

LANCET 2014; 384: 869-79

Estándares internacionales de crecimiento fetal basado en medición seriada con ultrasonido: Estudio Longitudinal de Crecimiento Fetal del proyecto INTERGROWTH-21st

International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project

Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, et al. por el International Fetal and Newborn Growth Consortium y 21st Century (INTERGROWTH-21st)

Resumen

Introducción: En 2006, la OMS determinó los estándares internacionales de crecimiento para niños hasta los 5 años de edad, sobre la base de las recomendaciones de un comité de expertos. Mediante el mismo método y enfoque conceptual el Estudio Longitudinal de Crecimiento Fetal, parte del Proyecto INTERGROWTH-21st tuvo como objetivo desarrollar estándares internacionales de crecimiento y medidas fetales.

Métodos: Este estudio multicéntrico basado en la población, evaluó el crecimiento fetal en poblaciones urbanas geográficamente definidas de ocho países, en que se cumple con la mayoría de los requerimientos maternos de salud y nutrición y se provee control prenatal adecuado.

Mediante ultrasonido se tomaron mediciones antropométricas fetales en forma prospectiva desde las 14 semanas 0 días de gestación hasta el nacimiento, en una cohorte de mujeres con salud y estado nutricional adecuado, con bajo riesgo de restricción del crecimiento intrauterino.

Todas las mujeres tenían una edad gestacional confiable, confirmada por ultrasonido con medición de la longitud cráneo-caudal fetal en el primer trimestre. Las cinco medidas principales ecográficas de crecimiento fetal (circunferencia cefálica, diámetro biparietal, diámetro occipitofrontal, circunferencia abdominal y longitud femoral) se obtuvieron cada cinco semanas (con una semana de margen) desde las 14 hasta las 42 semanas de gestación. Las curvas más adecuadas de las cinco mediciones se seleccionaron mediante polinomios fraccionales de segundo grado y luego modeladas en un

esquema de niveles múltiples para el diseño longitudinal del estudio.

Resultados: Se pesquisaron 13 108 mujeres que comenzaron su control prenatal con menos de 14 semanas 0 días de gestación, de las cuales fueron elegibles 4607 (35%); 4321 (94%) tuvieron embarazos sin complicaciones importantes, con nacimiento de un solo hijo vivo, sin malformaciones congénitas (análisis de la población). Se documentó muy baja mortalidad y morbilidad materna y perinatal, lo que confirma que las participantes tenían bajo riesgo de resultados adversos.

Para cada una de las cinco mediciones de crecimiento fetal, las diferencias medias entre lo observado y los centilos suavizados para el centilo 3, 50 y 97 respectivamente, fueron pequeñas: 2,25 mm (DE 3,0); 0,02 mm (3,0) y -2,69 mm (3,2) para la circunferencia craneana; 0,83 mm (0,9); -0,05 mm (0,8) y -0,84 mm (1,0) para el diámetro biparietal; 0,63 mm (1,2); 0,04 mm (1,1) y -1,05 mm (1,3) para el diámetro occipitofrontal; 2,99 mm (3,1); 0,25 mm (3,2) y -4,22 mm (3,7) para la circunferencia abdominal; y 0,62 mm (0,8); 0,03 mm (0,8) y -0,65 mm (0,8) para la longitud del fémur. Se calcularon las curvas de los centilos 3, 5, 10, 50, 90, 95 y 97 según la edad gestacional para estas mediciones ecográficas, las que representan el estándar internacional de crecimiento fetal.

Interpretación: Recomendamos estos estándares internacionales de crecimiento fetal para la interpretación clínica de las mediciones ecográficas obtenidas en forma habitual y para su comparación entre poblaciones.

Comentario

Poder pesquisar la presencia de alteraciones del crecimiento intrauterino es uno de los objetivos mas importantes del cuidado del embarazo. Si bien se han construido varias curvas de crecimiento intrauterino la variabilidad de sus puntos de corte (3°, 5° y 10°) ha justificado las tasas de detección diferente de retardo del crecimiento intrauterino.¹

El presente estudio se enmarca en la búsqueda de estándares prescriptivos² que inició lo OMS hace más de una década y que fueron discutidos y aprobados por nuestra Sociedad para el crecimiento de niños hasta los 5 años de edad y están incorporados a la práctica diaria, los mismos nos dicen cómo deben crecer nuestros pacientes.

Dichos estándares son multiétnicos y tienen reglas

muy rígidas en la incorporación de sujetos al mismo. Las participantes fueron elegidas en ocho localidades en ocho países (EE.UU., Brasil, Italia, China, Kenia, Reino Unido e India), debían tener óptima salud, nutrición, educación y estado socioeconómico. Hábitos saludables como no fumar, vivir a menos de 1600 m de altura, etc.

De 13 108 mujeres tamizadas fueron elegibles 4321 mujeres que tuvieron embarazos únicos sin malformaciones congénitas y esta fue la población de estudio. Se realizaron ecografías secuenciales con mediciones que buscaban ajustar los percentilos 3, 50 y 97 para circunferencia craneana, diámetro biparietal, diámetro occípito frontal, circunferencia abdominal y longitud del fémur. Luego se ajustaron las curvas construyendo el estándar internacional de crecimiento fetal.

Los autores proponen estos estándares prescriptivos para su uso rutinario en la evaluación de poblaciones en todo el mundo y para incorporarlos en la práctica habitual del control de embarazo.

Lo significativo de este estudio es que permite definir con claridad la prevalencia de retardo de crecimiento prenatal y definir medidas de intervención en poblaciones vulnerables. Por otro lado asombrosamente nos vuelve a mostrar que muchas de las diferencias interraciales³ corresponden a diferencias ambientales en la posibilidad de acceder a la salud, nutrición y educación adecuadas.

Dr. Carlos Fustiñana
Servicio de Neonatología
Hospital Italiano de Buenos Aires

1. Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks gestation). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD001451.
2. Garza C, de Onis M. Rationale for developing a new international growth reference. *Food Nutr Bull* 2004;25(1 Suppl):S5-14.
3. Cooper RS, Kauffman JS, Ward R. Race and genomics. *N Engl J Med* 2003;348(12):1166-70.

PEDIATRICS 2014;134:771-81 [epub ahead of print]

Test de diagnóstico rápido para faringitis por estreptococo grupo A: un metanálisis

Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis.

Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC.

Resumen

Objetivo: El tratamiento eficaz de la faringitis por estreptococo del grupo A se dificulta por la

falta de practicidad de la prueba de diagnóstico de referencia: el cultivo de fauces. Las pruebas de diagnóstico rápido del antígeno (RADTs en inglés) son una alternativa prometedora, aunque las preocupaciones sobre su sensibilidad y especificidad, y la variación entre las metodologías de prueba, han limitado su uso clínico. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática con meta-análisis de la precisión de RADTs para el diagnóstico de faringitis por estreptococo grupo A.

Métodos: Se utilizaron como fuentes de datos MEDLINE y EMBASE desde 1996 hasta 2013. De 159 estudios identificados, se seleccionaron 48 estudios con diagnóstico de GAS por RADT utilizando cultivo de hisopado de fauces en agar sangre como patrón de referencia. Se utilizó una regresión bivariada de efectos aleatorios para estimar la sensibilidad y especificidad con intervalos de confianza (CIs) del 95%. Para los datos pediátricos fue utilizado un metaanálisis adicional.

Resultados: Se incluyeron un total de 60 datos pareados de sensibilidad y especificidad de los 48 estudios. La estimación general para la sensibilidad y especificidad de RADTs fue 0,86 (95% CI 0,83 a 0,88) y 0,96 (95% CI 0,94 a 0,97), respectivamente, y las estimaciones para los datos pediátricos fueron similares. Las RADTs de técnica molecular tuvieron la mejor precisión en el diagnóstico. Existe una variación considerable de las metodologías entre los estudios. No hubo estudios suficientes para permitir el análisis de meta-regresión/subgrupos dentro de cada tipo de prueba diagnóstica.

Conclusiones: Las RADTs se pueden utilizar para el diagnóstico de certeza de la faringitis por estreptococo grupo A para simplificar la atención de la faringitis en la atención primaria. Las RADTs negativas pueden no requerir cultivo de hisopado de fauces como segundo estudio diagnóstico en los lugares donde la fiebre reumática es de baja incidencia. Las nuevas pruebas moleculares tienen la mayor sensibilidad, pero no se pueden realizar en el sitio de atención.

Comentario

La faringitis es una patología frecuente en la práctica diaria del pediatra. La fiebre reumática es una de sus complicaciones no supurativas prevenibles con adecuado tratamiento antibiótico, su incidencia varía entre diferentes países, asociado en parte al desarrollo económico de los mismos.

Dada la importancia del tratamiento antibiótico

oportuno y debido a la dificultad en diferenciar clínicamente la faringitis viral de aquella de etiología bacteriana¹ se recurre al test rápido (pesquisa de antígeno bacteriano) y al cultivo de fauces en búsqueda de estreptococos del grupo A.

En este metanálisis Lean y col. encuentran que las pruebas de pesquisa rápidas presentan una elevada especificidad por lo que, ante su resultado positivo, no sería necesario realizar ulterior cultivo de fauces confirmatorio.

Asimismo, llaman la atención sobre nuevas técnicas de biología molecular para el diagnóstico rápido con mayor sensibilidad, lo cual las haría particularmente útiles en países con baja incidencia de fiebre reumática, donde no sería necesario el cultivo posterior en caso de ser negativas estas pruebas rápidas.

A pesar de ser Argentina un país con baja incidencia de fiebre reumática, debido a las dificultades para implementar estas técnicas de diagnóstico rápido por biología molecular, en nuestro país todavía se recomienda complementar con cultivo de fauces frente a pruebas de diagnóstico rápido clásicas negativas.²

Más aún, se debe recordar que en poblaciones en las que se puede ver comprometido el adecuado seguimiento de los pacientes, diferir el tratamiento antibiótico hasta obtener el resultado del cultivo de fauces confirmatorio podría incrementar el riesgo de complicaciones.

Dra. Magalí L. Hamui

Docencia e Investigación

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

1. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012;55(10):1279-82.
2. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. Libro Azul de Infectología Pediátrica. 4^{ta} ed. Buenos Aires: SAP; 2012:67-72.

PEDIATRICS 2013;132:847-853

Resultados asociados a la transición de la atención pediátrica a la de adultos en pacientes con Fibrosis Quística

Health outcomes associated with transition from pediatric to adult cystic fibrosis care

Tuchman L y Schwartz M

Resumen

Introducción: Casi la mitad de los individuos con Fibrosis Quística (FQ) tienen más de 18 años,

por lo cual, la transferencia de los pacientes desde la atención pediátrica a la de adultos, es una prioridad. El propósito de este estudio es comparar jóvenes que fueron derivados desde los servicios pediátricos a los de adultos con quienes continúan siendo tratados en centros pediátricos y cuantificar la relación entre si fueron o no derivados y sus resultados en salud.

Métodos: Se identificó a los pacientes derivados desde la atención pediátrica a la de adultos de los registros de la *Cystic Fibrosis Foundation* desde 1997 hasta 2007. Los sujetos derivados fueron comparados con individuos con características basales similares que permanecieron bajo atención pediátrica durante el mismo lapso de tiempo. Las principales medidas de resultado incluyeron la función pulmonar, el estado nutricional, el uso del sistema de salud, y la cantidad de eventos anuales en los que requirieron tratamiento antibiótico endovenoso en el hogar. Se realizó un análisis de propensión controlado.

Resultados: Cincuenta y ocho por ciento de los pacientes permanecieron en programas pediátricos durante este período. La edad media de derivación al sistema de adultos fue de 21,2 (1,3) años. En los primeros dos años luego de la transferencia hubo una declinación menos acelerada en el porcentaje predicho de volumen espiratorio forzado en un segundo de 0,78 puntos por año entre pacientes derivados comparados con pacientes no derivados. (intervalo de confianza del 95%: 0,06–1,51). No hubo otros resultados significativos.

Conclusión: Este estudio contradice los informes de trabajos sobre otras condiciones crónicas de salud en las cuales la transferencia del centro de cuidado pediátrico al adulto se asocia con resultados adversos. Se necesitan más estudios para explorar la relación a largo plazo entre las prácticas de transición y resultados del estado de salud para establecer una sistemática del proceso de transición basada en evidencia.

Comentario

La transición de la atención de los pacientes con enfermedades crónicas del médico pediatra al de adultos es un problema en todo el mundo y Argentina no escapa a este problema.

La sobrevida de los pacientes con FQ ha aumentado en los últimos años en nuestro país, según los datos presentados del Registro Argentino cerca del 20% de los pacientes son mayores de 18 años y este número seguirá creciendo en los próximos años, con lo cual

el desarrollo de centros de atención de pacientes de adultos es una prioridad.

El presente artículo trata de determinar de acuerdo a la evidencia y comparando dos grupos de pacientes uno derivados a un centro de adultos y otro grupo que continúa su seguimiento en un centro pediátrico la efectividad, los beneficios y los potenciales problemas en la transferencia de los pacientes.

Del Registro Americano de FQ los autores identificaron los pacientes transferidos entre el año 1997 y el 2007.

Los paciente transferidos a un centro de adultos fueron comparados con individuos de iguales características pero que continuaban su seguimiento en un centro pediátrico.

Se tomaron medidas de función pulmonar, estado nutricional, uso de antibióticos endovenosos domiciliarios siendo estas analizadas.

Lo que se observó es que a los dos años de transferidos, los seguidos en un centro de adultos, tenían una declinación de la FP menor y un BMI mayor que no los transferidos, no presentando cambios en el VEF1, número de internaciones o ciclos de antibióticos endovenosos domiciliarios entre uno y otro grupo.

Una de las barreras en la transferencia es que los médicos pediatras creemos que los pacientes están mejor tratados en un centro pediátrico y que los médicos de adultos desconocen la enfermedad.

De acuerdo a estos resultados al menos en FQ, la transferencia no parece modificar la evolución a corto plazo de los pacientes, siendo incluso menor la caída de la FP en los pacientes seguidos en centro de adultos.

Dr. Claudio Castaños
Jefe de Servicio de Neumonología
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

ARCH DIS CHILD 2014; 99(10):899-906

¿Podemos distinguir la neumonía de la enfermedad sibilante en niños con taquipnea en escenarios de escasos recursos? Un estudio prospectivo observacional en cuatro hospitales de la India

Can we distinguish pneumonia from wheezy diseases in tachypnoeic children under low-resource conditions? A prospective observational study in four Indian hospitals.

Gowraiah V, Awasthi S, Kapoor R, Sahana D, Venkatesh P, Gangadhar B, et al.

Resumen

Introducción: Las infecciones respiratorias agudas son la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad en niños en todo el mundo. Un cuarto de esas muertes ocurren en la India. Para disminuir la carga de enfermedad se necesitan mejores criterios diagnósticos, particularmente aquellos que permitan detección temprana de los niños con elevado riesgo.

Métodos: En cuatro hospitales de la India enrolamos 516 niños menores de 5 años que cumplieran con el criterio de neumonía de la OMS basado en taquipnea según edad. Los pacientes fueron examinados según nuestro protocolo, contemplando 29 ítems, incluyendo anamnesis, examen físico, saturación de oxígeno, radiografía de tórax, auscultación y nivel de conciencia. El tratamiento fue decidido por el médico de emergencias. Todos los niños fueron revalorados por un pediatra al cuarto día y asignado a una de cuatro categorías: neumonía, enfermedad sibilante, mixta y no respiratoria.

Resultados: La mayoría presentó enfermedad sibilante (42,8%). El resto presentó neumonía (35,9%), enfermedad mixta (18,6%) y no respiratoria (2,7%). Los mejores predictores de enfermedad sibilante fueron la auscultación y episodios similares previos, y los de neumonía la auscultación y la radiografía. La mortalidad alcanzó 1,6%. Los mejores predictores de severidad de la enfermedad fueron nivel de conciencia, z score de peso/edad y las frecuencias cardíaca y respiratoria.

Interpretación: Los actuales algoritmos basados en la presencia de taquipnea sobre diagnostican neumonía en los niños y sub diagnostican las enfermedades sibilantes. La precisión diagnóstica puede mejorar con diversas combinaciones de variables clínicas, pero el mejor predictor asilado es la auscultación. También se pueden establecer criterios simples que detecten con precisión en los niños taquipneicos, aquellos con alto riesgo de muerte o deterioro. Los cuidados basados en estos protocolos pueden reducir el uso innecesario de antibióticos, mejorar el manejo de la enfermedad sibilante y reducir la mortalidad al identificar precozmente los niños de alto riesgo.

Comentario

Las infecciones respiratorias agudas son una causa frecuente de morbi-mortalidad en niños en todo el mundo.¹

Los protocolos de diagnóstico y tratamiento actualizados permiten diferenciar niños con neumonía de aquellos con enfermedad sibilante, y en consecuencia hacer un uso más racional de los antibióticos.

El presente trabajo realizado en la India incluyó 516 niños menores de 5 años de edad, que cumplían los criterios de OMS para neumonía, definida por taquipnea corregida por edad.

El objetivo principal fue desarrollar un criterio clínico aplicable en escenarios de bajos recursos, capaz de diferenciar neumonía de enfermedad sibilante y, además, identificar precozmente niños con riesgo aumentado de muerte por enfermedad respiratoria.

Los pacientes fueron evaluados según un protocolo de 29 ítems incluyendo historia clínica, saturación parcial de oxígeno, radiografía de tórax (en forma estandarizada), auscultación y evaluación del nivel de conciencia. Luego de cuatro días los pacientes fueron reevaluados por un pediatra y categorizados en cuatro grupos, enfermedad sibilante, neumonía, enfermedad mixta, y enfermedad no respiratoria.

En 42,8% se diagnosticó enfermedad sibilante, en 35,9% neumonía, en 18,6% enfermedad mixta, y en 2,7% enfermedad no respiratoria. Los mejores predictores de enfermedad sibilante fueron la auscultación y el antecedente de episodio similar, mientras que para neumonía lo fueron la auscultación y la radiografía de tórax.

Según los autores, el algoritmo basado en la evaluación de taquipnea conlleva un sobrediagnóstico de pacientes con neumonía y un subdiagnóstico de pacientes con enfermedad sibilante. La combinación de variables clínicas y radiográficas mejora la precisión diagnóstica y permite un uso más racional de antibióticos.

La utilización no siempre adecuada de antibióticos ha colaborado en el aumento de la resistencia bacteriana. El empleo de guías de práctica clínica basadas en evidencia favorece un uso más racional de antibióticos en niños con neumonía.² Si las mismas incluyen una regla clínica de decisión adecuadamente valorada, pueden ser auxiliares diagnósticos aún más precisos.³

Dr. Fernando Torres
Consultorios Externos de Pediatría
Comité de Docencia e Investigación
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

1. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113(4):701-7.

2. Newman RE, Hedican EB, Herigon JC, Williams DD, et al. Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatrics* 2012;129(3):e597-604.

3. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006;144(3):201-9.

PEDIATR PULMONOL 2014 OCT;49(10):1020-7

Recuperación a largo plazo luego de un empiema paraneumónico en niños

Long-term recovery after parapneumonic empyema in children.

Honkinen M, Lahti E, Svedström E, Jartti T, Virkki R, Peltola V y Ruuskanen O

Resumen

Introducción: La incidencia de empiema paraneumónico en niños ha disminuido en todo el mundo pero no se conocen sus consecuencias anatómicas y funcionales pulmonares a largo plazo.

Métodos: Investigamos la evolución a largo plazo en 26 pacientes, del empiema en la infancia mediante examen físico, radiografía de tórax, resonancia magnética pulmonar y pruebas de función pulmonar.

Resultados: En el seguimiento durante 3-19 años (media de 8 años) luego del empiema todos los pacientes tuvieron hallazgos normales en el examen físico. La espirometría fue normal en 80% y se detectó enfermedad obstructiva de la vía aérea en 16%. El 36% de los pacientes tuvieron hallazgos anormales en la radiografía de tórax y 92% en la RMN pulmonar. En seis pacientes la RMN mostró cicatrices pleurales con una extensión mayor a 1 cm. En 13 pacientes (50%) se registraron síntomas respiratorios persistentes, como intolerancia a la actividad física o tos prolongada luego de un resfrío común. Durante el seguimiento, 4 pacientes tuvieron una segunda neumonía.

Conclusiones: La recuperación a largo plazo de los niños con empiema paraneumónico es buena, dado que la mayoría de los pacientes tienen luego función pulmonar y radiografía de tórax normales, con recuperación clínica. La mitad de los pacientes manifestaron síntomas respiratorios subjetivos y la mayoría tuvieron anomalías pulmonares menores; en casi todos los casos fueron cicatrices pleurales detectadas

en la RMN varios años después del empiema. Sin embargo, dado que raramente se encontró una alteración funcional pulmonar a largo plazo, la importancia clínica de las secuelas anatómicas observadas en la RMN pulmonar parece ser menor.

Comentario

Durante la etapa aguda de la enfermedad, la neumonía y el compromiso del espacio pleural ocasionan profundas alteraciones de la anatomía y de la fisiología pulmonar. Si bien es extensa la literatura que existe sobre este período, existe poca información sobre el proceso de recuperación, las complicaciones y la evolución a largo plazo de esta entidad. Diferentes publicaciones asocian a las neumonías complicadas ocurridas en la infancia con una mayor incidencia de asma, hiperreactividad bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos comparados con sujetos que no presentaron neumonía.

Los autores del presente trabajo evaluaron mediante examen físico, radiografía de tórax, resonancia magnética nuclear (RMN) y función pulmonar mediante espirometría, a un grupo de 26 niños con el objetivo de estudiar la recuperación pulmonar después (media 8 años) de haber presentado un empiema pleural. Todos los pacientes presentaron un examen físico normal, pero el 50% refirió tos persistente luego de un resfrío o intolerancia al ejercicio. Si bien el 80% de los niños tenía espirometría normal, un 16% presentaba obstrucción bronquial. Este valor es, no obstante, similar a la prevalencia de asma en los adolescentes finlandeses. En 6 pacientes la RMN demostró un engrosamiento pleural mayor a 1 cm, el cual no parece tener mayor relevancia clínica.

Los autores concluyen que la recuperación a largo plazo de la mayoría de los pacientes que han presentado empiema pleural en la infancia es buena.

El hallazgo de que algunos pacientes presentan síntomas respiratorios años después de un empiema pleural puede comprenderse porque al momento en que ocurre la lesión infecciosa, el aparato respiratorio y el sistema inmune del niño se encuentran en un sensible período de crecimiento, maduración y desarrollo.

Si bien la metodología utilizada es adecuada, el trabajo presenta algunas debilidades que merecen ser resaltadas: la población estudiada es pequeña, no tiene grupo control y la medición de la función pulmonar no incluye pletismografía como tampoco prueba de ejercicio cardio-respiratorio, lo cual limita las conclusiones de la evaluación funcional.

Se recomienda realizar una evaluación exhaustiva de los pacientes que presentan síntomas respiratorios

persistentes o recurrentes luego de una neumonía complicada, y no debe perderse la oportunidad de evaluar la función de su sistema inmune.

Dr. Alberto Maffey

Centro Respiratorio

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

- Honkinen M, Lahti E, Svedström E, Jartti T, et al. Long-term recovery after parapneumonic empyema in children. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(10):1020-7.
- Eastman KM, Hammal DM, Parker D, Spencer DA. A follow-up study of children hospitalised with community-acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2008;93(9):755-9.
- Peltola V, Ruuskanen O, Svedström E. Magnetic resonance imaging of lung infections in children. *Pediatr Radiol* 2008;38(11):1225-31.
- Cohen E, Mahant S, Dell SD, Traubici J, et al. The long-term outcomes of pediatric pleural empyema: a prospective study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166(11):999-100.

THE LANCET 2014; 384:1273-1281.

doi:10.1016/S0140-6736(14)60541-9

Rituximab para tratar el síndrome nefrótico infantil, complicado, con recaídas frecuentes o corticodependiente: un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado controlado con placebo.

Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial

Kazumoto Iijima, Mayumi Sako, Kandai Nozu, Rintaro Mori, et. al.

Resumen

Introducción: Rituximab podría ser un tratamiento efectivo para el síndrome nefrótico infantil, complicado, con recaídas frecuentes (SNRF) y el síndrome nefrótico cortico dependiente (SNCD). Estudiamos la seguridad y eficacia de Rituximab en pacientes con gran actividad de la enfermedad.

Métodos: Realizamos un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en nueve centros. Seleccionamos pacientes de 2 o más años de edad que presentaban una recaída de SNRF o SNCD y habían sido diagnosticados como síndrome nefrótico cuando tenían entre 1 y 18 años de edad. Los pacientes con SNRF y SNCD que cumplieran todos los criterios, fueron enrolados al finalizar la

recaída. Utilizamos una secuencia generada por computadora para la asignación de los pacientes (1:1) para recibir Rituximab (375 mg/m²) o placebo una vez por semana durante 4 semanas. Se utilizaron la edad, institución, antecedentes de tratamiento y los intervalos entre las tres últimas recaídas como factores de ajuste. Los pacientes, tutores, cuidadores, médicos y quienes evaluaban los resultados desconocían las asignaciones. Todos los pacientes recibieron el tratamiento estándar con corticoides para la recaída en el momento de la selección y dejaron de recibir agentes inmunosupresores hasta 169 días después de la aleatorización. Los pacientes fueron seguidos hasta un año. El objetivo primario fue el período libre de recaída. Los objetivos de seguridad fueron la frecuencia y gravedad de los eventos adversos. Todos los pacientes asignados fueron incluidos en el análisis. Esta investigación está registrada en "University Hospital Medical Information Network clinical trials registry", bajo el número UMIN000001405.

Resultados: Se incluyeron los pacientes registrados entre el 13 de noviembre de 2008 y el 19 de mayo de 2010. De 52 pacientes aleatorizados, se incluyeron 48 (24 recibieron Rituximab y 24, placebo). La media del periodo libre de recaída fue significativamente mayor en el grupo de Rituximab (267 días, 95% CI 223-374) que en el grupo placebo (101 días, 70-155; riesgo relativo: 0,27, 0,14-0,53; p <0.0001) Diez pacientes (42%) en el grupo rituximab y seis (25%) en el grupo placebo tuvieron por lo menos un evento adverso serio (p= 0,36)

Interpretación: Rituximab es un tratamiento efectivo y seguro para el SNRF y el SNCD de comienzo en la niñez.

Comentario

El síndrome Nefrótico Idiopático (SNI) es la enfermedad glomerular más frecuente en la infancia. La mayoría de los pacientes presentan un SN cortico sensible (SNCS) 80-90%, con un 10-20% de cortico resistencia (SNCR). El 60% de los SNCS recaen, transformándose en SN con recaídas frecuentes (SNRF) o cortico dependientes (SNCD). En el consenso de SNI de la SAP y en las guías KDIGO se dan recomendaciones de tratamiento, con niveles de evidencias actuales.^{1,2}

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal contra los antígenos CD20 de los linfocitos B, que en la última década, se ha utilizado en pediatría en diferentes patologías renales.³

El Prof. Kazumoto y col., en The Lancet, publican los resultados de un estudio multicéntrico prospectivo, randomizado, doble ciego y controlado del uso de Rituximab (375 mg/m²) versus infusiones de

placebo (1 infusión semanal por 4 semanas) en niños definidos como complicados con SNRF y SNCD. Cuarenta y cuatro pacientes (92%) recibían uno o más inmunosupresores con 32 niños (67%) recibiendo ciclosporina.

Cuarenta y ocho pacientes que recibieron al menos una dosis de Rituximab (n= 24) o placebo (n= 24) fueron incluidos en el análisis y seguidos durante 1 año. El objetivo primario fue determinar el período libre de recaídas, que fue significativamente mayor en el grupo Rituximab (267 días) comparado con el grupo placebo (101 días). Al año 17/24 niños (71%) del grupo rituximab y 23/24 (96%) del grupo placebo recayeron. Diez niños con Rituximab (42%) y 20 en el grupo placebo (83%) no respondieron al tratamiento. No hubo muertes ni eventos adversos serios, pero las infecciones con Rituximab fueron más frecuentes en el período de depleción de células B, (8,43 infecciones/pac./año, vs. 3.24 infecciones/pac./año).

El aspecto más importante de este estudio es su rigurosidad metodológica. Su limitación es el tiempo breve de seguimiento (1 año) aunque los autores planean efectuar un estudio retrospectivo con mayor seguimiento.

El Rituximab no lograría curación. Desplazaría la dependencia a corticoides y ciclosporina a la del Rituximab. Poco sabemos aún de las complicaciones inmunológicas a largo plazo (hipogammaglobulinemia, respuesta a vacunas, efecto en la función de células B y T).⁴ En mi opinión, limitaría su uso a los SNCD, que a pesar de diferentes esquemas terapéuticos continúan presentando recaídas y/o eventos adversos graves secundarios a las drogas. No está definido cuántos pacientes alcanzarían remisión prolongada o se volverían Rituximab-dependientes.⁵

Dra. Liliana Briones

Nefrología

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

1. Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(3):277-84.
2. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013;28(3):415-26.
3. Tullus K, Marks SD. Indications for use and safety of rituximab in childhood renal diseases. *Pediatr Nephrol* 2013;28(7):1001-9.
4. Cara-Fuentes G, Kairalla JA, Ishimoto T, Rivard C, et al. Rituximab in idiopathic nephrotic syndrome: does it make sense? *Pediatr Nephrol* 2014;29(8):1313-9.
5. Kemper MJ, Lehnhardt A, Zawischa A, Oh J. Is rituximab effective in childhood nephrotic syndrome? Yes and no. *Pediatr Nephrol* 2014;29(8):1305-11.