años se han descrito formas que afectan a mujeres. Su incidencia es 0,31 a 0,71 por cada 100.000 RN vivos. Al igual que la MPS tipo I tiene manifestaciones multisistémicas, en donde el sistema respiratorio es uno de los principalmente afectados con obstrucción moderada a severa de la vía aérea superior como también la afectación a nivel de sistema nervioso central y compromiso cardíaco⁽⁴⁻¹⁴⁾.

La MPS tipo III o síndrome de Sanfilippo, se divide en 4 tipos, dependiendo del tipo de déficit enzimático que presenta, afectando el metabolismo del heparán sulfato, también se trata de una enfermedad autosómica recesiva, en la que sus síntomas se centran fundamentalmente a nivel de sistema nervioso central. Se manifiesta con características faciales específicas, además de retraso del desarrollo psicomotor, alteraciones cognitivas, ciclo de sueño vigilia, agresividad, hiperactividad y además conducta autista⁽¹⁵⁾.

La MPS tipo IV o enfermedad de Morquio se produce por un defecto enzimático en el metabolismo del keratán sulfato. Las principales manifestaciones se dan en el sistema osteomuscular (depósito en hueso y tejido cartilaginoso), cursan con disostosis marcada, además compromiso articular progresivo, talla baja o enanismo (diagnóstico diferencial con las displasias óseas), compromiso a nivel cardíaco (válvulas) y ocular, subluxación de columna cervical, además de infecciones respiratorias recurrentes y compromiso de parrilla costal y compromiso de la bomba respiratoria⁽¹⁶⁾.

Tabla 1. Clasificación de las MPS y compromiso respiratorio

Tipo	Epónimo	Enzima deficitaria	GAGS comprometido	Obstrucción de VAS	Obstrucción de VAI	Compromiso restrictivo
I	a) Hurler b) Hurler- Scheie c) Scheie	α -L-Iduronidasa	Dermatán y Heparán sulfato	+++	+++	+++
II	Hunter	Iduronato 2- sulfatasa	Dermatán y Heparán sulfato	+++	+++	++
III	Sanfilippo (A-D)	A) Heparan Sulfamidasa B) N-Acetyl-Glucosaminidasa C) Acetyl-CoA: alpha-glucosaminideacetyltransferasa D) N-acetylglucosamine 6-sulfatasa	Heparán Sulfato (todos los subtipos)	mínimo	mínimo	mínimo
IV	Morquio (A-B)	A) Galactose-6-sulfato sulfatasa B) Beta-galactosidasa	A) Keratán Sulfato y condroitín 6 sulfato B) Keratán Sulfato	++	+	+++
VI	Maroteaux-Lamy	N-acetyl-galactosamine-4-sulfatasa	Dermatán Sulfato	+++	+++	++
VII	Sly	Beta-glucuronidasa	Dermatán sulfato y Heparán sulfato	+++	+++	++
IX	Hyaluronidasa-I	Hyaluronan				

VAO: Vía aérea superior; VAI: Vía aérea inferior; GAGS: Glicosaminoglicanos.

La MPS tipo VI, o síndrome de Maroteux-Lamy, se produce por el defecto enzimático en la N-acetil galactosamina-sulfato. Se caracteriza por la facie típica, opacidad corneal progresiva, compromiso osteo articular, alteraciones a nivel de columna con cifoscoliosis, disfunción atloaxoidea, estenosis de agujero magno, hidrocefalia, compromiso respiratorio, de múltiples causas que analizaremos mas adelante. Es también relevante el compromiso de válvulas cardiacas, que puede generar disfunción miocárdica⁽⁴⁻⁷⁾.

Otras 2 formas mucho menos frecuentes, son la MPS tipo VII por déficit de b-glucoronidasa y la MPS tipo IX debido al déficit de hialuronidasa, en donde se han descrito escasos casos hasta la fecha. En Chile, ha sido la agrupación de padres de pacientes con enfermedades lisosomales, conocidos con la sigla FELCH⁽¹⁷⁾, quienes han llevado registro de los pacientes con MPS. Actualmente en Chile existen 53 pacientes con MPS, que se distribuyen en: 14 tipo I, 13 tipo II, 7 tipo III, 16 tipo IV y 11 tipo VI; han fallecido un total de 12 pacientes hasta la fecha (3 tipo I, 6 tipo II, 1 tipo III y 2 tipo VI).

En nuestro Servicio de Salud, que consta con una población infantil aproximada de 100.000 habitantes menor de 15 años, contamos actualmente con 2 pacientes con MPS tipo I (Figura 1), ambos con formas severas; 3 pacientes con MPS tipo III (2 de ellos hermanos) y una paciente con MPS tipo VI (Figura 2), de las cuales 2 de ellas están con terapia de reemplazo enzimática, a pesar de lo cual, la progresión de la enfermedad se ha hecho evidente en los años.

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

Compromiso nasal y auditivo

Las manifestaciones a nivel otorrinolaringológicas son universales, siendo muchas de ellas las iniciales de la enfermedad. Los pacientes con MPS en general tienen rinorrea nasal crónica o persistente, además de secreciones desde la vía aérea superior e inferior explicado por obstrucción mecánica dado infiltración de la mucosa, por un proceso inflamatorio persistente o por la calidad de las secreciones desde la glándulas de mucosa y submucosa en donde los principales GAGS son



Figura 1. Pacientes con MPS I. Los Angeles.

dermatán y keratán sulfato⁽⁵⁾. Los pacientes con MPS tipo I y II, frecuentemente cursan con otitis media con efusión u otitis media crónica, con riesgo de infecciones recurrentes por lo que la instalación de tubos de ventilación es una condición frecuente en este grupo de pacientes. El compromiso auditivo esta dado por una hipoacusia de conducción y/o sensorio neural, afectando al 50-80% de los pacientes con MPS tipo I, II o VI, según las distintas series publicadas⁽¹⁸⁾. La evaluación con impedanciometría, audiometría, potenciales evocados y nasofibroscopía es importante en todo paciente con MPS con el fin de evaluar el compromiso funcional desde el punto vista otológico y en donde el retraso lingüístico no sólo puede estar influenciado por la hipoacusia sino que también por el retraso mental de algunas de ellas. Muchos de los pacientes requerirán inserción de tubos de ventilación para mejorar la hipoacusia de conducción por disfunción tubárica, secundaria a la infiltración de GAGS a nivel de la mucosa respiratoria como también el compromiso de membrana timpánica y la cadena oscicular⁽¹⁹⁾. La hipertrofia adenotonsilar de los pacientes es una constante siendo un factor que contribuye a la hipoacusia y los síntomas de obstrucción de vía aérea superior con apneas secundarias, asociado a infiltración con material PAS positivo.



Figura 2. Paciente con MPS tipo VI, foto inicial año 2006 y luego de 3 años de seguimiento.

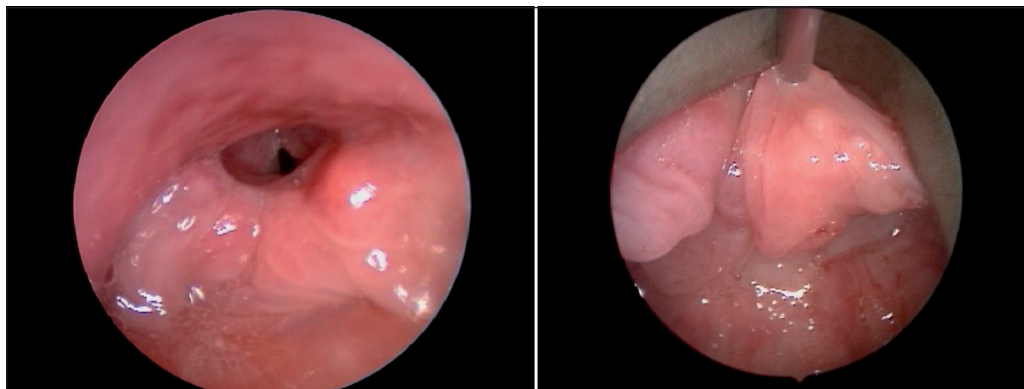


Figura 3. Compromiso laríngeo en paciente con MPS tipo I, forma severa.

Obstrucción de la vía aérea superior

La MPS se caracteriza en general con rasgos faciales, siendo una vez que avanza la enfermedad cada vez mas evidentes: Pelo ralo, cara tosca, piel gruesa, puente nasal plano, crestas supra orbitarias prominentes, mejillas prominente, macroglosia con una relación desfavorable del tamaño de la lengua en relación cavidad oral, con una consecuente obstrucción de la vía aérea especialmente en decúbito y en momentos que impera mas hipotonía de la musculatura faríngea o como ocurre en el sueño, con apneas obstructivas secundarias⁽²⁰⁻²¹⁾. La infiltración de los GAGS se hace manifiesto en gran parte de las estructuras de la vía aérea como la laringe (Figura 3) al igual que adenoides y amígdalas palatinas o amígdala lingual⁽³⁾. Estudios con tomografía axial computada hacen evidente el compromiso de la vía aérea superior de estos pacientes, desde el compromiso cordal y disminución del área de sección de la tráquea cuando se compara en todas las edades con pacientes sin MPS⁽²²⁾. La infiltración de la laringe de los pacientes se hace de manifiesto con presencia frecuente de estridor, voz disfónica característica, principalmente en las MPS tipo I, II y VI, que se corrobora con los estudios de imágenes (nasofibrososcópicos y fibrobroncoscópicos), estudios histológicos y radiológicos en estos pacientes⁽²³⁾.

Los pacientes que cursan con obstrucción severa de la vía aérea superior, pueden verse beneficiados transitoriamente con cirugía de adenotonsilectomía, considerando que la infiltración con GAGS puede recidivar; además se debe considerar el riesgo de complicaciones de la cirugía como es el riesgo de sangrado y la falla en extubación considerando pacientes con vía aérea difícil, análisis o consideraciones que haremos mención especial en esta revisión. Es sabido que hoy una de las mejores alternativas para el tratamiento de las apneas obstructivas es el uso de generadores de flujo, con CPAP (presión positiva continua de la vía aérea) o BiPAP (presión binivelada de la vía aérea), dependiendo del grado y severidad de las mismas y si se asocia a apneas de origen central, situación que es frecuente en los pacientes con MPS, considerando las complicaciones neurológicas de los pacientes (hidrocefalia, compromiso o estenosis de agujero magno por infiltración de la duramadre, inestabilidad de la columna cervical)⁽²⁰⁾. Los eventos de obstrucción pueden ser tan severos como generar hipoxia secundaria y consecuentemente hipertensión pulmonar secundaria⁽²⁴⁾. En los casos que no se

pueda instalar un soporte ventilatorio, a través de una interface nasal, o en eventos de urgencia relacionados a una falla en el destete después de alguna cirugía, la traqueotomía debe ser planteada como una buena alternativa, considerando que es un procedimiento no libre de complicaciones: aspiración frecuente, obstrucción de la cánula por secreciones o tapones de mocos con material PAS +, obstrucción distal del lumen de cánula por tejido o granulomas, estenosis distal a cánula de traqueostomía, etc⁽²⁵⁾.

Obstrucción de la vía aérea inferior

Los pacientes con MPS en general cursan con inflamación importante de la vía aérea, además de disminución del lumen de ella asociado a infiltración de la mucosa por los GAGS, infiltración que hace que el lumen sea irregular, sumado a lo anterior es la hipersecreción bronquial, además de disminución del drenaje mucociliar que estos pacientes presenten, esto ha sido evaluado en base a estudios radiológicos por tomografía axial computada con reconstrucción, además de evaluación fibrobroncoscópica que corrobora lo anterior, además de poder evaluar colapso dinámico de la vía aérea (traqueobroncomalacia) situación bastante frecuente en los pacientes con MPS, hallazgo muy importante al momento de procedimientos quirúrgicos y anestesia de los pacientes, razón por la que es importante una evaluación objetiva previo a la realización del acto anestésico con el fin de definir la mejor técnica con el fin de evitar complicaciones^(22,23,26).

Es bastante frecuente el uso de terapia broncodilatadora, del tipo beta agonistas y anticolinérgicos, considerando la hipersecreción bronquial; al igual que los corticoides sistémicos e inhalados como terapia antiinflamatoria, semejando la fisiopatología de asma bronquial. No existen estudios que hayan evaluado la respuesta clínica y de laboratorio en base a cambios en volúmenes o flujos espiratorios con espirometría u otras técnicas diagnósticas. Un reporte de función pulmonar realizado en un paciente con MPS tipo II fue evidente el patrón obstructivo asociado a una capacidad vital forzada (CVF) disminuida, con un deterioro en el tiempo⁽²⁷⁾. Los mismos hallazgos fueron observados en pacientes con MPS tipo IV o enfermedad de Morquio⁽²⁸⁾. Estos mismos parámetros han servido actualmente para poder evaluar la respuesta a la TRE como una forma de objetivar la mejoría del paciente. Un estudio multicéntrico realizado en pacientes con MPS tipo VI,

evaluando la respuesta a TRE con medición de VEF_1 y CVF previo y posterior a la terapia, observándose una mejoría del 14% en ambos parámetros a las 72 semanas de terapia y 17% para CVF y 11% para VEF_1 a las 96 semanas posterior al inicio de tratamiento. No se conoce si esto es debido a una disminución en la inflamación o infiltración de la vía aérea, como mejoría de los volúmenes pulmonares al disminuir la visceromegalia que presentan, mejorando así los volúmenes y capacidades pulmonares o la asociación de una mejoría propia del crecimiento corporal de los niños⁽²⁹⁾.

Una de las complicaciones más frecuentes asociadas a los pacientes con MPS, de etiología multifactorial es la presencia de atelectasias, muchas de ellas de difícil manejo que requieren manejo kinésico, terapia broncodilatadora, o uso de lavado bronco alveolar con fibrobroncoscopia, con el fin de poder lograr una rápida re expansión pulmonar, terapia que se sugiere que se haga con un equipo multidisciplinario, y con experiencia en el manejo de vía aérea difícil, es fundamental el soporte con anestesistas que manejen uso de máscara laríngea, ya que es uno de las principales herramientas utilizadas en pacientes con MPS no solo para la realización de procedimientos, sino que también para intubaciones difíciles.

Se adjuntan 2 imágenes de radiografías de pacientes con MPS VI y I que cursaron con atelectasias importantes y que determinaron manejo intensivo (Figura 4). No se debe olvidar que estos pacientes son susceptibles de infectarse por agentes que pueden generar una inflamación mayor de su vía aérea, como son virus respiratorio sincicial, metaneumovirus humano u otros agentes que generen cuadros que determinen un deterioro agudo que implique caer en insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica⁽³⁰⁾. Existen pacientes que han cursado con cuadros de insuficiencia respiratoria y falla durante la extubación, habiendo sido necesario la traqueostomía, con los riesgos asociados. También se han publicado reporte de casos que han requerido del uso de stent traqueales y/o bronquiales⁽³¹⁾.

Enfermedad pulmonar restrictiva

Los pacientes con MPS que principalmente presentan alteraciones de la caja torácica son aquellos que presentan compromiso esquelético más severo: MPS tipo I, II, IV y VI; ya sea por las deformidades propias asociadas en las costillas (articulaciones condrocostales rígidas), costillas más horizontales y escoliosis, xifosis, xifoesceliosis o pectum carinatum. Se suma a los factores anatómicos estructurales de la parrilla costal, la presencia de hepatoesplenomegalia, determinando la disminución de la excursión torácica y reducción de la capacidad residual funcional.

La evaluación de la enfermedad pulmonar de los pacientes, se puede realizar con espirometría, en donde el patrón restrictivo es la regla con o sin componente obstructivo, dependiendo del grado de cooperación (limitaciones sensoriales o mentales). También es posible evaluar los volúmenes pulmonares mediante pletismografía o por técnicas de dilución, experiencia antigua en pacientes con MPS tipo IV quienes mostraron el compromiso restrictivo de su enfermedad y el riesgo de morbilidad pulmonar asociada⁽²⁸⁾. Estudios con oscilometría de impulso y movimientos toracoabdominales realizado en pacientes con displasia esquelética, donde

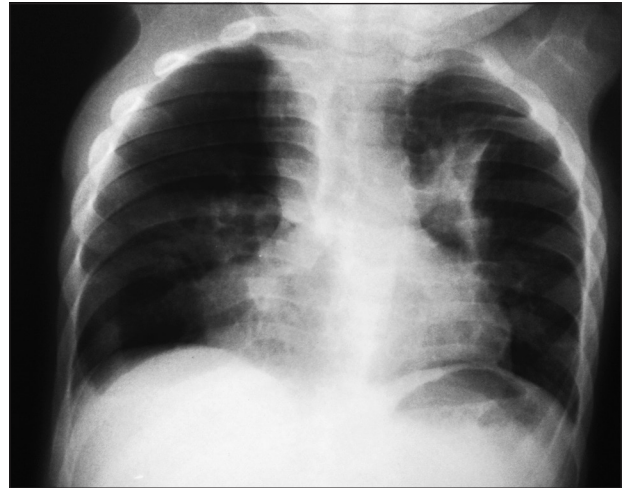


Figura 4. Radiografía de Tórax Ap paciente con MPS e infección por hMNV.

se encontraban 4 pacientes con MPS tipo IV revelaron la disminución en la XRS a los 5 Hz y aumento en $Rr^{(32)}$. El rol de la terapia de reemplazo enzimática en MPS ha tenido un rol fundamental en la mejoría de la función pulmonar en pacientes con MPS I, II y tipo VI, mejorando los parámetros de CVF luego de 26 y 96 semanas de terapia de reemplazo enzimático respectivamente, al igual que mejoría en el test de marcha de 6 minutos y ventilación voluntaria máxima de los pacientes tratados con MPS tipo VI. La terapia de reemplazo enzimática, no es capaz de evitar el compromiso de articulaciones y a nivel de parilla costal razones por la cual el soporte médico es fundamental.²⁹⁻³³⁻³⁴⁻³⁵

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño en MPS se pueden deber a la presencia de apneas obstructivas, hipopneas o apneas centrales⁽²⁰⁾. También existen trastornos de regulación del sueño principalmente en las MPS tipo III. La presencia de apneas obstructivas del sueño es un hecho frecuente en las MPS tipo I, II, IV y VI y se asocia a una elevada morbilidad⁽²⁾. Las apneas obstructivas de causa multifactorial se deben a los depósitos de GAGS (macroglosia, engrosamiento de tejidos blandos, hipertrofia amigdalina, palatina y faríngea, reducción de la permeabilidad nasal, rinitis crónica y secreciones viscosas). Se suma a lo anterior la presencia de anomalías faciales, que en conjunto llevan al colapso de la vía aérea superior. Un estudio del grupo de Jhon y colaboradores, mostró que 85% de los pacientes con MPS presentaba algún grado de apnea obstructiva del sueño (AOS) sin existir alguna relación entre los aspectos clínicos sugerentes de apnea y los hallazgos del polisomnograma, sugiriendo que este estudio debe practicarse en forma precoz⁽²⁴⁾. Otro estudio de Leighton y colaboradores involucró a 26 pacientes con MPS concluyó que la severidad de las AOS pueden estar asociadas con el tipo de MPS⁽²¹⁾.

La enfermedad pulmonar restrictiva de los pacientes con

MPS reduce aún más el umbral de desaturación nocturna y retención de CO₂. Las AOS conducen a un anormal ciclo de sueño-vigilia, con una reducción de los tiempos de sueño profundo y por ende potencial trastorno conductual durante el día. Las apneas de origen central en los pacientes con MPS se deben fundamentalmente a compresión de médula espinal, o por efecto de aumento de la presión intracraneana ya sea por hidrocefalia o por efecto a nivel de tronco encefálico⁽¹⁸⁾.

El manejo de las AOS en los pacientes con MPS, comprende como primera etapa el manejo quirúrgico adenotonsilar, situación que es generalmente transitoria para posteriormente planificar el soporte ventilatorio dependiendo de la gravedad. En último término existe la traqueostomía (TQT) la cual debe ser siempre evaluada por un equipo multidisciplinario junto a los padres, considerando no sólo variables biológicas, sino biopsicosociales (situación social, red de apoyo, habitabilidad de vivienda, educación de los padres). Las indicaciones de TQT son: obstrucción severa de vía aérea superior, no mejoría clínica con presión positiva de vía aérea, estridor severo asociado a infiltración laríngea de GAGS, traqueobroncomalacia severa y obstrucción múltiple de la vía aérea inferior⁽³⁻²⁵⁾.

CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS

Los pacientes con MPS requieren manejo anestésicos por múltiples causas a lo largo de su vida. Muchos pacientes son sometidos a instalación de catéter venoso central, fibrobroncoscopia, tomografía axial computada o resonancia magnética nuclear mediante intubación. Independiente de la gravedad de cada paciente o del tipo de MPS, el uso de anestésico incrementa el riesgo de morbilidad, pudiendo ser hasta 20%⁽³⁶⁾. Un estudio reciente, evaluó el riesgo anestésico en 17 pacientes con MPS, y mostró una incidencia global de intubación difícil de 25%⁽³⁷⁾. La alta mortalidad perioperatoria de los pacientes con MPS sometidos a procedimientos, son debidas al compromiso respiratorio y cardiovascular. Algunos trabajos en relación a cuidados anestésicos en MPS tipo IV, demuestran riesgo de intubación, sugiriendo el uso de máscara laríngea, intubación con fibrobroncoscopia, uso de video laringoscopia (Glydscope) y el uso de anestesia regional⁽³⁸⁾.

Es fundamental, antes de cualquier intervención, descartar algún compromiso cardiovascular (alteraciones del ritmo, hipertensión pulmonar), ya que son las complicaciones cardiacas una de las principales causas de mortalidad perioperatoria. Es importante la correcta selección del tubo endotraqueal, considerando que generalmente requieren un tubo endotraqueal de menor tamaño, por el riesgo de estenosis subglótica o edema subglótico post cirugía. La extubación de aquellos pacientes bajo soporte ventilatorio debe ser programada y asistida considerando un horario hábil, diurno, con la disponibilidad de especialistas. En pocos casos, debe considerarse la TQT de urgencia, por lo que el contacto con otorrinolaringólogo debe ser expedita⁽³⁹⁾.

Las complicaciones postoperatorias de los pacientes con MPS más frecuentes involucran edema laríngeo, edema o inflamación subglótica, principalmente cuando ha estado asociado con una intubación dificultosa o varios intentos de

intubación. Se describe complicaciones tardías, e incluso edema pulmonar post intubación, por lo que uno tiene que estar atento a la aparición de insuficiencia respiratoria aguda post-cirugía en pacientes con MPS⁽⁴⁰⁾.

ROL DEL NEUMÓLOGO PEDIATRA

El rol del especialista broncopulmonar está dado desde el momento de la sospecha diagnóstica, dado los problemas que muchos de estos pacientes presentan. Dependiendo del tipo de MPS, existen diversas manifestaciones pulmonares, siendo más precoces en las MPS del tipo I, II y VI; mientras que las tipo III son más tardías y asociadas principalmente con hipersecreción bronquial, defectos en el drenaje mucociliar, trastornos de deglución y aspiraciones pulmonares recurrentes. En las MPS tipo IV, el compromiso esquelético es la regla, pudiendo haber complicaciones de vía aérea debida a compresiones extrínsecas, deformaciones torácicas asociadas xifoesciosis severa. En los pacientes que son capaces de cooperar, la evaluación de la función pulmonar debe realizarse periódicamente, al menos cada 6 meses, especialmente en aquellos que inician alguna terapia ya sea reemplazo enzimático o trasplante de médula ósea. La mejoría de la función pulmonar ha sido uno de los pilares fundamentales como respuesta al uso de estas terapias. Debe existir atención frente al eventual desarrollo de síntomas de obstrucción de la vía aérea superior y aparición de apneas obstructivas del sueño, por lo que la necesidad de estudios durante el sueño es fundamental. La indicación de soporte ventilatorio no invasivo nocturno ha permitido que algunos niños normalicen sus estudios de oximetría y sueño.

CONCLUSIÓN

La MPS representa una enfermedad genética que involucra un gran desafío diagnóstico y terapéutico. Una vez establecido su diagnóstico, el manejo multidisciplinario es fundamental dado el amplio compromiso sistémico que ésta involucra. La morbimortalidad asociada es elevada y por ende, la intervención temprana es fundamental para alcanzar una adecuada calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011; 50: 4-12.
2. Muhlebach M, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in Mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 133-8.
3. Yeung A, Cowan M, Horn B, Rosbe K. Airway management in children with Mucopolysaccharidoses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 73-9.
4. Giugliani R, Federhen A, Muñoz M, Vieira T, Artigalás O, Lapagesse L, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol* 2010; 33: 589-604.
5. Wold S, Derkay C, Darrow D, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 27-31.

6. Muenzer J, Wraith J, Clarke L. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics* 2009; 123: 19-29.
7. Giugliani R, Harmatz P, Wraith J. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007; 120: 405-18.
8. Ashworth J, Biswas S, Wraith E, Lloyd Ch. Mucopolysaccharidoses and the Eye. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 1-17.
9. Morishita K, Petty R. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011; 50: 19-25.
10. White K. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011; 50: 26-33.
11. Braunlin E, Harmatz P, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, Ponder K, Roberts W, Rosenfeld H, Giugliani R. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 1183-97.
12. Valayannopoulos V, Wijburg F. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011; 50: 49-59.
13. Clarke L, Heppner J. Mucopolysaccharidosis Type I. *Gene Reviews*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162> (2 de septiembre de 2012).
14. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. *Gene Reviews*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274> (2 de septiembre de 2012).
15. Valstar M, Marchal JP, Grootenhuys M, Colland V, Wijburg F. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 43-8.
16. Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004; 144: S27-S34.
17. Fundación Chilena de Pacientes con Enfermedades Lisosomales. www.felch.cl (3 de agosto de 2012).
18. Santos S, López L, González L, Domínguez MJ. Hipoacusia y problemas de vía aérea en niños con mucopolisacaridosis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011; 62: 411-7.
19. Motamed M, Thorne S, Narula A. Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 53: 121-4.
20. Dempsey J, Veasey S, Morgan B, O'Donnell C. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev* 2010; 90: 47-112.
21. Leighton S, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie D, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58: 127-38.
22. Shih S, Lee J, Lin S, Sheu Y, Blickman J. Airway changes in children with mucopolysaccharidosis. *Acta Radiologica* 2002; 43: 40-3.
23. Nagano R, Takizawa Sh, Hayama N, Umemura Sh, Uesugi T, Nakagawa S, et al. Three-dimensional CT and histopathological findings of airway Malacia in Hunter Syndrome. *J Exp Clin Med* 2007; 32: 59-61.
24. John Â, Fagondes S, Schwartz I, Azevedo AC, Barrios P, Dalcin P, et al. Sleep abnormalities in untreated patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Am J Med Genet* 2011; 155: 1546-51.
25. Jeong HS, Cho DY, Ahn KM, Jin DY. Complications of tracheotomy in patients with mucopolysaccharidoses type II (Hunter syndrome). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1765-9.
26. Ingelmo PM, Parini R, Grimaldi M, Mauri F, Romagnoli M, Tagliabue G, et al. Multidetector computed tomography (MDCT) for preoperative airway assessment in children with mucopolysaccharidoses. *Minerva Anestesiol* 2011; 77: 774-80.
27. Kamin W. Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome. *Acta Paediatrica* 2008; 97: 57-60.
28. Hope E, Farebrother M, Bainbridge D. Some aspects of respiratory function in three siblings with Morquio-Brailsford disease. *Thorax* 1969; 28: 335-41.
29. Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 51-60.
30. Kirkpatrick K, Ellwood J, Walker R. Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) and anesthesia: the impact of bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy, and fiberoptic intubation on airway management. *Pediatr Anesth* 2012 (22): 745-51.
31. Davitt S, Hatrick A, Sabharwal T, Pearce A, Gleeson M, Adam A. Tracheobronchial stent insertions in the management of major airway obstruction in a patient with Hunter syndrome (type-II mucopolysaccharidosis). *Eur Radiol* 2002; 12: 458-62.
32. Rodríguez M, Mackenzie W, Ditro C, Miller T, Chidekel A, Shaffer T. Skeletal Dysplasias: Evaluation With Impulse Oscillometry and Thoracoabdominal Motion Analysis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 679-86.
33. Wraith J, Clarke L, Beck M, Kolodny E, Pastores G, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (aronidase). *J Pediatr* 2004; 144: 581-8.
34. Wraith J. Enzyme replacement therapy with idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatrica* 2008; 97: 76-8.
35. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon G, Teles E, Miranda M, et al. Direct Comparison of Measures of Endurance, Mobility, and Joint Function During Enzyme-Replacement Therapy of Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): Results After 48 Weeks in a Phase 2 Open-Label Clinical Study of Recombinant Human N-Acetylgalactosamine 4-Sulfatase. *Pediatrics* 2005; 115: e681-9.
36. Arna P, Whitley Ch, Wraith J, Webba H, Underhill L, Rangachari L, et al. High rate of postoperative mortality in patients with mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 477-84.
37. Frawley G, Fuenzalida D, Donath S, Yaplito-Lee J, Peters H. A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidoses. *Pediatr Anesth* 2012; 22: 737-44.
38. Theroux M, Nerker T, Ditro C, Mackenzie W. Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio síndrome. *Pediatr Anesth* 2012; 22: 901-7.
39. Shinhar Sh, Zablocki H, Madgy D. Airway Management in Mucopolysaccharide Storage Disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 233-7.
40. Walker R, Colovic V, Robinson D, Dearlove O. Postobstructive Pulmonary Oedema During Anaesthesia In Children With Mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 441-7.

A propósito de un caso. Micosis pulmonar en paciente pediátrico con enfermedad granulomatosa crónica

Verónica Castillo Le Maitre¹, Alfonzo López Yelimar Del Valle¹, Celeste Gasta Briceño¹, Jackeline Andrea Mesa de Sánchez¹, Verónica Martínez Verde²

¹ Residente de segundo año del postgrado de Neumonología Infantil, Hospital "Dr. José Ignacio Baldó".

² Adjunto del Servicio de Pediatría II Hospital "Dr. José Ignacio Baldó", Coordinadora del Postgrado de Neumonología Infantil, Hospital "Dr. José Ignacio Baldó".

CASE REPORT. PULMONARY MYCOSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE

A 8-year-old girl, born and resident of Guárico state, was referred to our Department because of a history of recurrent pneumonia and a history of deceased sister by unspecified lung disease. At the age of 4 years she had suffered several episodes of pneumonia requiring hospitalization. These episodes were no-responsive to antibiotic therapy and treatment for tuberculosis. Subsequently, At the age of 8 years she was hospitalized again for an episode of left lower lobe pneumonia that did not improve. Studies were performed to rule out pulmonary pathology disease: Cystic Fibrosis was discarded and also Pulmonary Tuberculosis. Serology for HIV and Fungi were negative. Because serological studies were inconclusive, a videobronchoscopy plus Bronchoalveolar lavage and lung tissue biopsy were performed, which reported bronchitis and chronic granulomatous and caseous necrosis. Special stains were observed that suggest fungus infection. Primary immunodeficiency was suspected in the patient, because the presence of recurrent pneumonia of different etiologies. The presence of the granuloma observed by the videobronchoscopy. A positive culture for *Histoplasma* and *Aspergillus* fungi, and the result of the oxidative capacity test, where the deficiency was observed in the microbicidal activity of macrophages. They were strong evidence that corroborated the immunodeficiency called Chronic Granulomatous Disease.

Key words: Pulmonary mycosis, granulomatous disease, children.

RESUMEN

Escolar femenino de 8 años de edad, natural y procedente del Estado Guárico, con antecedente de hospitalizaciones por neumonías recurrente desde los 4, recibió antibioticoterapia endovenosa y cumplió tratamiento antifúngico en dos oportunidades, persistiendo con sintomatología respiratoria. A los 8 años precisó nueva hospitalización por diagnóstico de neumonía del lóbulo inferior izquierdo. Por no presentar mejoría y antecedente de hermana fallecida por patología pulmonar no precisada fue referida a nuestro centro. Se realizaron estudios por patología pulmonar crónica: se descartó Fibrosis Quística y Tuberculosis Pulmonar. Serología para HIV y Hongos Negativa. Por no ser concluyentes los estudios serológicos se realizó Videobroncoscopia más lavado y biopsia, la cual reportó bronquitis crónica granulomatosa y necrosis caseosa. Coloraciones especiales: hongos intracitoplasmáticos sugestivos de *Histoplasma* Sp. y en el cultivo presentó crecimiento de *Aspergillus fumigatus*. Ante la presencia de paciente con neumonía recurrente por diferentes etiologías se sospechó la presencia de Inmunodeficiencia Primaria, planteando en base al reporte de la videobroncoscopia de granuloma y la confirmación de Infección por *Histoplasma* y *Aspergillus* una Enfermedad Granulomatosa Crónica que fue documentada al medir la deficiencia en la actividad microbicida dependiente de oxígeno evaluada a través del Test de Capacidad Oxidativa.

Palabras clave: Neumonía recurrente, inmunodeficiencia primaria, micosis pulmonar.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de desórdenes generalmente hereditarios que afectan la inmunidad celular (Linfocitos T) y humoral (Linfocitos B) específica o los mecanismos de defensa no específicos

del huésped (Células fagocíticas, citocinas, proteínas del complemento, entre otros). En la mayoría de los casos se manifiestan en el primer año de vida, no obstante, pueden presentarse a cualquier edad incluyendo adultos. La incidencia de las inmunodeficiencias primarias es de 1 en 10.000 nacidos vivos¹ y varía dependiendo del tipo específico de inmunodeficiencia primaria y de otros factores como la etnia y la endogamia². Las inmunodeficiencias primarias han sido clasificadas de acuerdo al defecto molecular que presentan en: Inmunodeficiencias ligadas a X e inmunodeficiencias autosómicas recesivas³. Ante la presencia de pacientes con infecciones recurrentes por diferentes tipos de patógenos

Correspondencia: Servicio de Neumonología Infantil, Hospital "Dr. José Ignacio Baldó" (El Algodonal), Antímano, Caracas.
Teléfonos: 04143188893, 04243692530
E-mail: veroniq20@gmail.com

(bacterias, virus, hongos y parásitos) se debe sospechar una Inmunodeficiencia primaria.

La Enfermedad Granulomatosa Crónica es una inmunodeficiencia primaria, en la que existe específicamente un defecto de la fagocitosis. Aparece en 1 de cada 200.000 nacimientos y es producida por mutaciones en los genes que codifican la enzima Nicotinamida Adenina Dinucleotido Fosfato Oxidasa (NADPH oxidasa)⁴. En más del 60% de los casos se hereda con un patrón autosómico recesivo ligado al cromosoma X. Clínicamente desarrollan procesos infecciosos por microorganismos catalasa positivos desde los primeros años de vida, que comprometen especialmente piel, ganglios linfáticos, pulmones e hígado. La incidencia de infección fúngica en estos pacientes es de aproximadamente un 20%⁵. El tratamiento consiste en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El diagnóstico temprano y el tratamiento con antibióticos profilácticos e Interferón Gamma modifican favorablemente la morbilidad y la mortalidad⁶.

La Histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa sistémica, causada por un hongo dimorfo el *Histoplasma capsulatum*, se adquiere en la mayoría de los casos por inhalación de las microconidias que se encuentran en el suelo, estas esporas logran eludir las defensas inespecíficas del pulmón llegando a los alvéolos donde pasan a la fase de levadura y se multiplican por fusión binaria. La respuesta inicial del tejido al microorganismo es predominantemente neutrofílica, seguido por un aumento en los macrófagos, el hongo se multiplica rápidamente dentro de los macrófagos alveolares, posteriormente se disemina a los ganglios linfáticos hiliares y luego en algunos casos a todo el organismo⁷. Clínicamente puede presentarse como una infección asintomática (90% de los casos), infección primaria pulmonar o cutánea aguda o crónica y formas secundarias diseminadas^{8,9}. En pacientes inmunosuprimidos se presenta como la primera causa de micosis sistémicas en zonas endémicas.

La Aspergilosis pulmonar es un conjunto de entidades clinicopatológicas que tienen en común agentes causales de diferentes especies del género aspergillus. Se han identificado 200 a 300 especies patógenas en humanos: *A. Fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. glaucus*. Son hongos ubicuos, su nicho ecológico es el suelo, donde sobreviven en materia orgánica en descomposición. Se encuentra en todo lo que esté en contacto con el aire y lugares mal ventilados, silos, casas deshabitadas, lugares de construcción y demoliciones. La infección se adquiere por inhalación de las conidias. Las cuales colonizan las fosas nasales, senos paranasales, oídos

externos, piel traumatizada y posteriormente alcanzan las vías aéreas terminales y alvéolos se adherencia al epitelio, seguida de germinación y de rápida producción de hifas y micelios. Invaden causando trombosis y necrosis. El curso de la infección dependerá del estado de inmunocompetencia del hospedero de la capacidad microbicida de neutrófilos y macrófagos, constituye una causa importante de infecciones mortales en pacientes inmunodeprimidos.

Presentamos la descripción de un caso de micosis pulmonar en paciente escolar con Enfermedad Granulomatosa Crónica.

CASO CLÍNICO

Escolar femenino de 8 años de edad, natural y procedente de San José de Guaribe, Estado Guárico, Venezuela (Figura 1a y 1b); habita en vivienda rural, con paredes de bloque, techo de acerolit, piso de cemento; antecedente de frecuentar zonas con criaderos de gallinas; esquema de inmunizaciones completo y cicatriz de BCG presente.

Asintomática hasta los 4 años cuando fue hospitalizada en centro de salud de su localidad por neumonía del lóbulo superior derecho (Figura 2) tratada con antibióticos endovenoso, por lenta resolución cumplió tratamiento antifúngico durante 6 meses. Permaneció sin clínica respiratoria hasta los 6 años cuando fue hospitalizada en conjunto con su hermana en el Estado Guárico por patología respiratoria; (Figura 3) cumplió por segunda vez tratamiento antifúngico, PPD y cultivos para tuberculosis negativos, persistió con tos sin dificultad respiratoria.

A los 8 años precisó nueva hospitalización por diagnóstico de neumonía del lóbulo inferior izquierdo (Figura 4a y 4b) sin mejoría con antibioticoterapia de amplio espectro por lo que asociado a antecedente de hermana fallecida por patología pulmonar no precisada fue referida al servicio de Neumología infantil del "Hospital Dr. José Ignacio Baldó".

Al ingreso a este centro hospitalario se encontraba en condiciones generales estables FC 123 x' FR: 24 x' SAT O₂ 99 % a/a. Peso: 20,8 kg Talla 115 cm P/E p3-10 T/E p50 P/T p-3DE. Sin adenomegalias palpables. Tórax simétrico normo expansible, Ruidos Respiratorios Presentes en ambos hemitorax, con roncus escasos bilaterales. Ruidos cardiacos rítmicos regulares sin soplos. Radiografía de tórax (Figura 4). Hematología completa: índices hematimétricos disminuidos, sin otras alteraciones; química sanguínea y tiempos de coagulación dentro de límites normales, PPD, BK y cultivos para tuberculosis en esputo negativos. Se plantean los diagnósticos

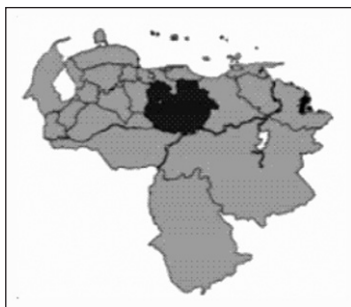


Figura 1a. Mapa de Venezuela.



Figura 1b. Morros de San Juan, Estado Guárico.

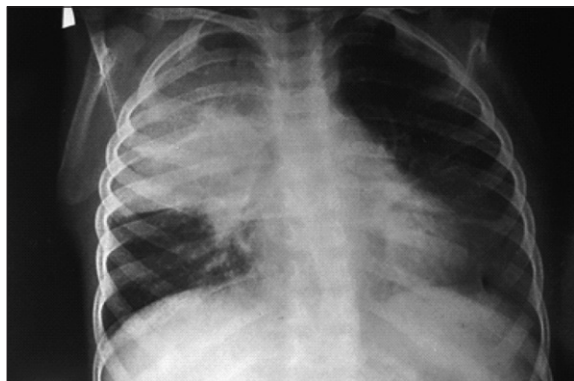


Figura 2. Radiografía Postero-Anterior de Tórax en la que se aprecia imagen densa heterogénea en dos tercios superiores de campo pulmonar derecho, que va del hilio a la pared, de borde inferior bien definido, se apoya sobre la cisura menor.



Figura 3. Radiografía de Tórax Postero-Anterior en la que se aprecian imágenes densas heterogéneas bilaterales compatibles con patrón intersticial e imagen densa proyectada en lóbulo superior que descansa sobre cisura menor.

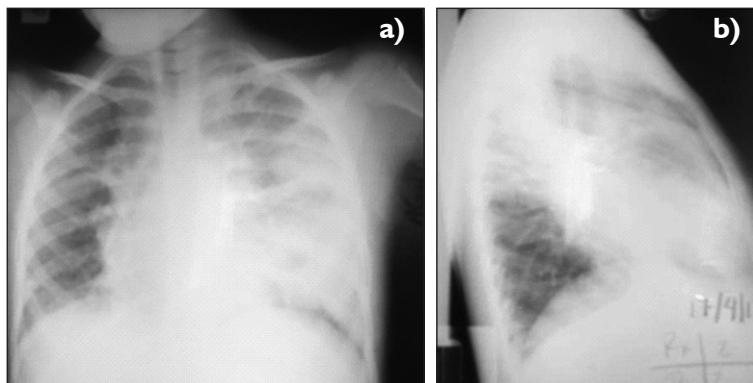


Figura 4. a) Radiografía Postero-Anterior de Tórax en la que se aprecia densidades bilaterales heterogéneas compatibles con patrón intersticial e imagen densa homogénea proyectada en dos tercios inferiores de hemitorax izquierdo que hace signo de silueta con corazón y no con hemidiafragma. **b)** Radiografía Lateral de Tórax en la que se aprecia imagen densa homogénea que se sistematiza en segmento apicoposterior y lingular del lóbulo superior y segmento apical del lóbulo inferior.

de Patología pulmonar crónica: Micosis pulmonar en estudio, Fibrosis Quística a descartar; Anemia microcítica hipocrómica; Inmunodeficiencia primaria; Talla baja con peso adecuado para la edad.

Resultados de Serologías para VDRL y HIV Negativos. Flora asociada en esputo y cultivo de esputo con desarrollo solo de flora habitual del tracto respiratorio superior. Serología para Hongos Negativa. Estudios para fibrosis quística negativos. Sin afectación cardiovascular. Espirometría: perturbación de la ventilación tipo restrictivo leve. Se realizó Tomografía de Tórax con contraste (Figura 5a y 5b).

Se realizó estudios para descartar inmunodeficiencias primarias, reportaron inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM y complemento dentro de límites normales, Inmunofenotipaje CD3, CD4 CD8 y Linfocitos NK normal, linfocitos B discretamente disminuidos, Ig E elevada. Fue evaluada por el servicio inmunología quienes sugieren descartar disfunción de tipo celular y solicitan estudios de funcionalidad de los mismos: respuesta a vacunas, NBT, IgE total, IgA secretora y Test de capacidad oxidativa.

Se realizó videobroncoscopia evidenciando "Árbol Bronquial Izquierdo: abundante secreción mucopurulenta. Se evidencian 2 lesiones en la pared medial del Bronquio Principal Izquierdo a aproximadamente 1 cm de la carina, de aspecto mamelonadas, blanquecinas, friables, carina en-

grosada con mucosa eritematosa y friable. Se realizó lavado bronquial bilateral, biopsia transbronquial de segmento antero basal izquierdo, biopsia escalonada de carina, biopsia de la lesiones de bronquio principal". Resultado anatomopatológico reportó bronquitis crónica granulomatosa, necrosis caseosa. Inflamación severa con presencia de eosinofilia. Coloraciones especiales: presencia de hongos intracitoplasmáticos sugestivos de *Histoplasma Sp*"

Cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* de mucosa bronquial, lavado bronquial y lavado bronquial post-biopsia no hubo crecimiento de Bacilos ácido alcohol resistentes, Cultivo bacterias de lavado bronquial negativo. Cultivo de lavado bronquioalveolar post-biopsia presentó crecimiento de *Aspergillus fumigatus*.

Resultados de Inmunoglobulinas, complemento, Inmunofenotipaje, Linfocitos B, Ig A secretora Respuesta a vacunas sin alteraciones. Test de capacidad oxidativa disminuida.

Se planteo diagnóstico de:

1. Histoplasmosis pulmonar crónica.
2. Aspergilosis pulmonar crónica.
3. Inmunodeficiencia celular primaria: Enfermedad Granulomatosa Crónica.
4. Desnutrición crónica.
5. Anemia Microcítica Hipocrómica.

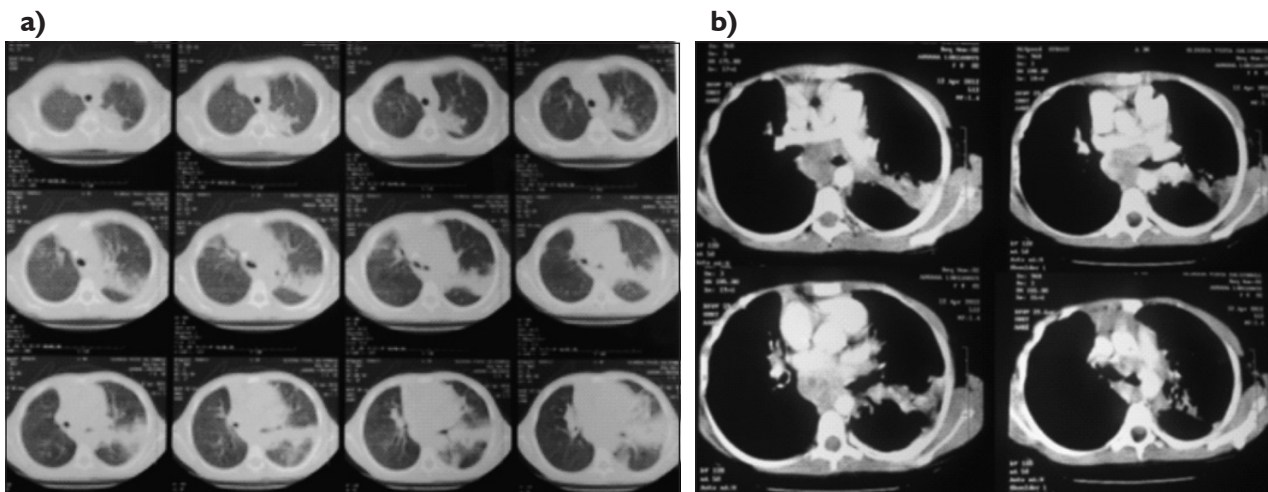


Figura 5. a) TC de Tórax, ventana parenquimatosa: imagen densa en segmento Apicoposterior y Lingular de lóbulo superior izquierdo con broncograma en su interior, y segmento apical del lóbulo inferior izquierdo, resaltándose uno de los consolidados con áreas de cavitación excéntrica en el segmento apical del lóbulo inferior izquierdo y densidad en lóbulo medio. **b)** TC de tórax con contraste, Ventana mediastínica: Plastrón ganglionar mediastinal de localización pre y subcarinal con leve compresión extrínseca sobre que desvía el bronquio principal y la carina.

Cumplió tratamiento con Anfotericina B por 6 semanas con mejoría clínico-radiológica (Figura 6a y 6b), siendo egresada con itraconazol vía oral. Continuó control por inmunología planteando al resolver proceso infeccioso estudios genéticos para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

A los 4 meses reingresó en exacerbación respiratoria con

evidencia de afectación radiográfica (Figura 7a y 7b), se trató nuevamente con antibióticos de amplio espectro, antifúngicos endovenosos e Interferon gamma. Se realizaron cultivos para hongos, bacterias y tuberculosis que resultaron negativos, presentó deterioro progresivo de la clínica respiratoria hasta su fallecimiento.

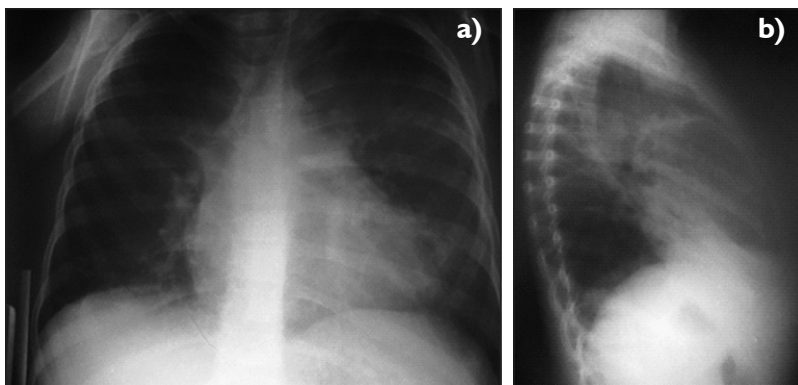


Figura 6. a) Radiografía PA en la que se aprecian imágenes densas heterogéneas paracardíacas bilaterales compatibles con resolución de patrón intersticial. **b)** Radiografía lateral de tórax: Imagen densa heterogénea proyectada sobre língula.

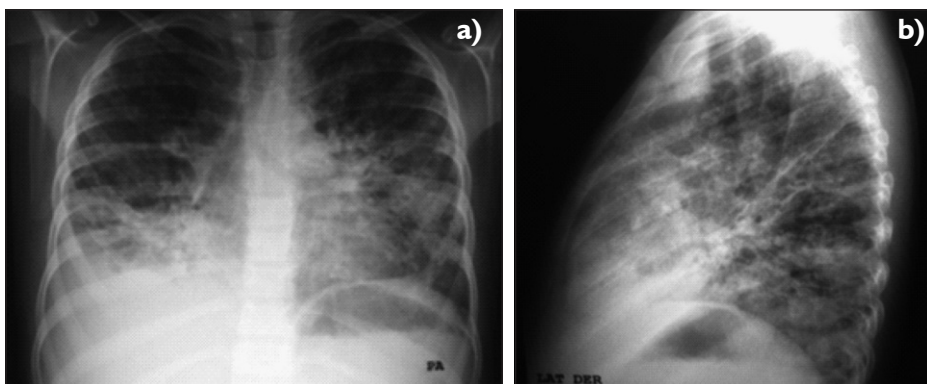


Figura 7. a) Radiografía PA Tórax en la que se aprecian imágenes densas heterogéneas bilaterales en tercio inferior derecho hace signo de silueta con corazón y hemidiafragma. Que confluyen hacia las bases compatibles con Patrón intersticial bilateral. Tráquea desviada hacia la derecha. **b)** Radiografía Tórax Lateral: afectación intersticial universal.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las micosis pulmonares son infecciones reemergentes en nuestros días, clásicamente se han determinado 2 categorías en la génesis de las infecciones por hongos: una relacionada con la virulencia inherente al germen, por lo que se denominan patógenos verdaderos y otra relacionada con el estado constitucional del huésped, que son los llamados hongos oportunistas¹⁰. Las infecciones fúngicas oportunistas suelen presentarse a menudo en pacientes con trastornos hematológicos, expuestos a procedimientos quirúrgicos invasivos, bajo tratamiento con corticoides a altas dosis, citostáticos o inmunosupresores, con síndrome de inmunodeficiencia adquirida o en aquellos con inmunodeficiencias primarias en los cuales la inmunidad celular o del fagocito se encuentra comprometida. Dentro de este último, la Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC), resulta de una disfunción de la actividad bactericida y fungicida de los fagocitos. Los neutrófilos, monocitos, macrófagos y eosinófilos de pacientes con esta patología son incapaces de generar radicales de oxígeno con actividad microbicida debido a un defecto del complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) facilitando así la infección por gérmenes oportunistas⁵. En la etiología de las micosis pulmonares predomina la Histoplasmosis, Aspergilosis.

El caso presentado, al tener múltiples infecciones de diferentes etiologías, planteó la sospecha de una inmunodeficiencia primaria y ante la evolución a una patología pulmonar crónica progresiva cuyas causas principales (Fibrosis Quística y Tuberculosis Pulmonar) fueron descartadas, se planteó descartar micosis pulmonar ya que la paciente es procedente de una zona endémica, solicitando serología para hongos, la cual reportó negativa. Ante la dificultad de obtener un diagnóstico de certeza, se realizó videobroncoscopia y biopsia. Reportando los estudio anatomopatológicos y cultivos la presencia de micosis por *Histoplasma capsulatum*, se inició tratamiento con Anfotericina B. Posteriormente, se recibió cultivo de hongos del lavado bronquio alveolar positivo para *Aspergillus fumigatus*. La micosis pulmonar múltiple y la presencia de granuloma en la videobroncoscopia hacen sospechar que el tipo de inmunodeficiencia sea la Enfermedad Granulomatosa

Crónica, la cual fue documentada por la deficiencia en la actividad microbicida dependiente de oxígeno evaluada a través de la prueba de capacidad oxidativa.

REFERENCIAS

1. Lim M AK, Elenitob The Molecular Pathology of Primary Immunodeficiencies. *Journal of Molecular Diagnostics* 2004. 6: 59-83.
2. Montoya C. Rugeles, Patiño Inmunodeficiencias Primarias. 2004. Inmunología.
3. Jones A, Gaspar H. Immunogenetics: Changing the Face of Immunodeficiency. *Journal Clinical Pathology* 2000.; 53: 60-5.
4. Álvarez-Cardona A, et al. Enfermedad Granulomatosa Crónica. *Revista Alérgica México* 2009; 56 (5): 165-74.
5. Santos P, et al. Infecciones fúngicas en pacientes pediátricos con Enfermedad Granulomatosa Crónica. Servicio de Microbiología e Inmunología. Buenos Aires, Argentina. *Revista Iberoamericana de Micología* 2000; 17: 6-9.
6. Álvarez-Cardona A, et al. Enfermedad Granulomatosa Crónica. *Revista Alérgica México* 2009; 56 (5): 165-74.
7. Davies SF, Knox KS, Sarosi GA, MD Fungal Infections. *Infectious Diseases of the lungs*.
8. Sánchez-Saldaña L, Galarza C, Cortéz Franco F. Sistemic or Deep fungal infections: Histoplasmosis. *Dermatol Perú* 2010; Vol 20 (1).
9. Buck BE, Malinin TI, Davis JH. Transmission of histoplasmosis by organ transplantation. *N Engl J Med* 2001; 344: 310.
10. Elias TJ, et al. Treatment of aspergillosis clinical practice guideline. *Clinical Practice. Guidelines of Infectious Disease Society of America*. 2008; 46: 327-60 IDSA guideline for aspergillosis.
11. Wheat LJ. Approach to the Diagnosis of the Endemic Mycoses. *Clin Chest Med* 2009; 30: 379-89.
12. Joseph L, Alison G, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45: 807-25.
13. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-de-León LA. Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep* 2012; 6: 23-34.
14. Jeannina S, Carol Kauffman. Pulmonary fungal infections. *Respirology* 2012; 17: 913-26.

Sarcoma de Ewing costal

Isabel Tovar¹, Milangela Parra¹, Marlene Villalón², Tatiana Cermeño³,
Maroxia Valle⁴, Liseloth Garrido⁵

Hospital Dr. José Ignacio Baldó. El Algodonal. Caracas-Venezuela.

¹ Pediatra-Neumólogo. Adjuntos al Servicio de Neumopediatría V.

² Pediatra-Neumólogo Jefe Servicio de Neumopediatría V.

³ Pediatra-Residente del post grado de Neumonología Pediátrica.

⁴ Médica Cirujano de Tórax. Departamento Cirugía Tórax.

⁵ Anatómo Patólogo.

COSTAL EWING SARCOMA

The Sarcomas Ewing/PNET is highly aggressive and both tumors present/display he himself phantom of genetic anomalies reason for which the term of "Tumors of the family of sarcoma of Ewing is used (TFSE)" that includes to a group of tumors with a phantom of neuroectodérmic differentiation. Case of feminine adolescent of eleven years, that referred sharp pain, in hemitorax appears left, in Rx of the thorax heterogenous dense image of diffuse edges projected on third basal means in left pulmonary field received antibiotics, remained asymptomatic up to eight months later when chest pain reappeared, made Rx of the thorax where demonstrate at level of the eighth costal arc bony erosion, in addition to the image previously described to greater size. Normal physical examinations. normal examinations of laboratory, computerized axial Tomography of the chest demonstrate bony erosion, and commitment of the local pleura biopsy of the injury reported: "Malignant Tumor of round cells, extensive necrosis". Bony scintigraphy indicated osteoblastic activity altered in D8, suggestive of secondary bony infiltration. Made resection of tumor like injury in chest wall with reconstruction, positioning of prosthesis and central catheter biopsy of bony Marrow: refusal. The morphologic and immunohistochemical findings with positivity for compatible FLY and CD99 with tumor of the family of sarcoma of Ewing/primitive neuroectodérmic tumor. At the moment in treatment programmed with standard chemotherapy every 21 days X-ray in week 12.

Key words: Chest pain, ribs erosion, Ewing sarcoma.

RESUMEN

Los Sarcomas Ewing/PNET son altamente agresivos y ambos tumores presentan el mismo espectro de anomalías genéticas razón por la que se usa el término de "Tumores de la familia del sarcoma de Ewing (TFSE)" que abarca a un grupo de tumores con un espectro de diferenciación neuroectodérmica. Se presenta caso de adolescente femenina de once años, quien refirió dolor punzante, en hemitorax izquierdo, en Rx del tórax imagen densa heterogénea de bordes difusos proyectada sobre tercio medio basal en campo pulmonar izquierdo. Recibió antibióticos, permaneció asintomática hasta ocho meses después cuando reapareció dolor torácico, y en Rx del tórax se evidencio a nivel del octavo arco costal erosión ósea, además de la imagen anteriormente descrita de mayor tamaño. Examen físico y de laboratorios fueron normales, en Tomografía axial computarizada del tórax se evidencio erosión ósea, y compromiso de la pleura local. Biopsia de la lesión reportó: "Tumor maligno de células redondas, extensa necrosis". Gammagrama Óseo señaló actividad osteoblástica alterada en D8 sugestivo de infiltración ósea secundaria. Se realizó resección de lesión tumoral, reconstrucción, colocación de prótesis, catéter central biopsia de Médula ósea: negativa. Los hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos con positividad para FLY y CD99 compatible con tumor de la familia del sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo. Actualmente en tratamiento programado con quimioterapia estándar cada 21 días Radioterapia en la semana 12.

Palabras clave: Dolor torácico, erosión costal, sarcoma Ewing.

INTRODUCCIÓN

El término de sarcoma de Ewing incluye un grupo o familia de tumores (EFT) Ewing's family of tumors) que engloba el

tumor óseo de Ewing, el tumor de Ewing atípico, los neuroepiteliomas periféricos o tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (pNET), el tumor de Askin, que comprende un grupo de neoplasias de localización toracopulmonar, aunque también se han descrito casos con diferenciación rabdosarcomatosa embrionaria. Este grupo de tumores están muy relacionados entre sí y generalmente son difíciles de distinguir; además de compartir hallazgos clínicos y morfológicos, estas neoplasias tienen características genéticas e inmunofenotípicas que avalan su consideración dentro de una única categoría⁽¹⁾.

Correspondencia: Isabel Tovar Villamizar. Hospital Dr. José Ignacio Baldó.

Departamento de Pediatría. Servicio de Neumopediatría V.

El Algodonal Caracas-Venezuela.

E-mail: Isabelto63@yahoo.es

ISSN 0718-3321 Derechos reservados.

Esta agrupación del sarcoma de Ewing se caracterizan por ser tumores de células pequeñas que se producen en niños y adultos jóvenes y a menudo se presenta como lesión única pudiendo alcanzar gran tamaño y crecer a partir de los huesos de la pared torácica, huesos planos, y las diáfisis de los huesos largos^(2,3).

CASO CLÍNICO

Se presenta caso de adolescente pre púber femenina de once años de edad, procedente de la ciudad de Caracas, Venezuela, segunda hija de tres hermanos, sana hasta mediados de febrero del año 2012 cuando refiere dolor punzante, en el hemitorax izquierdo, de moderada intensidad, sin otros concomitantes, se realizó Rx del tórax y por imagen densa heterogénea de bordes difusos proyectada sobre tercio medio basal de campo pulmonar izquierdo (Figuras 1 y 2) se diagnosticó neumonía, recibió antibióticos vía oral, no realizó Rx post tratamiento y permaneció asintomática hasta noviembre del 2012 cuando reapareció la misma sintomatología, realizaron Rx del tórax donde se evidencio a nivel del octavo arco costal área de aclaramiento, erosión ósea, además de la imagen anteriormente descrita pero ligeramente de mayor tamaño. El examen físico normal buen desarrollo pondoestatural, sin lesiones aparentes, eupneica, Se realizo exámenes de laboratorio de rutina preoperatoria DLN, VSG, Química sanguínea DLN, En Tomografía axial computarizada del tórax se evidencio erosión ósea y compromiso de la pleura local (Figura 3 y 4) Se tomó muestra de la lesión por punción pulmonar transtorácica con aguja trucut y el estudio anatomopatológico reportó: "Tumor maligno de células redondas, extensa necrosis" descartar tumor tóraco pulmonar de Askin, realizar estudio Inmunohistoquímico. El Gammagrama Óseo señaló actividad osteoblástica alterada en D8, sugestivo de infiltración ósea secundaria. Se preparó para resección quirúrgica por Tumor Neuroectodérmico Primitivo. Tumor de Askin en octavo arco costal izquierdo y lóbulo inferior de pulmón izquierdo.

El 04-02-2013 se realizó Toracotomía izquierda resección de lesión tumoral en pared torácica con reconstrucción, colocación de prótesis y catéter central (Figura 5 y 6) se tomó biopsia de Médula ósea: negativa, en informe citológico se identifican cúmulos de células pequeñas mononucleadas de núcleos redondos u ovals de aspecto neoplásico.

Diagnóstico de Inmunohistoquímica: Los hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos con positividad para FLY y CD99 compatible con tumor de la familia del sarcoma de Ewing/ tumor neuroectodérmico primitivo. Se planifica tratamiento con quimioterapia estándar por 48 semanas con Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, cada 21 días alternos con Ifosfamida y Etopósido. Radioterapia en la semana 12. Previo estudio de extensión con Tac de tórax, abdomen y pelvis. Control de la función cardíaca previo a los ciclos de quimioterapia.

MARCO TEÓRICO

En el año 1921 James Ewing describió el endotelioma difuso del hueso y descubrió que esta tumoración era radio sensible de etiología desconocida.

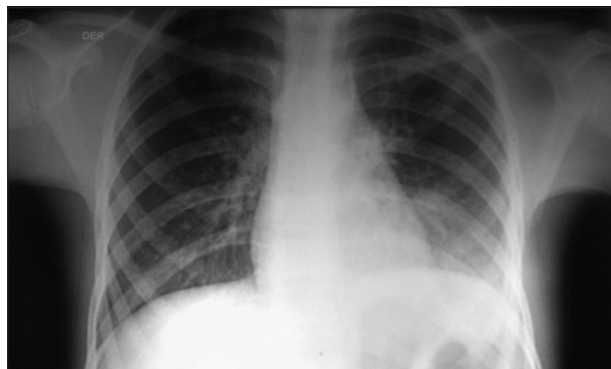


Figura 1. Febrero de 2012 Dx. Neumonía basal izquierda No se detecta compromiso pleural ni óseo.

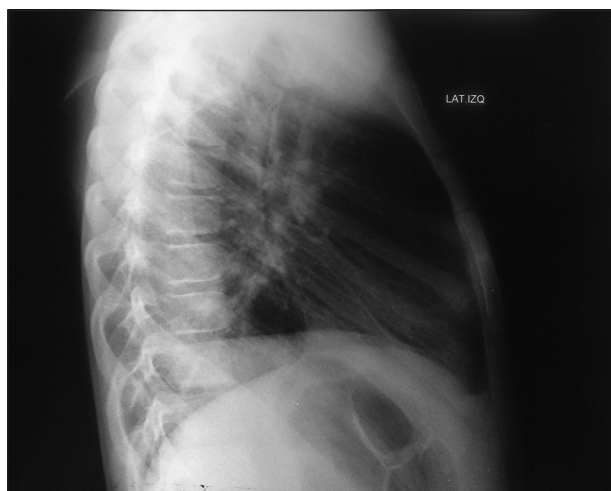


Figura 2. Febrero de 2012 Proyección lateral. Dx Neumonía basal izquierda.



Figura 3. Diciembre de 2012. Lesión adyacente a la pared torácica, bien delimitada, de densidad partes blandas que involucra la pleura. Erosión costal en el hueso adyacente.

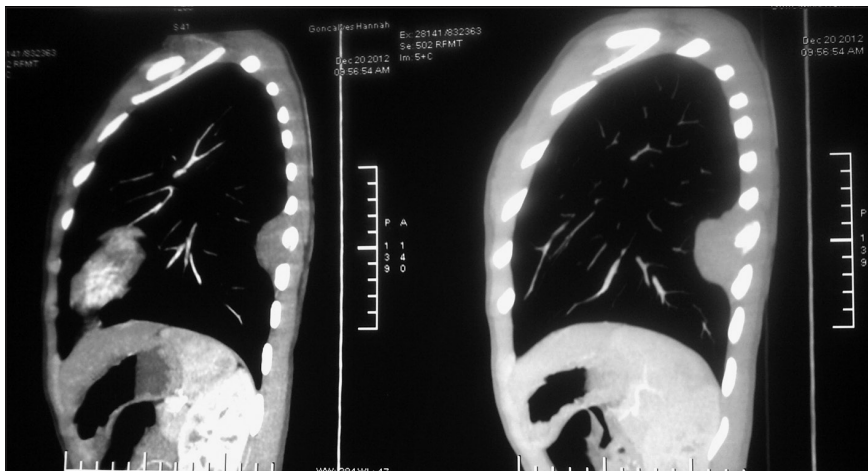


Figura 4. Diciembre de 2012. Cortes sagitales que muestra la lesión de la pared torácica, sin aparente compromiso de los cuerpos vertebrales.

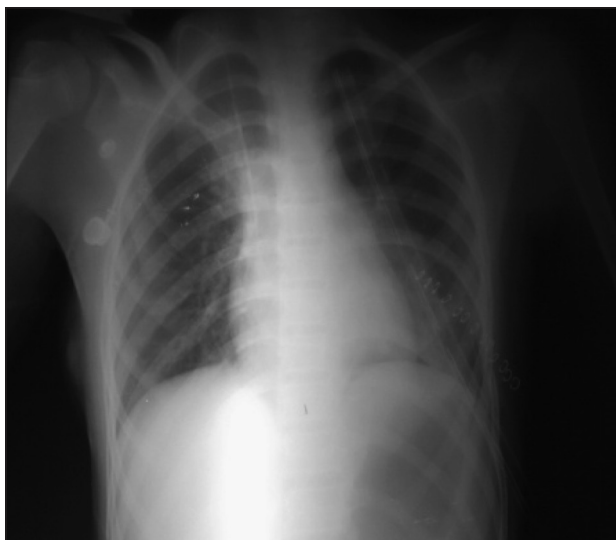


Figura 5. Post operatorio inmediato, se evidencia catéter central, tubo de drenaje pleural izquierdo y prótesis costal izquierda.



Figura 6. Rx condición post resección tumoral, se evidencia catéter central derecho, prótesis costal izquierda, sin compromiso de tejido pulmonar ni costal.

Los Sarcomas Ewing/PNET son altamente agresivos y representan el principal tipo de sarcoma con translocación recíproca específica y los estudios genéticos han demostrado que ambos tumores presentan el mismo espectro de anomalías genéticas razón por la que se usa el término de "Tumores de la familia del sarcoma de Ewing (TFSE)" que abarca a un grupo de tumores con un espectro de diferenciación neuroectodérmica que fluctúa desde los casos más indiferenciados (sarcoma Ewing) hasta los tumores con evidencia de diferenciación neuroectodérmica (PNET)⁽⁴⁾. Desde el punto de vista epidemiológico los tumores óseos malignos son de baja frecuencia y el sarcoma de Ewing ocupa el segundo lugar y representa el 6-11% de estos, es el segundo tumor óseo maligno más frecuente en niños después del osteosarcoma⁽⁵⁾.

Clínica

De comienzo insidioso, silente, lo que le permite adquirir grandes proporciones antes de diagnosticarse, puede ma-

nifestarse como síntomas constitucionales como pérdida de peso, fiebre en el 20% de los casos, frecuente en adolescencia con promedio de edad 14 años y ligero predominio por el sexo masculino⁽⁶⁾.

La sintomatología más frecuente es el dolor asociado a tumefacción de la zona afectada. La afectación a nivel escapular o clavicular representa un 9% del global de localizaciones del sarcoma de Ewing y la localización a nivel costal un 10%. Es frecuente la diseminación hematogénea a los pulmones y se trata del lugar más frecuente de metástasis al diagnóstico o en la recidiva. En el caso que se presenta la afectación fue dolor costal agudo.

Diagnóstico

Al presentarse el dolor torácico o en una extremidad, muchas veces no acompañados de otros signos clínicos el diagnóstico debe basarse en tres pilares: historia clínica, imágenes radiológicas (rRx, TAC), resonancia magnética, gammagrafía ósea y la biopsia, donde entre otros criterios diagnósticos de tumor

neuroectodérmico primitivo tipo sarcoma de Ewing es la positividad para la tinción inmunohistoquímica del CD99⁽⁷⁾.

Además de los hallazgos morfológicos inmunohistoquímica y genéticos moleculares en los sarcomas de Ewing y Tumor Neuroectodérmico primitivo (PNET) de hueso y de partes blandas, la expresión IHQ (inmunohistoquímica) de CD99, Fli1, HNK-1 y CAV1, unido a las alteraciones genéticas tales como translocación entre los cromosomas 11 y 22 que muestran estos tumores apoya el diagnóstico definitivo de esta neoplasia.

La Rx es fundamental en la identificación del hueso y la ubicación de la parte afectada, en la pared costal, la erosión costal puede presentar además derrame pleural. Las características radiológicas de la neoplasia (lesión lítica, blástica o mixta) constituyen un parámetro crítico para el diagnóstico definitivo⁽⁸⁾. La TAC y la RM permiten confirmar la localización de la lesión, así como la valoración preoperatoria del tamaño y del grado de afectación de las estructuras adyacentes determinando la posible extensión local intratorácica y/o extra torácica. Ambas técnicas muestran una masa de partes blandas de consistencia sólida, heterogénea, representando áreas de necrosis y hemorragia intra tumorales.

Histológicamente estos tumores presentan localizaciones anatómicas muy diversas que afectan principalmente al hueso pero que tienen presencia también en partes blandas y distintos órganos como ovarios, riñones, pulmones, mediastino, etcétera. Pertenecen a los tipos histológicos más indiferenciados de tumores malignos. Consisten en proliferación neoplásica de células pequeñas de núcleo redondo de pequeño o mediano tamaño, escaso citoplasma y múltiples mitosis con la formación características de rosetas de Homer-Wright^(9,10).

Estas células primitivas redondas pequeñas adquieren un color azul muy evidentes para el patólogo por lo que reciben el nombre de "células pequeñas redondas y azules" prototipo del sarcoma de Ewing⁽¹¹⁾.

Histopatología

En la actualidad, los estudios que utilizan marcadores inmuno histoquímicos, cito genéticos, genética molecular y cultivo de tejido indican que estos tumores derivan todos de la misma célula madre primordial es decir, células pluripotenciales que se pueden diferenciar a células con características mesenquimales, epiteliales e incluso neurales, o de las células colinérgicas parasimpáticas postganglionares. El sarcoma de Ewing puede considerarse la forma más primitiva sin diferenciación celular, mientras que el PNET presenta una clara diferenciación neural.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con todas las masas de la pared torácica en la edad infante juvenil y con otras neoplasias malignas de la pared torácica como son: Condrosarcoma, osteosarcoma, fibrohistiocitoma maligno, plasmocitoma solitario y de los más frecuentes en pediatría como el neuroblastoma indiferenciado, el rabdiomiosarcoma embrionario y el linfoma⁽¹²⁾.

Tratamiento

Es frecuente la presencia de micrometástasis al momento del diagnóstico lo cual hace necesario el tratamiento quimio-

rápico para conseguir la reducción del tumor que permita el desarrollo de técnicas de cirugía ortopédica como la colocación de endoprótesis cuando no se trata de huesos prescindibles. El sarcoma de Ewing es una neoplasia radiosensible. La caracterización molecular de este tumor ha permitido poner de manifiesto diferentes tipos de traslocaciones t (11;22), t (21;22) las cuales dan lugar a factores de transcripción quiméricos, muy específicos que posibilitan la monitorización de la enfermedad residual mínima y una mejor clasificación histológica⁽³⁾. El tratamiento radical va dirigido al abordaje local con cirugía, Quimioterapia por periodos prolongados en ciclos cada 21 días, Radioterapia, ya que el 75% de los tumores son radiosensibles. Las metástasis ocurren principalmente a nivel pulmonar, otros huesos y al sistema linfático en un 20%. La recidiva local 20-30%. Pronóstico: depende del tamaño del tumor, la respuesta al tratamiento y la presencia de necrosis⁽⁵⁾.

CONCLUSIÓN

Los tumores de la familia del sarcoma de Ewing y tumor neuroectodérmico primitivo son altamente malignos y agresivos y afectan preferiblemente a jóvenes, se puede expresar en tejidos óseos, partes blandas, torácico, y la manifestación clínica más frecuente es el dolor, lo que obliga a la realización de Rx de tórax primer estudio de sospecha tumoral al poner de manifiesto imagen de aspecto sólido con áreas de erosión ósea y compromiso de partes blandas que dependiendo del tamaño al momento del diagnóstico, la invasión a tejidos vecinos, el grado de necrosis y diferenciación celular serán pronósticos para la evolución y respuesta clínica. El diagnóstico se basa en la historia, la Rx la biopsia y el estudio inmunohistoquímico; el tratamiento se basa en la exéresis del tumor, quimioterapia y radioterapia.

En el caso que se presenta se destaca la importancia de hacer seguimiento radiológico posterior a tratamiento de proceso neumónico supuesto, con el fin de evaluar la persistencia en el tiempo de imagen densa heterogénea, que si bien no desapareció fue comprometiendo el tejido óseo y pleural hasta meses después cuando reaparece la clínica de dolor momento en el que se hace el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. <http://www.warturomahiques.com/sarcomadeewing.htm> revisado 26-03-2013.
2. Mai Lan H, Hidalgo A, Gutiérrez F. Avances en Diagnósticos por Imágenes: Patología Pleural. Ediciones Journal 2009; pág 86.
3. Sánchez C. Tumores Torácicos. Tratado de Neumonología Infantil. Cobos N, Pérez EG. Ergón 2003; 912-9.
4. <http://www.elsevier.es/es/revistas-espa%C3%B1ola-patolog>. consultado 26/03/13.
5. Saavedra C. Clínica del Sarcoma de Ewing. Medwave 2001; 1 (03): e 347. Consultado 26-03-2013.
6. Sabate JM, Franquet T, Parellada JA, Monill JM, Oliva E. Malignant neuroectodermal tumors of the chest wall (Askin tumors): CT and MR findings in eight patients. Clinical Radiology 1994; 49: 634-8.
7. <http://www.elsevier.es/es/revistas/archivos-de-bronconeumologia>. Consultado 26/03/2013.

8. Romeo S, Dei Tos AP. Clinical application of molecular pathology in sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 379-413.
9. Cabezali R, Lozano R, Bustamante E, et al. Askin's Tumor of the chest wall: A case report in an adult. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 960-2.
10. Martínez A, Cano I, Carrillo M, Ruíz J. Tumor neuroectodermico primitivo de la pared torácica en adulto. *Anales de Radiología México* 2011; 1: 43-7.
11. <http://www.warturomahiques.com/sarcomadeewing.htm> Consultado. 26-03-2013
12. <http://www.elsevierciencia.com/es/revista>. Consultado el 25-03-2013.

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

La Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA es el órgano oficial de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica y órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP), que publica temas de revisión en torno a la Salud Respiratoria Infantil y del adolescente. Los trabajos enviados a nuestra revista que cumplen con los requisitos solicitados, son sometidos a arbitraje por médicos investigadores y expertos de nuestro medio. Nuestro Comité Editorial consulta y selecciona temas, opiniones, polémicas o controversias de actualidad general del medio pediátrico respiratorio. Los trabajos deben enviarse por formato electrónico a levega@udd.cl

El trabajo debe ser escrito en papel tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando un margen de al menos 2,5 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Debe entregarse dos ejemplares idénticos de todo el texto, con las Referencias, Tablas y Figuras acompañados por una copia idéntica para PC, en CD con espaciado a 1,5 líneas; tamaño de letra 12 pt y justificada a la izquierda. Las Figuras que muestren imágenes (radiografías, histología, etc.) deben entregarse en copias fotográficas. Los trabajos enviados no deben sobrepasar de 3.000 palabras, pudiendo agregárseles hasta 6 tablas y 6 figuras y no más de 40 referencias en lo posible. Las Cartas al Editor u Opiniones no deben exceder 1.000 palabras, pudiendo agregárseles hasta 10 referencias y 1 Tabla o Figura.

El título del trabajo debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación; El o los autores deben ser identificados con su nombre de pila seguido del apellido paterno. Debe de colocarse el nombre de la o las Secciones, Departamentos, Servicios e Instituciones a las que pertenece actualmente el o los autores responsables; el nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia, incluir un número de fax y correo electrónico.

Expresé su agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones substantivas a su revisión. Los autores son responsables por todas las ideas expresadas y sus conclusiones. El límite las referencias es idealmente 40; prefiera las que correspondan a trabajos originales registradas en el PubMed. Numere las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (entre paréntesis) al final de la frase o párrafo en que se las alude. Los resúmenes de presentaciones a Congresos pueden ser citados como referencias sólo cuando fueron publicados en revistas de circulación. Cada tabla deberá ir en hojas a parte. Numere las tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto del manuscrito (título de la tabla). Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla. Use notas aclaratorias para todas las abreviaturas no estándar. Cite cada tabla en su orden consecutivo de mención en el texto. Las figuras podrán ser dibujos o diseños mediante un programa computacional.

Envíe 2 reproducciones de cada figura, en blanco y negro (tamaño 9x12 cm). Las letras, números, flechas o símbolos deben verse claros y nítidos y deben tener un tamaño suficiente como para seguir siendo legibles cuando la figura se reduzca de tamaño. Sus títulos y leyendas no deben aparecer en la figura, sino que se incluirán en hoja aparte. En el respaldo de cada figura debe anotarse con lápiz de carbón o en una etiqueta, el número de la figura, el nombre del autor principal. Cite cada figura en el texto en orden consecutivo. Si una figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen. Presente los títulos y leyendas de las tablas y figuras en una página separada.

Cuerpo Editorial

ISSN 0718-3321 (versión impresa)

ISSN 0718-333X (versión en línea)

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

Órgano oficial de difusión de la
Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica

Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA

ISSN: 0718-3321

Versión impresa

La Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP), órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP), publica artículos relevantes con la salud respiratoria infantil y del adolescente; dirigida principalmente a médicos generales, familiares, pediatras, sub especialistas en medicina respiratoria, kinesiólogos y enfermeras, con especial interés en aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. El Comité Editorial revisa cuidadosamente los trabajos enviados a nuestra sección y selecciona aquellos que brindan temas de revisión, controversia o actualidad científica. Nuestro propósito es difundir conceptos actuales y herramientas clínicas para una práctica médica adecuada con nuestros pequeños pacientes.

La Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA está incluida en la base de datos de: Lilacs-Bireme y Latindex. La Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA es publicada trimestralmente por Editorial IKU por mandato de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica y es de distribución gratuita entre nuestros socios.

Instrucciones para la suscripción a nuestra revista:

Suscripción anual: \$ 15.000

Becados certificados: \$ 10.000

Número suelto: \$ 5.000

Suscripción extranjero: US\$ 50.00

Versión disco compacto: \$ 10.000

Representante y oficina comercial: Srta. Dragana Stankovic, Eventotal Ltda. Av. Camino el Alba 8670; oficina 101. Las Condes, Santiago de Chile. Teléfono: 56 (2) 2204553; Fax: 56 (2) 2241481; E-mail: ejecutiva@eventotal.cl

Editorial IKU: María Cristina Illanes H. Teléfono: 22126384; E-mail: mcristina@editorialiku.cl

Está prohibida la reproducción total o parcial de la revista para propósitos comerciales sin la autorización escrita de su Editor Responsable.

TAPA 3

TAPA 4