

Exostosis múltiple: variabilidad clínica y factores relacionados a la calidad de vida en niños y en adultos

Osteochondromatosis: clinical variability and factors related to quality of life in children and adults

Silvia Caino^a, Romina Alba^a, Silvina Bevilacqua^b, Mariana Roizen^c,
María G. Obregón^d, Virginia Fano^a

RESUMEN

Introducción. La exostosis múltiple hereditaria es una enfermedad poco frecuente autosómica dominante caracterizada por presencia de múltiples proyecciones óseas.

Objetivo. Analizar factores asociados a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en niños >2 años y en adultos en seguimiento en un hospital de pediatría de alta complejidad de Argentina.

Población y métodos. Estudio transversal de una cohorte en seguimiento. La CVRS se midió con *Pediatric Quality of Life Inventory*[®] (PedsQL) y *Short Form Health Survey* (SF-36). Se registró sexo, edad, características sociodemográficas, estatura, radiología, alteración de eje y función de miembros, presencia de dolor y malignización. Se clasificó la gravedad según Pedrini y col. Se realizaron pruebas paramétricas, no paramétricas y análisis de regresión.

Resultados. Se incluyeron 66 casos (47 niños y 19 adultos). Relación sexo masculino/femenino: 1,7/1. Mediana de edad: 13,4 años (r: 2,21-55,3). Presentaron dolor 30 de 47 niños y 17 de 19 adultos. Si se considera la edad ósea adulta (o cierre epifisario) como punto de corte para definir el estado de adulto, 11 de 37 niños y 18 de 27 adultos presentaron forma grave de enfermedad, y se observó baja estatura en 2 de 38 niños y en 9 de 27 adultos. El valor promedio del componente físico de CVRS en niños fue 65,9 (DE: 22,5) y, en adultos, 27,2 (RIC: 18,5-34,7). La presencia de dolor y la gravedad clínica se asoció significativamente a menor CVRS tanto en niños como en adultos.

Conclusiones. En este estudio se observó que el dolor y la gravedad de la enfermedad tuvieron un efecto negativo en la CVRS.

Palabras clave: exostosis múltiple hereditaria, dolor, calidad de vida, enfermedades raras.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.180>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.180>

- Servicio de Crecimiento y Desarrollo.
- Servicio de Cuidados Paliativos.
- Servicio de Trasplante de Médula Ósea.
- Servicio de Genética. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Silvia Caino:
cainosilvia@gmail.com

Financiamiento:
Este trabajo fue parcialmente financiado por una beca de investigación del Hospital Garrahan.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 24-6-2021
Aceptado: 11-11-2021

Cómo citar: Caino S, Alba R, Bevilacqua S, Roizen M, et al. Exostosis múltiple: variabilidad clínica y factores relacionados a la calidad de vida en niños y en adultos. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(3):180-186.

INTRODUCCIÓN

La exostosis múltiple hereditaria (EMH) u osteocondromatosis múltiple hereditaria (OMH) es una enfermedad poco frecuente, autosómica dominante, caracterizada por la presencia de múltiples proyecciones óseas ubicadas más frecuentemente en las metáfisis de los huesos largos.¹⁻³ La prevalencia estimada es 1:50 000. Los genes supresores de tumores involucrados son *EXT1* (OMIM #133700) y *EXT2* (OMIM #133701);^{4,5} aproximadamente el 10 % fueron descritas como mutaciones de novo. Esta condición se asocia a complicaciones esqueléticas y extraesqueléticas, tales como discrepancia de las extremidades, deformidades óseas, baja estatura, dolor, compresión de vasos sanguíneos, de nervios periféricos y de la médula espinal. La complicación más grave es la transformación maligna de la exostosis. Recientes estudios estiman que el riesgo de malignización es alrededor del 2 %.^{6,7}

Desde la primera descripción clínica realizada por Gockelius y col., en el año 1740, mucho se ha avanzado en las técnicas y recomendaciones quirúrgicas de las deformaciones esqueléticas. Sin embargo, en las últimas décadas se ha producido un cambio en la atención de niños con enfermedades crónicas con énfasis no solo en los cuidados ortopédicos y de rehabilitación, sino en una mejora del bienestar general.^{8,9} En nuestro servicio, se realizó un

estudio histórico-epidemiológico por revisión de historia clínica de una cohorte retrospectiva de 45 pacientes con diagnóstico de EMH y se observó que el 52 % de los pacientes refirieron dolor en algún momento del seguimiento.¹⁰ Si bien se conoce que el dolor crónico tiene un efecto negativo sobre la calidad de vida de las personas, encontramos pocos estudios internacionales sobre calidad de vida y dolor en niños con EMH, y ningún estudio nacional.¹¹⁻¹⁶

La CVRS es una construcción multidimensional que intenta medir el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de las personas tomando en consideración su propia perspectiva. Para su medición, en la Argentina contamos, entre otros, con las validaciones locales de los instrumentos genéricos *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) –útil en niños y adolescentes– y el *Short Form Health Survey* (SF-36) –para población adulta–.^{17,18} Ambos instrumentos fueron ampliamente utilizados en nuestro país y en el mundo para analizar diversas enfermedades.

Los objetivos fueron analizar la CVRS en pacientes de 2 y más años con diagnóstico de EMH, atendidos y/o seguidos en el hospital desde enero de 1998, y analizar la eventual relación entre la calidad de vida y complicaciones esqueléticas, extraesqueléticas y gravedad clínica.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal de una cohorte de pacientes con diagnóstico clínico y radiológico atendidos por primera vez y/o en seguimiento en las clínicas de displasias esqueléticas de nuestro hospital. Se consideraron elegibles todos los pacientes mayores de 2 años registrados en la base de datos desde 1998. Se excluyeron los casos que presentaban otras condiciones médicas que pudieran afectar su calidad de vida y aquellos que no aceptaron participar del estudio.

Luego de una prueba piloto, un único observador entrenado (RA) administró las encuestas de CVRS y de dolor, incluyó variables demográficas y realizó el examen físico con el estadio de desarrollo puberal y el grado de gravedad clínica, siguiendo la clasificación de Perdini y col.^{19,20}

La evaluación antropométrica incluyó mediciones de peso, estatura y perímetro cefálico. Las variables demográficas registradas fueron el lugar de procedencia, la etnia, las necesidades básicas insatisfechas (NBI), y el nivel educativo

de los padres y del niño. Otro observador experto (VF) analizó las radiografías del esqueleto completo.

Otras variables obtenidas por revisión de historia clínica y validada por interrogatorio fueron la edad de la primera consulta, años de seguimiento, número de cirugías previas, complicaciones extraesqueléticas, tales como neumotórax, hemotórax, compresión de nervios periféricos, paresias, malignización de las lesiones.

La CVRS se evaluó con los cuestionarios PedsQL™ versión 4.0, en niños y adolescentes entre 2 y 18 años, y con el cuestionario SF-36 en mayores de 18 años de edad.^{17,21} El PedsQL consta de un total de 23 ítems para evaluar el funcionamiento físico (8 ítems), emocional (5 ítems), social (5 ítems) y escolar (5 ítems). Para ello, utiliza preguntas referidas al último mes, que se responden mediante una escala Likert de 0 a 4 puntos, donde 0 significa “Nunca fue un problema” y 4, “Siempre fue un problema”. El cuestionario consta de 7 versiones: 4 para ser respondidas por los padres o el cuidador del niño (2-4 años, 5-7 años, 8-12 años y 13-18 años) y 3 para ser respondidas por los niños (5-7 años, 8-12 años y 13-18 años). Esta herramienta es autoadministrada en niños de 8 a 18 años y en padres de niños entre 2 y 18 años. En niños entre 5 y 7 años, el cuestionario es narrado en la entrevista. Para el análisis de los resultados, la escala de 0-4 puntos se transforma linealmente en una escala de 0 a 100 y luego se calcula el promedio de las respuestas individuales en un rango de 0 (peor) a 100 (mejor).

El SF-36 consta de 36 ítems e investiga 8 dimensiones: funcionamiento físico, limitación por problema físico, dolor corporal, funcionamiento o rol social, salud mental, limitación por problemas emocionales, vitalidad y percepción general de la salud. Estas 8 dimensiones se agrupan en un componente físico y otro mental. Las puntuaciones de cada una de las 8 dimensiones oscilan entre los valores 0 y 100 (100 indica una salud óptima y 0, un estado de salud muy malo).

El dolor se evaluó mediante una encuesta diseñada y utilizada por el Servicio de Cuidados Paliativos del hospital. Las encuestas tienen dos versiones, una para niños entre 5 y 7 años, y otra para mayores de 7 años. Las encuestas comprenden las siguientes variables referidas al último mes: presencia o ausencia de dolor, intensidad (*Faces Pain Scale-Revised*, FPS-R),²² localización, características (somático o

neuropático), frecuencia del dolor y tratamiento.

La gravedad clínica se definió siguiendo la clasificación de Pedrini y col.,²⁰ en tres grupos basado en la presencia de deformidades (acortamiento de huesos largos, incurvación, escoliosis, varo o valgo de la rodilla, deformidad del tobillo) y limitaciones funcionales:

- Grupo I: sin deformidades ni limitaciones funcionales (A \leq 5 sitios con exostosis; B $>$ 5 sitios con exostosis).
- Grupo II: deformidades sin limitaciones funcionales (A \leq 5 sitios con deformidad; B $>$ 5 sitios con deformidad).
- Grupo III: deformidades y limitaciones funcionales (A limitación funcional en un sitio; B en más de un sitio).

Control de sesgo

El sesgo de información se afrontó creando para las entrevistas un ambiente de intimidad y asegurando la confidencialidad de las respuestas, así como el tiempo que fuera necesario.

Análisis estadístico

Los datos fueron ingresados a una base y el análisis estadístico se realizó con Statistix 8.0[®]. Se efectuó estadística descriptiva para las variables categóricas y continuas. En niños entre 8,0 y 18,9 años, se analizó la diferencia entre las respuestas de los niños y sus cuidadores mediante la prueba de Wilcoxon. Se realizó análisis univariado entre CVRS y variables como edad, sexo, nivel educativo de la madre, NBI, presencia de dolor, grado de gravedad clínica y cirugías previas. Las variables que mostraron asociación significativa fueron analizadas mediante regresión múltiple para evaluar cuáles

de ellas mejor predecían el puntaje de calidad de vida.

En adultos se analizó el cuestionario SF-36 mediante el *software* SPSS[®]. Se realizó análisis univariado entre CVRS y edad, sexo, lugar de residencia, necesidades básicas satisfechas (NBS), gravedad clínica, baja estatura, dolor, intensidad de dolor y cirugías previas. La significación estadística general se estableció en una $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Departamento de Docencia, Investigación y Ética del hospital. Todos los participantes y/o sus padres firmaron un consentimiento. Los datos fueron disociados según la ley de protección de datos personales.

RESULTADOS

De 91 casos en seguimiento en el servicio, 66 cumplieron los criterios de inclusión; el 71,2 % eran niños ($n = 47$) y el 28,8 %, adultos ($n = 19$). La mediana de edad fue 13,4 años (rango $-r-$: 2,2 y 55,3); 39 fueron varones (59,1 %). En la *Tabla 1* se describen las características de la muestra. La mediana de edad del primer síntoma fue 2 años (r : 0-9) en niños y 6 años (r : 0,8 y 30,0) en adultos; la localización inicial más frecuente fue en las rodillas. El esqueleto periférico fue el más afectado; las rodillas, los húmeros proximales, las manos y las caderas, las localizaciones más frecuentes. Cinco casos presentaron localización en columna cervical y un niño requirió cirugía por compresión medular. Si se considera la edad ósea adulta (o cierre epifisario) como punto de corte para definir adultos, el 29,7 % (11/37) de los niños y el 66 % (18/27) de los adultos presentaron forma grave de la enfermedad. En un niño y en un

TABLA 1. Características de la muestra ($n = 66$)

Sexo (M:F)	1,7:1
Casos familiares	43/15 familias
Edad (años), mediana (rango)	13,4 (r : 2,2-55,3)
Lugar de residencia n (%)	
Buenos Aires	81,8
Interior del país	18,2
Obra social (%)	55,4
NBI (%)	40,6
Nivel educativo (%)	
Niño escolarizado en edad escolar ($n = 38$)	100
Secundario completo o más, adultos ($n = 26$)	76,9
DI y/o trastornos aprendizaje	7,8

NBI: necesidad básicas insatisfechas. DI: discapacidad intelectual.

adulto no se pudo clasificar la gravedad clínica. Dos de 38 niños y 9 de 27 adultos clasificados por edad ósea presentaron baja estatura.

El 53,7 % de los casos requirieron alguna cirugía, en promedio 2,8 cirugías por caso (r: 1-11). La mediana de edad de la primera cirugía fue 8,85 años (r: 3,5-21). Las complicaciones observadas fueron parestesias (15/66), paresia (2/66), hematoma espontáneo (1/66). No se encontró malignización de las exostosis en nuestra muestra.

PEDsQL 4.0

La calidad de vida global referida por los niños fue del 72,6 % (DE 14,2) y la referida por sus cuidadores, el 73,17 % (DE 17,8). El área más afectada referida por los propios niños fue la escolar y la referida por sus cuidadores, el aspecto emocional. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre niños y sus cuidadores en ninguna de ellas (Tabla 2).

En el análisis unifactorial, se observó que el componente físico de la calidad de vida fue 17,1 puntos menor en el grupo de mujeres ($p = 0,003$); 21,9 en el grupo de gravedad clínica III ($p = 0,03$); 18,7 en aquellos niños que refirieron dolor en el último mes ($p = 0,009$) y 12,5 en aquellos niños cuyas madres tenían nivel de escolaridad primaria o menor ($p = 0,04$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a edad, NBI, baja talla, presencia de familiar afectado ni cirugías previas (Tabla 3).

La CVRS se ajustó, en un modelo de regresión múltiple, de forma significativa a niños con

gravedad clínica de tipo III (deformación de miembros y limitación funcional) y la presencia de dolor.

SF-36

En la Tabla 4 se resume el resultado del cuestionario SF-36. Se observó que el componente físico total fue 19,3 puntos menor que el componente emocional. En mujeres, la función física y social fue menor que en varones, mientras que en estos el rol físico fue menor que en mujeres. En ambos grupos esta diferencia fue mayor a 5 puntos.

En la Tabla 5 se muestra el análisis unifactorial. Se observó que el componente físico total de la calidad de vida fue 17,3 puntos menor en el grupo con mayor gravedad clínica ($p = 0,001$) y 14,29 en quienes presentaron mayor intensidad de dolor ($p = 0,01$). Si bien no se observaron diferencias estadísticas significativas entre las variables respecto al componente emocional total, se observó que el puntaje del grupo que presentó dolor fue 8,1 puntos menor que el grupo sin dolor.

Dolor

Treinta de 47 niños y 17/19 adultos presentaron dolor en el último mes. El dolor afectó el desarrollo de la actividad habitual en 22 de 28 niños y en 10 de 16 adultos. El dolor de mayor frecuencia fue de tipo somático, señalado mayormente como "tipo puntada". La intensidad del dolor fue variable: el 35 %, leve; el 27,5 %, moderado, y el 37,5 %, grave.

TABLA 2. Puntuación de niños y sus padres de los diferentes dominios del PedsQL

Informe de niños (n = 34)	Media (DE)
Aspecto físico	72,61 (19,34)
Aspecto emocional	73,24 (18,00)
Aspecto social	76,03 (18,94)
Aspecto escolar	68,53 (20,61)
Aspecto psicosocial	73,33 (15,12)
Total	72,60 (14,21)
Informe de padres* (n = 34)	Media (DE)
Aspecto físico	75,52 (19,56)
Aspecto emocional	68,62 (24,86)
Aspecto social	78,83 (20,24)
Aspecto escolar	74,02 (20,22)
Aspecto psicosocial	75,56 (19,94)
Total	73,17 (17,79)

*Prueba de Wilcoxon: no significativa.

DE: desviación estándar.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio local sobre calidad de vida relacionada con la salud en niños y en adultos con exostosis múltiple. Se observó que el puntaje de calidad de vida del dominio

físico fue 18,3 y 17,3 puntos menos en niños y en adultos respectivamente con formas graves de la enfermedad; 21,3 puntos menos en niños con dolor y 14,3 puntos menos en adultos con presencia de dolor grave.

TABLA 3. Análisis univariado puntaje calidad de vida en niños

Domínios Variables (n)	Dominio físico mediana (RIC)	Dominio psicosocial mediana (RIC)	Total mediana (RIC)
Edad			
8-12 años (21)	75,0 (62,5-82,8)	71,7 (54,9-80,8)	72,8 (61,4-77,2)
13-18 años (13)	78,1 (65,6-90,6)	81,7 (64,2-88,3)	77,2 (68,5-89,7)
Sexo femenino (10)	62,5 (57,8-69,5)	71,7 (59,2-80,4)	70,1 (59,5-75,8)
Sexo masculino (24)	79,6 (75,0-89,8)**	76,6 (61,7-87,9)	75,0 (63,9-88,9)
Educación materna			
Nivel primario o menos (21)	68,7 (62,5-79,7)	71,7 (58,3-81,7)	70,6 (61,9-76,1)
Nivel secundario o más (10)	81,2 (67,2-96,9)***	77,5 (59,6-85,8)	77,2 (60,3-88,0)
NBI (14)	71,9 (58,6-85,9)	75,8 (59,2-82,9)	71,2 (61,7-80,4)
NBS (20)	78,1 (64,1-87,5)	73,3 (62,9-87,5)	75,0 (64,4-88,0)
Familiar afectado			
Sí (21)	78,1 (68,8-87,5)	78,3 (64,2-85,8)	75,0 (67,9-85,9)
No (13)	68,7 (51,6-85,9)	71,7 (52,5-83,3)	68,5 (53,3-83,2)
Residencia			
Buenos Aires (30)	75,0 (62,5-85,2)	72,5 (61,3-81,7)	73,4 (62,8-78,3)
Otra provincia (4)	85,9 (37,5-89,8)	87,5 (49,9-92,5)	87,5 (45,7-91,0)
Gravedad clínica			
I (9)	70,83 (5,9)	68,33 (13,6)	69,20 (4,5)
II (7)	87,94 (12,9)*	81,90 (9,9)	84,01 (5,1)
III (17)	65,99 (22,5)*	71,67 (16,8)	69,69 (3,3)
Dolor sí (25)	68,8 (60,9-81,3)	71,6 (58,3-81,67)	71,7 (61,4-77,7)
Dolor no (9)	87,5 (78,1-93,8)****	80,0 (67,5-91,7)	84,7 (72,8-90,8)*
Baja estatura			
Sí (3)	78,1 (34,3-87,5)	75,0 (47,5-87,1)	76,1 (39,4-86,7)
No (30)	76,6 (62,5-87,5)	72,5 (61,3-85,4)	74,5 (63,0-85,3)
Cirugías previas			
Sí (18)	79,7 (74,2-90,6)	71,7 (61,7-87,1)	75,0 (65,2-88,3)
No (16)	65,6 (60,2-80,5)	76,7 (57,5-81,7)	71,7 (61,4-77,7)

*ANOVA, prueba Bonferroni ($p = 0,03$); prueba de la mediana **($p = 0,003$), ***($p = 0,04$), ****($p = 0,009$).

RIC: rango intercuartílico, NBI: necesidades básicas insatisfechas, NBS: necesidades básicas satisfechas.

TABLA 4. Calidad de vida relacionada con la salud en adultos (SF-36)

	Exostosis múltiple media (DE) (n = 17)
Funcionamiento físico	64,12 (24,82)
Limitación por problema físico	58,82 (41,40)
Dolor corporal	48,82 (25,56)
Funcionamiento social	52,18 (17,69)
Salud mental	56,47 (20,06)
Limitación por problemas emocionales	63,24 (26,32)
Vitalidad	62,74 (43,91)
Percepción general de la salud	65,41 (22,44)
Componente físico total	32,86 (9,77)
Componente emocional total	52,18 (12,97)

DE: desviación estándar.

El promedio del puntaje de calidad de vida observado en los niños con formas clínicas graves fue semejante a lo descrito por Fano y col. en niños con osteogénesis imperfecta 66,75 (DE: 22,9) y por Roizen y col., en niños con patología renal crónica 67,17 (DE: 22,5).^{23,18}

Además, se observó una alta prevalencia de dolor crónico en niños y en adultos asociado a menor calidad de vida. Al respecto, Chhina y col., en un estudio sobre calidad de vida en 35 niños y 57 adultos con exostosis múltiple, describen un impacto negativo de la enfermedad sobre la calidad de vida.¹³

En nuestra muestra, el dolor afectó el desarrollo de la actividad habitual en la mayoría de los niños y en dos tercios de los adultos, semejante a lo reportado por Goud y col., quienes plantearon que el dolor se relacionó en los adultos con problemas en el trabajo y en los niños, con la percepción de la enfermedad y problemas escolares.¹²

La baja estatura se asoció, en valores similares, a lo reportado por Porter y col., y otros autores, sin embargo, no mostró impacto en la calidad de vida.^{20,24-26}

Este estudio permitió conocer mejor los aspectos médicos y la calidad de vida de niños y adultos con esta condición poco frecuente, de manera que permitirá intervenciones adecuadas considerando aspectos emocionales, de participación y actividad de la vida diaria. La alta prevalencia de dolor crónico encontrada y el impacto en la vida en los niños indican la necesidad de abordaje temprano e integral.

Como limitaciones del estudio, se mencionan la inclusión de casos de un único centro de alta complejidad, donde habitualmente concurren los casos más graves de la enfermedad, y el número pequeño de casos al analizar la significancia estadística de algunas variables respecto a la calidad de vida.

De esta experiencia surge la necesidad de la evaluación precoz del impacto funcional, gravedad y dolor para adecuar las medidas terapéuticas.

CONCLUSIONES

En este estudio se observó que el dolor y la gravedad de la enfermedad impactaron negativamente en la CVRS. ■

TABLA 5. Análisis univariado puntaje calidad de vida en adultos

Componente Variables (n)	Componente físico total mediana* (r)	Componente emocional total media* (r)
Sexo masculino (7)	29,16 (23,7-49,9)	54,66 (35,6-65,3)
Sexo femenino (9)	29,71 (18,5-48,2)	55,41 (24,5-72,4)
NBI (6)	36,81 (20,8-48,2)	55,42 (24,5-72,4)
NBS (9)	29,16 (23,7-49,9)	55,4 (35,6-69,3)
Residencia en Buenos Aires (12)	29,44 (18,5-49,9)	55,04 (24,5-72,4)
Residencia en otra provincia (4)	29,46 (23,7-69,3)	51,21 (37,4-69,3)
Gravedad clínica		
I (3)	44,5 (39,9-48,2)*	51,9 (45,1-56,7)
II (2)	39,8 (29,7-49,9)	55,0 (54,7-55,4)
III (11)	27,2 (18,5-34,7)*	51,7 (24,5-72,4)
Baja estatura (7)	28,76 (20,8-48,2)	55,79 (24,5-72,4)
Estatura normal (8)	29,76 (27,5-49,9)	55,03 (35,6-69,3)
Dolor sí (14)	29,44 (18,5-49,9)	54,41 (24,5-72,4)
Dolor no (2)	29,28 (28,8-29,8)	62,52 (55,8-69,3)
Intensidad de dolor		
Leve-moderado (6)	42,6 (31,8-49,9)	53,36 (37,37-65,27)
Grave (8)	28,31 (18,47-48,23)**	48,85 (24,50-72,37)
Cirugías		
Sí (12)	29,44 (23,7-49,9)	55,04 (24,5-69,3)
No (4)	27,77 (18,5-38,9)	55,19 (43,5-72,4)

*ANOVA, prueba Bonferroni ($p = 0,001$), **prueba de la mediana ($p = 0,01$).

NBI: necesidades básicas insatisfechas; NBS: necesidades básicas satisfechas.

REFERENCIAS

- Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019; 179(12):2393-419.
- Brill PW, Hall C, Nishimura G, Superti-Fuga A, Unger S (eds). Multiple cartilaginous exostoses (MIM133700, 133701, 600209) In: Spranger JW, Brill PW, Hall C, Nishimura G, Superti-Fuga A, Unger S (eds). Bone Dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. Oxford: University Press; 2018. Págs.728-31.
- Bovéé JVMG. Multiple osteochondromas. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3:3.
- Vernon HJ. Exostoses, Multiple, Type I; EXT1. 2020. [Acceso: noviembre 2020]. Disponible en: <https://omim.org/entry/133700>
- Vernon HJ. Exostoses Multiple Type II; EXT2. 2020. [Acceso: noviembre 2020]. Disponible en: <https://omim.org/entry/133701>
- Wicklund CL, Pauli RM, Johnston D, Hecht JT. Natural history study of hereditary multiple exostoses. *Am J Med Genet*. 1995; 55(1):43-6.
- Cowles RA, Rowe DH, Arkovitz MS. Hereditary multiple exostoses of the ribs: an unusual cause of hemothorax and pericardial effusion. *J Pediatr Surg*. 2005; 40(7):1197-200.
- Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child*. 2001; 84(3):205-11.
- Avellaneda A, Izquierdo M, Torrent-Farnell J, Ramón JR. Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario. *Anales Sist San Navarra*. 2007; 30(2):177-90.
- Caino S, del Pino M, Fano V. Exostosis múltiple. Revisión clínica y radiológica de 45 pacientes en seguimiento en las clínicas de displasias esqueléticas del Hospital Garrahan. *Med Infant*. 2013; 20(2):96-102.
- Darilek S, Wicklund C, Novy D, Scott A, et al. Hereditary multiple exostosis and pain. *J Pediatr Orthop*. 2005; 25(3):369-76.
- Goud AL, de Lange J, Scholtes VAB, Bulstra SK, Ham SJ. Pain, physical and social functioning, and quality of life in individuals with multiple hereditary exostoses in the Netherlands: a national cohort study. *J Bone Joint Surg*. 2012; 94(11):1013-20.
- Chhina H, Davis JC, Alvarez CM. Health-related quality of life in people with hereditary multiple exostoses. *J Pediatr Orthop*. 2012; 32(2):210-4.
- McCaffery M, Beebe A. Pain: Clinical Manual of Nursing Practice. St. Louis: Mosby; 1989.
- D'Ambrosi R, Ragone V, Caldarini C, Serra N, et al. The impact of hereditary multiple exostoses on quality of life, satisfaction, global health status, and pain. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017; 137(2):209-15.
- Bathen T, Fredwall S, Steen U, Svendby EB. Fatigue and pain in children and adults with multiple osteochondromas in Norway, a cross-sectional study. *Int J Orthop Trauma Nurs*. 2019; 34:28-35.
- Roizen M, Rodríguez S, Bauer G, Medin G, et al. Initial validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQL 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with chronic diseases: acceptability and comprehensibility in low-income settings. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6:59.
- Roizen M, Figueroa C, Salvia L y miembros del Comité de Calidad de Vida y Salud. Calidad de vida relacionada con la salud en niños con enfermedades crónicas: comparación de la visión de los niños, sus padres y sus médicos. *Arch Argent Pediatr*. 2007; 105(4):305-313.
- Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 1962.
- Pedrini E, Jennes I, Tremosini M, Milanese A, et al. Genotype-Phenotype Correlation Study in 529 Patients with Multiple Hereditary Exostoses: Identification of "Protective" and "Risk" Factors. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93(24):2294-302.
- Augustovski FA, Lewin G, Elorrio EG, Rubinstein A. The Argentine-Spanish SF-36 Health Survey was successfully validated for local outcome research. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61(12):1279-84.
- Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar J, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001; 93(2):173-83.
- Fano V, del Pino M, Rodríguez Celin M, Buceta S, Obregón G. Osteogénesis imperfecta: estudio de la calidad de vida en los niños. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(4):328-31.
- Porter DE, Lonie L, Fraser M, Dobson-Stone C, et al. Severity of disease and risk of malignant change in hereditary multiple exostoses. A genotype phenotype study. *J Bone Joint Surg Br*. 2004; 86(7):1041-6.
- Clement ND, Porter DE. Can deformity of the knee and longitudinal growth of the leg be predicted in patients with hereditary multiple exostoses? A cross-sectional study. *Knee*. 2014; 21(1):299-303.
- Li Y, Wang J, Wang Z, Tang J, Yu T. A genotype-phenotype study of hereditary multiple exostoses in forty-six Chinese patients. *BMC Med Genet*. 2017; 18(1):126.

Artículos seleccionados

Los siguientes resúmenes y comentarios de trabajos seleccionados se encuentran disponibles en la versión electrónica de este número.

JAMA Pediatr. 2021;175(11):1142–1150.

Prevalencia global de síntomas depresivos y ansiedad en niños y adolescentes durante la pandemia por COVID-19: meta-análisis (Racine N, et al. *Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19: A meta-analysis*)

Comentario: Alfredo Eymann. Hospital Italiano de Buenos Aires.

JAMA. 2021 Nov 2;326(17):1713-1724. **Erratum in:** JAMA. 2021 Dec 7;326(21):2208.

Efecto de la dosis de amoxicilina y de la duración del tratamiento en la necesidad de indicar nuevamente antibióticos en niños con neumonía adquirida en la comunidad. Estudio clínico aleatorizado CAP-IT (Bielicki JA, et al. *Effect of amoxicillin dose and treatment duration on the need for antibiotic re-treatment in children with community-acquired pneumonia: The CAP-IT randomized clinical trial*)

Comentario: Fernando Torres. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad de Buenos Aires.