

ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA



Órgano oficial de la Sociedad Venezolana
de Puericultura y Pediatría

Volumen 82
Número 3, Septiembre - Diciembre 2019

Revista arbitrada e indizada en LILACS y en SciELO Venezuela

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



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

CONTENIDO

Vol. 82, N°3

Sptiembre - Diciembre

2019

EDITORIAL:

LOS PRIMEROS 1000 DÍAS DE VIDA Y LA RECUPERACIÓN DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Mercedes López de Blanco 79

ARTÍCULOS ORIGINALES:

DERECHOS DE NIÑOS Y ADOLESCENTES HOSPITALIZADOS: UNA VALORACIÓN BIOÉTICA

Germán Rojas-Loyola, Enriqueta Sileo. 80

POLIMORFISMO A2756G DEL GEN MTR EN NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

María Fátima Garcés, Jhoana Raffoul, Jorge Chakkal, Ana Cecilia Márquez, Xiomara Moreno,
Clara Martínez, Celsy Hernández, Karolina López 86

VITAMINA D Y PARATHORMONA EN GESTANTES EN ÚLTIMO TRIMESTRE Y EN SANGRE DEL CORDÓN UMBILICAL.

Mery A. Muñoz Persy, Eddy E Morales Bennet, Diego Yeste Fernández, Nelson Orta Sibú 93

CASO CLÍNICO:

SÍNDROME DE STURGE-WEBER: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Angela Troncone, Victoria Gonzalez, Brayan Infante , Valeria Lopez, Vanessa Villamizar 100

GUÍA DE MANEJO CLÍNICO:

PAUTAS PARA EL MANEJO DEL NIÑO Y EL ADOLESCENTE CON HIPERCALCIURIA CAPÍTULO DE NEFROLOGÍA

Michelle López Luzardo, Belén Arteaga, José Gregorio Díaz..... 104

AGRADECIMIENTO A LOS ÁRBITROS PARA 2019 112

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



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

CONTENTS

Vol. 82, N°3

September - December

2019

EDITORIAL:

THE FIRST 1000 DAYS OF LIFE, GROWTH FAILURE AND RECOVERY

Mercedes López de Blanco 79

ORIGINAL ARTICLES:

RIGHTS OF HOSPITALIZED CHILDREN AND ADOLESCENTS: A BIOETHICS ASSESSMENT

Germán Rojas-Loyola, Enriqueta Sileo. 80

MTR GENE A2756G POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

María Fátima Garcés, Jhoana Raffoul, Jorge Chakkal, Ana Cecilia Márquez, Xiomara Moreno,
Clara Martínez, Celsy Hernández, Karolina López 86

VITAMIN D AND PARATHYROID HORMONE IN PREGNANT WOMEN DURING THE LAST TRIMESTER AND IN UMBILICAL CORD BLOOD

Mery A. Muñoz Persy, Eddy E Morales Bennet, Diego Yeste Fernández, Nelson Orta Sibú 93

CLINICAL CASE REPORTS:

STURGE WEBER SYNDROME. CLINICAL CASE REPORT

Angela Troncone, Victoria Gonzalez, Brayan Infante , Valeria Lopez, Vanessa Villamizar 100

CLINICAL GUIDELINES:

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERCALCIURIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. NEPHROLOGY CHAPTER OF THE VENEZUELAN SOCIETY OF PEDIATRICS

Michelle López Luzardo, Belén Arteaga, José Gregorio Díaz..... 104

ACKNOWLEDGEMENT TO REVIEWERS FOR 2019 112

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS REGARDING SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

TO ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA. VII



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

FUNDADOR DE LA REVISTA
Pastor Oropeza (†)

COMITÉ EDITORIAL
Michelle López
Coromoto Macias de Tomei
Nora Maulino
Brenda Hutton

ADMINISTRADORA
Dra. Tamara Salmen Salmen

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

DELEGADOS DE LAS FILIALES
PARA EL COMITÉ EDITORIAL

ANZOÁTEGUI	Iraida Zacarías
APURE	Zaida Vielma
ARAGUA	Editza Sánchez
BARINAS	Carmela Salazar
BOLÍVAR	Ana María Martínez
CARABOBO	María Castillo
COJEDES	Carmen Márquez
DELTA AMACURO	Digna Pinto
FALCÓN	María Añez
GUÁRICO	Zaida Paz
LARA	María Cardozo
MÉRIDA	Miguel Gómez
MIRANDA	José Félix De Pablos
MONAGAS	Samir Hanna
NUEVA ESPARTA	Katyuska Mata
PORTUGUESA	Analiese Cordero
SUCRE	Nuvia Blohm
TÁCHIRA	Alicia Pimentel
TRUJILLO	Carmen Rosario
VARGAS	Zoila Serrano
YARACUY	Yanira Rueda
ZULIA	Yalitza Moreno

**SOCIEDAD VENEZOLANA DE
PUERICULTURA Y PEDIATRÍA**

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

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

Volumen 82 / número 3 / Septiembre - Diciembre / Año 2019

Depósito legal p 193602DF832 ISSN 0004-0649



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

JUNTA DIRECTIVA CENTRAL 2017 - 2019

Presidente:	Huniades A. Urbina-Medina, MD, PhD.
Vicepresidente:	Dra. Maria Eugenia Mondolfi Gudat
Secretario Ejecutivo:	Dra. Maria Josefa Castro García
Secretario de Finanzas:	Dra. Tamara Amira Salmen Salmen
Secretario de Educación Médica Continua:	Dr. Julio César Marquez Silva
Secretario de Relaciones Institucionales:	Dra. Carmen Cecilia Gómez Gallardo
Secretario de Información y Difusión:	Dr. German Aurelio Rojas-Loyola

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

BOLÍVAR
Dra. Ana María Martínez
Dra. Meridali Gómez
Dra. Emma Graterol
Dra. Lucrecia Carneiro
Dra. Flor Plaz
Dra. Luisa Figuera
Dra. Ascención Santamaria

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

CARABOBO
Dra. María Castillo
Dra. Marianella Herrera
Dra. Milagros Estopiñan
Dra. Silvana Romero
Dra. Concepción Leone
Dra. Carmen Claret
Dr. Federico Ortega

JUNTAS DIRECTIVAS DE LAS FILIALES 2017 - 2019

Presidente	ANZÓATEGUI
Vicepresidente	Dra. Iraida Zacañas
Secretaria Ejecutiva	Dra. Zoraida Maldonado
Secretaria de Finanzas	Dra. Adriana Moy
Secretaria de Educación Médica Continua	Dra. Mirluy Vera
Secretario de Relaciones Institucionales	Dra. Wuilleyma González
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Jesús Bonilla
	Dra. Mariela Paliche

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

COJEDES
Dra. Carmen Márquez
Dra. Edith Quintana
Dra. Yadira Hernández
Dra. Nelia Tovar
Dra. Marjoric Silva
Dra. María Gómez
Dra. Luisa Carniato

Presidente	APURE
Vicepresidente	Dra. Zaida Vielma
Secretaria Ejecutiva	Dra. Maritza Carreño
Secretaria de Finanzas	Dra. Mariangel Martínez
Secretaria de Educación Médica Continua	Dra. Elibeth Carvajal
Secretario de Relaciones Institucionales	Dra. María Sojo
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Joaquín Duarte
	Dra. Nuvia Rodríguez

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

DELTA AMACURO
Dra. Digna Pinto
Dra. Oseglys Pérez
Dr. Julio Romero
Dra. Ana León
Dra. Arevytza Salazar
DISPONIBLE
Dr. Julio Maneiro

Presidente	ARAGUA
Vicepresidente	Dra. Editza Sánchez
Secretaria Ejecutiva	Dra. Carolina Bedoya
Secretaria de Finanzas	Dra. América Lupi
Secretaria de Educación Médica Continua	Dra. Gladys Hurtado
Secretario de Relaciones Institucionales	Dra. Iris Villalobos
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Luis Chacón
	Dra. Beatriz Segovia

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

FALCÓN
Dra. María Añez
Dra. Miriam Oduber
Dra. Gerardine García
Dr. Hernán Medina
Dra. Maritza Piña
Dra. Francisca Petit
Dra. Lilia María Duarte

Presidente	BARINAS
Vicepresidente	Dra. Carmela Salazar
Secretaria Ejecutiva	Dra. Mildred León
Secretaria de Finanzas	Dra. Judith González
Secretaria de Educación Médica Continua	Dra. Blanca Vega
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dra. Militza Mejias
Secretaria de Información y Difusión	Dra. María Vidal
	Dra. Noemí Camacho

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

GUÁRICO
Dra. Zaida Paz
Dra. Digna de Silveira
Dr. Manuel Parra
Dra. Ana Lugo
Dra. Moira Navas
Dr. Ender Figueroa
Dra. Wendy Tovar



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Presidente	LARA	Presidente	SUCRE
Vicepresidente	Dra. María Cardozo	Vicepresidente	Dra. Nuvia Blohm
Secretaria Ejecutiva	Dra. Milagros Acevedo	Secretaria Ejecutiva	Dr. Diego Martínez
Secretario de Finanzas	Dra. Liliam Venegas	Secretaria de Finanzas	Dr. Mercedes Crespo
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Lázaro Ramírez	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Rosalía Fernández
Secretario de Relaciones Institucionales	Dra. Leymilena Jaime	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Elias Kassis
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Héctor Aranguren	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Yuraima Blanco
	Dra. Lenny Mujica		Dr. Luis Blohm Lichaa
	MÉRIDA		TÁCHIRA
Presidente	Dr. Miguel Gómez	Presidente	Dra. Alicia Pimentel
Vicepresidente	Dr. Luis Molina	Secretaria Ejecutiva	Dr. Carmen Mora
Secretario Ejecutiva	Dr. Jorge Alvarado	Secretaria de Finanzas	Dr. Delsa Delgado
Secretaria de Finanzas	Dra. Ivette Guillen	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Ana Roa
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Nolis Camacho	Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. José Franco
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Janeth Calderón	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Richard Hernández
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Carolina Barreto		
	MIRANDA		TRUJILLO
Presidente	Dr. José Félix De Pablos	Presidente	Dra. Carmen Rosario
Vicepresidente	Dr. David Rincón	Vicepresidente	Dr. Inés Ortiz
Secretaria Ejecutiva	Dra. Lina Constanzo	Secretaria Ejecutiva	Dr. Migdaly Mendoza
Secretaria de Finanzas	Dra. Ana Salazar	Secretaria de Finanzas	Dr. Corrado Iacobellis
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. José Moreno	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Coromoto Romero
Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. Luis Mota	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Zoraima Vidal
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Narvick Villegas	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Juan José Pineda
	MONAGAS		VARGAS
Presidente	Dra. Samir Hanna	Presidente	Dra. Zoila Serrano
Vicepresidente	Dra. Issis Lunar	Vicepresidente	Dr. Rosa Méndez
Secretaria Ejecutiva	Dra. Marisol Coecher	Secretaria Ejecutiva	Dr. Zaida Velásquez
Secretaria de Finanzas	Dra. Xiomara Salazar	Secretaria de Finanzas	Dr. Vilma Palma
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Juan Rodulfo	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Francisco sucre
Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. Abel Flores	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Thamara Pacheco
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Vilma Carrizales	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Iris Cárdenas
	NUEVA ESPARTA		YARACUY
Presidente	Dra. Katyuska Mata	Presidente	Dra. Yanira Rueda
Vicepresidente	Dra. Maidole Ordaz	Vicepresidente	Dr. Lucia García
Secretaria Ejecutiva	Dra. María Amparán	Secretaria Ejecutiva	Dr. Kenelma López
Secretaria de Finanzas	Dra. Adriana Palermo	Secretaria de Finanzas	Dr. Emma Pinto
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Javier Garrido	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Betlys Escalona
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dra. Marimel Bejarano	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Mariafrica Torres
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Olga Martínez	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Elizabeth Mikelson
	PORTUGUESA		ZULIA
Presidente	Dra. Analiese Cordero	Presidente	Dra. Yusvelys García
Vicepresidente	Dra. Delia Lavado	Vicepresidente	Dr. Yalitzta Moreno
Secretaria Ejecutiva	Dra. Guyllyam Jiménez	Secretaria de Finanzas	Dr. Keila Paz
Secretaria de Finanzas	Dr. Ceres Rodríguez	Secretario de Finanzas	Dr. José Antonio Chacín
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Daniel Villalobos	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Noema Torres
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dra. Alba Velásquez	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Edgar Fuenmayor
Secretario de Información y Difusión	Dr. Giovanni Alvarado	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Martha Suaza



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

COMITÉ CIENTÍFICO

Marines Vancampenhoud Coromoto de Tomei
Lourdes Rodríguez (Sucre) Ricnia Vizcaino (Anzoátegui)
María Castillo (Carabobo) Ruth Meneses (Sucre)

ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA: COMITÉ EDITORIAL

Michelle López Brenda Hutton
Coromoto de Tomei Nora Maulino

COMISIÓN DE INMUNIZACIONES

Juan Carrizo Jacqueline de Izaguirre
Adelfa Betancourt Yecenia Perez
Jose Levy Alejandro Rísquez
Tatiana Drummond Digna Figueroa
Enriqueta Sileo

COMISIÓN DE CREDENCIALES

Manuel Alvarez Gómez Ana Castellanos de Santana
Ninette Barboza Elizabeth Hernández de Pérez Carreño
Esther María Suárez Fermin

COMISIÓN LACTANCIA MATERNA

José Garibaldi Soto Herrera Evelin Niño
Flor Aznar Ana Betzabé Roa Moreno
Scarlett Salazar Isbelia Izaguirre de Espinoza
Gloria Bonilla Raquel Monasterios Correa

COMISIÓN BIOÉTICA

Gladys Velásquez Enriqueta Sileo
Alba Valero

COMISIÓN PEDIATRÍA SOCIAL

Darda Ramirez Eduardo Hernández

COMISIÓN CULTURA Y DEPORTE

Rafael Godoy América González de Tineo
Luis Emiro Briceño Jacinta Quesada

COMISIÓN DE ASMA

Jesús Meza Benítez Ileana Rísquez
Julia Martínez María F. Bermúdez

COMISIÓN EDITORIAL PÁGINA WEB

Roberto Fasciani Eduardo Hernández
Paul Leisse (Yaracuy) América Lupi (Aragua)

COMISIÓN FORTALECIMIENTO Y APOYO INSTITUCIONAL

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

CONSEJO DE LA ORDEN A LA DOCENCIA PEDIÁTRICA "DR. MANUEL GORDON FAJARDO"

Humberto Gutiérrez Jesús Velásquez Rojas
Francys Sánchez Julio C. Márquez

CONSEJO DE LA ORDEN A LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA "DR. HERNÁN MÉNDEZ CASTELLANO"

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

CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO

"DR. GUSTAVO H. MACHADO"

Enriqueta Sileo Rafael Arteaga
Gladys Perozo de Ruggeri Gloria Yamin de Barboza
María E. Mondolfi

CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO

"DRA. LYA IMBER CORONIL"

Mercedes E. López de Blanco Gladys Velásquez
Olga Figueroa Thais Cabrera
Tamara Salmen

CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO

"DR. ERNESTO VIZCARRONDO"

Tamara Amira Salmen Salmen
German Aurelio Rojas-Loyola
Elizabeth Hernández de Pérez Carreño
Esther María Suárez Fermin

COMISIÓN ENFERMEDAD CELÍACA

Mercedes E. López de Blanco Gladys Velásquez
Olga Figueroa Thais Cabrera
María C. Millan de Espinasa Tamara Salmen



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

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

Fecha de revisión: marzo 2013

Directora: Dra. Michelle López.

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

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

Página Web: www.pediatria.org

INTRODUCCIÓN:

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

REQUISITOS GENERALES:

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

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

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

NORMAS GENERALES PARA LA PUBLICACIÓN

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

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

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

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

ARTÍCULO ORIGINAL:

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

PORTADA:

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

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

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

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

INTRODUCCIÓN:

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

MÉTODOS:

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



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

los cuales se realizó el estudio.

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

RESULTADOS:

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

DISCUSIÓN:

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

REFERENCIAS:

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

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

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

Normas y ejemplos de referencias:

Autores

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

Título del trabajo

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

Artículo de Revista:

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

Libros:

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



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

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

Ej. de libros

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

Capítulos de un libro:

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

Ej. de capítulo de un libro

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

Trabajo aún no publicado:

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

Ej. de artículo no publicado

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

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

Material electrónico:

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

Ej. de revista en Internet

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

Monografías en internet:

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

Ej. Monografía en Internet

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

Otras fuentes electrónicas:

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

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

Artículo presentado en congreso:

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

Ej. de Artículo presentado en congreso

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

Tesis y trabajos de grado:

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

Ej. de tesis

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

FOTOGRAFÍAS:

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

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

Ejemplo: Figura 1. Estudio inmunohistoquímico.

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

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

UNIDADES:

Se usará el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, l para litro, m para metro, kDa para kilodaltons, 5mM en lugar de 5x10⁻³ M o 0,005 M, etc.

ABREVIATURAS:

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

ARTÍCULO DE REVISIÓN:

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



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

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

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

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

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

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

CASO CLÍNICO:

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

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

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

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

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

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

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

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

CARTAS AL EDITOR:

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

GUÍAS DE MANEJO CLÍNICO

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

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

LOS PRIMEROS 1000 DÍAS DE VIDA Y LA RECUPERACIÓN DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Los Primeros 1000 días de vida constituyen un período de gran vulnerabilidad y una ventana crítica ya que determinan la salud y la enfermedad durante todo el Curso de Vida. Está basado en la epigenética (factores externos, nutricionales o no, que afectan la expresión génica SIN cambiar la secuencia del ADN) dentro de la influencia que ha tenido la Transición Alimentaria y Nutricional (TAN) en el mundo. En Venezuela, la “doble carga nutricional” producto de esta TAN, ha evolucionado hacia un predominio de la desnutrición sobre la obesidad debido a la crisis alimentaria y asistencial actual.

Su presencia en niños y jóvenes es motivo de preocupación, debido a las posibles secuelas en los futuros adultos y que podría comprometer el capital humano. La recuperación depende de la magnitud de la carencia, duración de la misma y edad del niño. El crecimiento compensatorio físico completo es posible con una adecuada nutrición, pero el psico-neurológico es más difícil, ya que el desarrollo cerebral necesita de macronutrientes suficientes (como las proteínas y las grasas), así como de micronutrientes (como los folatos y el hierro), además de calorías para el complejo desarrollo secuencial cognitivo y funcional del sistema nervioso.

Existen debilidades inherentes a la población venezolana tales como el deficiente control prenatal y la alta tasa de embarazo en adolescentes, más prevalente en los estratos bajos de la población y que traducen el fracaso de una educación para la salud y una ausencia de alternativas de proyecto de vida para las mujeres con menor nivel educativo, así como las bajas prevalencias de lactancia materna, a pesar de grandes esfuerzos de grupos con un apostolado admirable. Esto, unido a los aumentos vergonzosos de la mortalidad materna y de la mortalidad infantil, hace de estos primeros 1000 días de vida un reto para todo el equipo de salud.

En el país, entes públicos como el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), iniciaron hace algunos años un proyecto con la OPS para disminuir la mortalidad materna e infantil con actividades en los hospitales públicos. Asimismo, la UNICEF en su Convenio con la SVPP, ha tenido logros parciales en sus componentes Lactancia Materna y Atención Neonatal, pero son los entes académicos y privados los que más han trabajado en este campo. El II Consenso Venezolano de Nutrición: “Nutrición Temprana para la Salud a Corto y Largo Plazo” coordinado por la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría y donde intervinieron varias sociedades médicas, las Sociedades de Endocrinología y Metabolismo, de Cardiología, de Oncología entre otras, tuvo resultados publicados como guía para los pediatras del país. Instituciones privadas como CANIA, la Sociedad de Cardiología Preventiva y la Fundación Bengoa han trabajado en prevención de la obesidad y enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición.

En este momento, la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, la Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología, CANIA y la Fundación Bengoa, unen esfuerzos en el Proyecto Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (ODSE) Venezuela mediante la creación de un Consenso Nacional cuya meta es: **la elaboración de una agenda preventiva común contra la malnutrición por déficit y por exceso y sus comorbilidades bajo el enfoque de los Primeros 1000 Días de Vida y su influencia sobre todo el curso de vida.**

Mercedes López de Blanco

DERECHOS DE NIÑOS Y ADOLESCENTES HOSPITALIZADOS: UNA VALORACIÓN BIOÉTICA

Germán Rojas-Loyola (1), Enriqueta Sileo (2)

Recibido: 12-8-2019
Aceptado: 25-9-2019

RESUMEN

El artículo 86 de la Ley Orgánica para la Protección de Niños, Niñas y Adolescentes refiere el derecho de los niños y adolescentes (NA) a defender sus derechos por sí mismos y la garantía de este ejercicio ante cualquier persona, instancia, entidad u órgano. **Objetivo:** analizar este derecho, desde la valoración bioética, basado en el nivel de conocimiento del personal de salud (PS) y padres, los procedimientos hospitalarios y la percepción del NA en el Hospital Dr. Luis Ortega (HLO) del Estado Nueva Esparta de octubre a diciembre 2017. **Métodos:** descriptivo transeccional, con muestreo intencional e implementación de tres instrumentos para cada grupo poblacional y posterior análisis descriptivo. **Resultados:** el PS y padres muestran un bajo nivel de conocimiento del artículo 86 y otros derechos relacionados con la atención de los NA hospitalizados; en la institución no se encuentran servicios de calidad, políticas en defensa de la igualdad y ausencia de discriminación, protocolos de procedimientos para el personal, infraestructuras seguras con entorno sano y procedimientos médico-legales que permitan la defensa de los derechos de los NA que evidencien respeto por algunos de sus derechos y debilidad en el cumplimiento de otros. **Conclusión:** En el HLO no existen garantías para el cumplimiento de los derechos de NA hospitalizados ni del artículo 86, con limitación para actuaciones benéficas y restricción de conductas no maleficas que incrementan su riesgo y la vulnerabilidad del principio de justicia distributiva con NA hospitalizados que muestran insatisfacción y no cumplimiento de requerimientos importantes acordes a su edad.

Palabras clave: LOPNNA, Derechos del niño, Niño hospitalizado, Bioética

RIGHTS OF HOSPITALIZED CHILDREN AND ADOLESCENTS: A BIOETHICS ASSESSMENT

SUMMARY

The Article 86 of the Law for the Protection of Children and Adolescents Rights refers to the right of children and adolescents (CA) to defend their rights for themselves and the guarantee of this exercise before any person, body or entity. **Objective:** to analyze this right, as a bioethical assessment, based on the level of knowledge of the health personnel (HP) and parents, the hospital procedures and the perception of the CA at the Dr. Luis Ortega Hospital (HLO) of the Nueva Esparta State (October-December 2017). **Methods:** descriptive, transeccional, with intentional sampling and implementation of three instruments for each population group and subsequent descriptive analysis. **Results:** the HP and parents show a low level of knowledge of article 86 and other rights related to the care of the hospitalized CA; in the institution there is no evidence of quality services, policies in defense of equality and absence of discrimination; procedural protocols for personnel, a safe infrastructure with a healthy environment and medical-legal procedures that allow access to the defense of the rights of CA that, from their perception, show respect for some of their rights and weakness in the compliance of others. **Conclusion:** In the HLO there are no guarantees for compliance with hospitalized CA rights and article 86; HP and parents have limitations for beneficent actions and restriction of non-maleficent behaviors that increase their risk and the vulnerability of the principle of distributive justice with hospitalized CA that show dissatisfaction and non-compliance with important requirements according to their age.

Keywords: LOPNNA, Children's rights, Hospitalized child, Bioethics

INTRODUCCIÓN

Cuando un ingreso hospitalario irrumpe en la vida de un niño o adolescente (NA), se producen una serie de acontecimientos cruciales para ellos y su familia que altera su normal funcionamiento. Una adaptación que pone a prueba sus factores personales, así como variables que parten desde la institución y del personal de la salud (PS) (1). El hospital representa

un lugar muy significativo para trabajar por los derechos de los NA, pues permite el intercambio de ideas, la revisión de antecedentes y la evidencia, llegar a consensos y tomar decisiones reflexivas para construir una valoración bioética alrededor de una situación, dando mucho más fuerza a nuestras acciones (2). Comprender los fenómenos sociales, analizar las variables intervinientes, tener una visión más holística de la problemática del país, en cuanto a los derechos de los NA y su defensa, permite comprender la realidad de la misma forma racional, en que se puede tratar de entender los procesos fisiopatológicos de la enfermedad orgánica. Los NA, sus familias o responsables del cuidado, el PS, la institución hospitalaria y los organismos de protección conforman los elementos que construyen la práctica social de una bioética principialista que puede ser compartida y ejercitada para cumplir con el derecho del NA al ser considerado como sujeto de de-

(1) Especialista en Pediatría. Maestría en Bioética.
Profesor Asistente UDO.

(2) Especialista en Pediatría y Adolescencia. Maestría en Bioética.
Doctorado en Ciencias de la Salud. Profesora Titular UCV

Correspondencia:

Dr. Germán Rojas Loyola,
Cel: 0416-6950763 Fax: 0295-2423850
mail: grojasloyola@gmail.com

recho en su defensa, en todos los aspectos relacionados con su cuidado diario, diagnósticos, pronóstico y tratamientos (3). Como lo establece la LOPNNA, los NA, aún bajo estas circunstancias, son titulares de todos los derechos, razón por la cual se les debe garantizar integralmente de manera oportuna y efectiva. Asimismo, el artículo 86 de la LOPNNA (4), señala que todos los NA tienen derecho a defender sus derechos por sí mismos y se les debe garantizar el ejercicio personal y directo de este derecho, ante cualquier persona, instancia, entidad u organismo. Trapani (5), señaló que dentro del hospital, este derecho presentó el mayor nivel de desconocimiento por parte de todos los actores, sumado a la falta de información y formación sobre la doctrina de protección integral, la LOPNNA y la no percepción del Consejo de Protección de NA como una instancia útil y cercana para el restablecimiento de los derechos de los NA hospitalizados. La práctica asistencial basada en los valores, como complemento de la evidencia científica, requiere conocer nuestros valores; de los pacientes y sus familias; distanciarnos de los propios cuando sea necesario e integrarlos siempre que sea posible; esto nos permitirá construir responsabilidades en el entorno cotidiano y concreto, implementar la capacidad reflexiva no sólo ante los problemas científicos, sino también ante la diversidad de valores de los pacientes; defender con ellos su situación de igualdad como sujetos pleno de derecho, fomentar la autonomía progresiva de los NA y la adquisición de responsabilidades en el PS y hacia la comunidad (6). Algunos autores han hecho referencia a diversos aspectos que afectan el cumplimiento de los derechos del NA hospitalizado y el papel que desempeña la familia, el PS y la institución hospitalaria (7-16). Durante la hospitalización, el niño pasa por diferentes etapas; también se afecta todo su entorno familiar con repercusiones económicas, de dinámica interna y roles que afectan todas las actividades de la vida diaria. El PS debería comprender, ponerse en el lugar de ellos y hacer lo máximo por evitar mayor dolor y trauma y al mismo tiempo, garantizar la vigencia plena de los derechos de los NA hospitalizados (17). La bioética puede, y debe, dar luces en la reflexión a los problemas que atañen a la infancia (18). Sileo (19), refiere como aportes de la bioética: los fundamentos para un trato digno, respetuoso y sin discriminación; con tendencia a ser horizontal y simétrico; el cambio de rol del médico “beneficente” (paternalista) a uno “no maleficente”, que signa de una manera diferente la forma de interrelacionarse con el NA, con equidad y con la disponibilidad de respetar sus valores aunque difieran de los propios; la aplicación del consentimiento informado y/o asentimiento de acuerdo al nivel de competencia demostrada por el NA, como expresión máxima de su autonomía; la continua reflexión para responder a muchas interrogantes que queden pendientes en la atención del NA como población en riesgo y vulnerable; privilegiar la prevención responsable, optar por la calidad de vida y reconocer la naturalidad de la enfermedad y de la muerte. El dilema bioético surge del conflicto de deberes en el cumplimiento de los de-

rechos del NA hospitalizado, señalados en las leyes y los valores que no son completamente objetivos, ni subjetivos en el psiquismo del PS involucrado en este proceso, siendo la justificación para analizar, desde la valoración bioética, el derecho del NA hospitalizado a defender sus derechos (artículo 86 de la LOPNNA) en el Hospital Central Dr. Luis Ortega de Porlamar (HLO), Estado Nueva Esparta, basado en el nivel de conocimiento del PS y padres, los procedimientos hospitalarios y la percepción del NA.

MÉTODOS

Estudio descriptivo de campo transeccional. Participaron pacientes, familiares y PS adscrito al Servicio de Pediatría del HLO, Porlamar, Edo. Nueva Esparta, presentes durante los meses de octubre a diciembre 2017. La población fue finita; para el PS la muestra fue igual a la población. El grupo de pacientes y sus padres fueron seleccionados mediante un muestreo intencional con criterios de inclusión: NA entre 6 a 12 años con estancia hospitalaria mayor o igual a 7 días, y sus padres. Se determinaron las variables del objetivo general (analizar, desde la valoración bioética, el derecho del NA hospitalizado a defender sus derechos) y objetivos específicos (determinar el nivel de conocimiento, describir los procedimientos hospitalarios relacionados con el artículo 86 de la LOPNNA y caracterizar, desde la percepción del NA, el cumplimiento de sus derechos durante su hospitalización). Se diseñaron 3 instrumentos: (I) padres, (II) NA hospitalizados y (III) PS; así como el asentimiento y consentimiento informado avalado por el Centro Nacional de Bioética (CENABI); se estructuraron con preguntas dicotómicas y semi-cerradas. Se diseñó un cuestionario de validación del instrumento por juicio de expertos. Se valoró pertinencia, redacción y adecuación; se realizó un análisis cualitativo y cuantitativo por el método de coeficiente de validez de contenido (CVC) reportando: instrumento (I): pertinencia (0,840), redacción (0,846) y adecuación (0,844); instrumento (II): pertinencia (0,857), redacción (0,852) y adecuación (0,874) e instrumento (III): pertinencia (0,846), redacción (0,819) y adecuación (0,885); considerándose estos valores como “Buenos” según el criterio de Hernández-Nieto (2011). Posteriormente, se dispuso la aplicación de una prueba piloto en una pequeña muestra de la población del PS (n: 10), padres (n: 10) y pacientes (n: 10). Para medir la confiabilidad de los instrumentos con respuestas dicotómicas, se utilizó el coeficiente KR21/22 (Kuder y Richardson), cuyos resultados mostraron para el instrumento (I) (0,899 para 21 elementos), instrumento (II) (0,863 para 15 elementos) e instrumento (III) (0,960 para 49 elementos); considerándose estos valores como “Buenos” instrumentos (I) y (II) y “Excelente” para el Instrumento (III) según el criterio de Hernández-Nieto (2011). La fase operacional se inició con la aplicación del instrumento al PS; con la lectura y firma del consentimiento y/o asentimiento informado, se fueron encuestando a los padres y sus representados; una vez fi-

nalizado el lapso planteado para la investigación se dió por concluida la misma. Los datos primarios recogidos, fueron revisados y codificados con el uso del sistema informático IBM SPSS Statistics 23. En el caso de las preguntas semicerradas, la codificación de los datos se realizó posterior a su interpretación. Para el análisis estadístico descriptivo se elaboraron tablas de distribución de frecuencias relativas, gráficos, medidas de tendencia central y dispersión. Cumpliendo con los aspectos éticos, el proyecto fue aprobado por la Comisión académica del programa de la Maestría en Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela y CENABI; se garantizó el anonimato de los participantes por el autor. No se retribuyó económicamente a los participantes y tampoco se exigió ningún pago.

RESULTADOS

El personal de salud (PS) (n: 23) estuvo conformado: 73,90% por personal asistencial (PA) (6 residentes, 6 peditras y 5 enfermeras) y 26,10% por personal no asistencial (PNA) (4 maestras y 2 trabajadoras sociales). El grupo de NA (n: 37): conformado por 21 varones (56,80%) y 16 hembras (43,20%), siendo la edad del grupo $\bar{6} = 7,70 \pm 1,96$ años.

1. Nivel de conocimiento del derecho del NA hospitalizado

El 82,60% (n: 19) y 39,10% (n: 9) del PS no conocía la existencia de la Carta de Derechos del NA hospitalizado y no reconoció al NA como sujeto de derechos durante su hospitalización respectivamente; el 78,30% (n: 18) no conocía el contenido del artículo 86 de la LOPNNA y sólo el 4,30% (n: 1) mencionó cinco derechos del NA hospitalizado. Para el 48,60% (n: 18) de los padres la LOPNNA es una ley e identificaron como derechos de sus hijos en un listado de 10 ítems: recrearse y jugar (100,00%), que le proporcionen sus alimentos (86,50%), deber y derecho a denunciar maltrato del PS (83,80%), explicarle qué le van hacer antes de algún procedimiento (81,10%), a opinar y ser oído (81,10%), a ser llamado por su nombre (78,40%), que no sea examinado delante de otros (64,90%), hacerse todos sus exámenes dentro del hospital (62,20%), hacer tareas escolares (48,60%), que su representado pueda reclamar por sí mismo sus derechos (21,60%).

2. Procedimientos hospitalarios acordes al derecho del NA hospitalizado

2.1. Servicios de calidad:

La no existencia de protocolos estandarizados y accesibles; la no adopción de una carta de derechos del NA hospitalizado y la falta de información sobre derechos del NA (cartelera o póster), fue señalada por el 100,00% del PS. El 30,40% (n: 7) del PS refirió haber recibido alguna formación sobre los derechos del NA hospitalizado. El 56,80% (n: 21) de los padres consideraron que sus hijos no recibieron la mejor asistencia para recuperar su salud, el 94,60% (n: 35) tuvo que comprar algún medicamento o realizar exámenes

y/o estudios fuera del hospital. Todos los padres manifestaron no haber visto una cartelera o un póster expuesto sobre los derechos del NA.

2.2. Igualdad y ausencia de discriminación:

El 65,20% (n: 15) y el 91,30% (n: 21) del PS refirió desconocimiento de protocolos para evitar casos de discriminación y acceso igualitario en grupos minoritarios y adolescentes en el HLO. El 43,5% (n: 10) del PS recibió formación en interculturalidad. El 51,40% (n: 19) de los padres refirió trato no igualitario para los NA en el HLO.

2.3. Procedimientos del personal de salud:

2.3.1. Respeto a la intimidad: el 64,70% (n: 11) del PA no entrevistó o examinó a los pacientes en un área que resguardó la intimidad del NA. El 75,70% (n: 28) de los padres reportó que no se resguardó la intimidad del NA durante el examen o cuando se le dio información sobre la enfermedad de su representado.

2.3.2. Información y participación: el 100,00% del PS (n: 23) refirió inexistencia de protocolo para asentimiento informado; el 76,50% (n: 13) del PA explicó al NA sobre su diagnóstico y/o evolución. El 87,00% (n: 20) del PS nunca participó en consultas a NA hospitalizados para desarrollo y mejora de la asistencia. El 78,40% (n: 29) de los padres señalaron que no se dio al NA información sobre su derecho a expresar sus opiniones libremente sobre su enfermedad y/o tratamiento y que serían tomadas en cuenta.

2.3.3. Dolor y cuidados paliativos: el 100,00% (n: 17) y 76,50% (n: 13) del PA refirió desconocimiento de protocolos para prevención y tratamiento del dolor y no haber recibido formación continua sobre su manejo; el 94,10% (n: 16) señaló la inexistencia de personal de cuidados paliativos en el HLO. El 89,20% (n: 33) de los padres refirieron que los médicos y enfermeras le preguntaron a su NA si sentía dolor y se le colocó alguna medicación.

2.4. Seguridad y entorno:

2.4.1. Infraestructura y equipamiento: el 87,00% (n: 20) del PS señaló que el HLO no sigue las normas de seguridad para proteger a los NA de daños no intencionados durante su estancia; el 65,20% (n: 15) indicó que la infraestructura posee impedimentos para NA con restricciones de movilidad y el 87,00% (n: 20) señaló que los equipamientos y materiales no siguen una normativa de seguridad. El grupo de padres indicaron que las instalaciones del HLO eran seguras para sus hijos.

2.4.2. Nutrición: aunque la comida del HLO es gratuita y preparada por un especialista en nutrición, el 88,20% (n: 15) del PA señaló que la dieta no estaba preparada acorde a la edad y patología del NA. El 89,20% (n: 33) de padres, consideró que la comida no era saludable para su representado.

2.4.3. Limpieza y sanitarios: para el 69,60% (n: 16) del PS la sala de hospitalización estaba limpia a un nivel adecuado para una instalación sanitaria, el 65,20% (n: 15) refirió que los baños no estaban limpios ni eran exclusivos para

los NA. El 62,20% (n: 23) de padres señalaron que la limpieza en la sala de hospitalización no era adecuada y el 62,20% (n: 23) indicó que los baños no se mantenían limpios.

2.5. Procedimientos médico legales:

2.5.1. Protección del NA hospitalizado en el HLO: el 73,90% (n: 17) del PS señaló inexistencia de protocolo hospitalario para protección de NA víctimas de cualquier tipo de abuso; sólo el 47,10% (n: 8) del PA conocía como activar los mecanismos del sistema de protección; el 52,20% (n: 12) del PS refirió inexistencia de una unidad o equipo que trate los asuntos relacionados con la protección del NA, el 52,20% (n: 12) de ellos realizó registro de casos de abuso o daño no intencionado y sólo el 26,10% (n: 6) refirió haber realizado alguna denuncia. El 13,5% (n: 5) de padres refirió haber sufrido algún tipo de abuso o maltrato, en todos los casos de tipo verbal.

2.5.2. Personal con competencias en protección del NA: el 76,50% (n: 13) del PA refirió no haber recibido información sobre cómo identificar y examinar a un NA víctima de abuso; el 95,70% (n: 22) del PS señaló falta de información y/o formación de protocolos existentes y mecanismos de referencia. El 88,20% (n: 15) del PA no realizó alguna denuncia por abuso o tratamiento negligente por el PS en el área de trabajo. El 51,40% (n: 19) de padres manifestó que el PS no trabajó en la defensa de los derechos de sus hijos hospitalizados.

2.5.3. Acceso del NA al sistema de protección: el 41,20% (n: 7) del PA considera que el NA, de acuerdo a su capacidad evolutiva, tiene el derecho por sí mismo de activar el sistema de protección ante cualquier abuso o daño no intencionado, sin embargo el 82,60% (n: 19) refirió la inexistencia de políticas que tomen en cuenta al NA hospitalizado como sujeto de derechos para activar el sistema de protección y el 64,70% (n: 11) considera que no sólo los padres o responsables son los indicados para ser garantes del derecho del NA hospitalizado. El 83,80% (n: 31) de padres consideraron que su representado no tiene el derecho por sí mismo de activar el sistema de protección ante cualquier tipo de abuso o daño no intencionado.

3 El NA: percepción de sus derechos en el ambiente hospitalario

El grupo de NA hospitalizados reportó su satisfacción con el HLO: fue “bueno” estar en el HLO para el 24,30% (n: 9); “ni bueno ni malo” para el 24,30% (n: 9) y “malo o muy malo” para el 51,40% (n: 19). De acuerdo a su edad, fue “bueno” para el 77,80% (n: 7) de NA de 6 años y ninguna respuesta positiva en NA de 9 a 12 años. El 67,60% (n: 25) indicaron sentirse bien con los médicos y enfermeras del hospital, el 18,90% (n: 7) ni bien ni mal y el 13,50% (n: 5) mal o muy mal. El 59,50% (n: 22) refirió jugar en el HLO; “jugar” fue una respuesta no señalada por ningún NA entre 10 a 12 años. El 56,80% (n: 21) refirió haber ido a la escuela del hospital y el 76,20% (n: 16) de los que asistieron manifestaron que “les gustó”. El 73,00% (n: 27) refirió sus padres les explicaron la

razón de su estancia hospitalaria y el 70,30% (n: 26), que el médico le explicó qué enfermedad padeció durante su hospitalización. El 64,90% (n: 24) de NA refirió “no sentirse bien” diciendo algo que no les gusta del hospital; el 51,40% (n: 19) indicó no saber con quién hablar, si no se sentía contento en el hospital; los que respondieron afirmativamente señalaron a su madre como esa persona. El 83,80% (n: 31) fueron acompañados por sus padres durante su hospitalización. El 81,10% (n: 30) indicaron que les hicieron algo que “no querían” en el HLO; la cateterización de vías periféricas (“puyas”) fue el procedimiento señalado y no deseado; el 83,80% (n: 31) señaló haber sentido dolor durante su hospitalización. El 73,00% (n: 27) de los NA indicó que no les gustó la comida del HLO.

DISCUSIÓN

El artículo 86 de la LOPNNA refiere el derecho de todos los NA a defender sus derechos por sí mismos y la garantía de este ejercicio ante cualquier persona, instancia, entidad u órgano. El análisis parte de la valoración del escenario hospitalario y de los actores señalados en este articulado.

El nivel de conocimiento sobre los derechos de los NA

El PS consideró al NA hospitalizado como sujeto de derecho pero con desconocimiento de su fundamento; del propio artículo 86 y de otros derechos de los NA. Como actores, el PS no encarna el valor del conocimiento y la verdad para una formación basada en los derechos del NA, sin embargo muestra el valor de solidaridad. Las normas objetivas expresadas en la Ley del Ejercicio de la Medicina y de Enfermería y el Código de Deontología Médica, señalan el deber de mantenerse informados sobre el conocimiento médico y que una actitud contraria no es ética, ya que limita en alto grado su capacidad para suministrar al paciente la ayuda requerida. Gordillo (9), Trapani (5), Lejarraga (2), Casas (15) y Restrepo (25) señalan que la tarea de actualizarse, la tenencia de sensibilidad y responsabilidad permite la toma de las mejores decisiones para la preservación y cumplimiento de los derechos de los NA.

Los padres consideraron a sus representados como capaces de ejercer sus derechos estando hospitalizados, pero con desconocimiento del significado de la LOPNNA y los derechos relacionados a los artículos 41 (salud y servicios de salud), artículo 65 (honor, reputación, propia imagen, vida privada e intimidad familiar), artículo 61 (educación de niños, niñas y adolescentes con necesidades especiales) y artículo 86 (a defender sus derechos). Como actores, exteriorizan una capacidad natural de protección y lealtad hacia sus representados, pero no demuestran el valor del conocimiento para algunos de sus derechos. Un bajo nivel de conocimiento sobre derechos del NA hospitalizado en el PS y los padres es una debilidad para el logro de la defensa y garantía de los mismos y para el establecimiento del límite entre una actuación de contenido beneficente o no maleficente.

Procedimientos hospitalarios

En la investigación se puso en evidencia a una institución con un bajo estándar de calidad en materia de derechos del NA hospitalizado; no existen protocolos de atención, promoción y programas de formación del personal, así como de auditorías para los servicios prestados. Esta situación pudiera explicar para los padres, la percepción de no recibir la mejor asistencia médica para sus representados y de un hospital ineficiente que los obliga a la búsqueda de recursos propios para comprar medicamentos o realizar exámenes o estudios fuera de sus instalaciones. Así mismo se determinó la inexistencia de políticas hospitalarias contra la discriminación y acceso igualitario para grupos minoritarios y adolescentes, asentimiento informado, manejo del dolor y cuidados paliativos con una pobre o inexistente formación del personal en estas áreas y la percepción en los padres de trato no igualitario o preservación de la intimidad y la privacidad al momento de un examen clínico, la falta de información en el derecho de los NA hospitalizados a expresar sus opiniones; así como la no realización de consultas para el desarrollo y mejoras de su asistencia sanitaria. Así mismo, se evidenció una institución que no fue diseñada para dar seguridad y protección contra daños no intencionados; no mantiene una adecuada limpieza, no brinda alimentación acorde a la edad y patología y posee equipos y materiales que no cumplen con normas de seguridad; no establece protocolos y formación para el PS en la atención del NA víctima de cualquier tipo de abuso así como para la activación de los organismos del sistema de protección del NA, no contando con una unidad específica, ni registro, ni denuncia. Los padres tienen la percepción que el PS no trabajó en la defensa de los derechos de su hijo hospitalizado. Tanto el PS como los padres consideran que solo ellos son los garantes de los derechos de NA durante su hospitalización y que los NA no deberían activar el sistema de protección. Como actores, la institución hospitalaria, como representante del Estado, muestra ineficacia para garantizar los principios de igualdad, gratuidad, prevención, protección, accesibilidad, equidad, sustentabilidad, sostenibilidad, subsidiaridad y justicia que afecta el derecho a la salud individual y colectiva del NA y por otro lado, demuestra incapacidad en su papel vigilante de las actuaciones maleficientes hacia ellos. El PS y los padres exteriorizan una relación paternalista con los NA hospitalizados, sin el apego para algunos de sus derechos. Trapani (5), Suarez (13), Sileo (24) y Herranz (26) señalan la figura de la institución hospitalaria y su relación con el NA como un producto de sus procesos internos; la actuación del PS en acción colectiva, horizontal y simétrica; “no maleficente” y su constitución como una figura moral. Las normas objetivas señaladas en la CRBV y en LOPNNA definen el derecho a la salud, su rectoría y garantía, basada en principios de gratuidad, universalidad, integralidad, equidad, integración social y solidaridad para el logro de una salud de calidad para los NA y el deber del Estado con la corresponsabilidad de la familia y sociedad en su defensa y garantía con prioridad ab-

soluta e interés superior. Para el PS, la Ley del Ejercicio de la Medicina y Enfermería señalan el mantenimiento de una conducta basada en normas de probidad, justicia y dignidad con respeto a la vida, a sus pacientes y a la relación con ellos, en un ambiente de salubridad y seguridad sin riesgos para la salud y la vida.

Una institución hospitalaria que no se constituye como garante de la justicia y no exprese valores y principios acordes, reflejados en deberes consentidos por el personal y al mismo tiempo, no señale las rutas para que los NA actúen por sí mismos, muestra debilidad para defender y hacer cumplir los derechos y garantías de los NA hospitalizados y del artículo 86 de la LOPNNA.

El NA: percepción de sus derechos en el ambiente hospitalario

La percepción de los NA en el ambiente hospitalario se origina de las acciones y decisiones institucionales y de las personas (extrañas y familiares) sobre diversos aspectos de su cotidianidad. Esta percepción del entorno está condicionada a su madurez en el proceso cognitivo y moral. Para los NA encuestados el grado de satisfacción general con la institución fue negativo y marcado para los de mayor edad, lo que según Kohlberg (24) puede corresponder a la transición de una moralidad heterónoma con perspectiva egocéntrica de sus intereses hacia la consideración del bien como justo y producto de un intercambio igual, donde los demás también tienen intereses y se pueden crear conflictos. Así mismo, se evidencia una satisfacción general con el PS; pudieron ejercer derechos como el juego, educación, acompañamiento y recibieron información de sus padres y médicos en relación al motivo de su hospitalización y su enfermedad. Sin embargo, se presentaron dificultades para la comunicación de eventos negativos, la realización de procedimientos no deseados y una alimentación que no cubre las preferencias del NA hospitalizado. Estos hallazgos concuerdan con lo señalado por Trapani (5), Alarcón (14) y Cimmino (22) sobre la responsabilidad del PS y la institución en el logro de una relación positiva con el paciente infantil y su participación en su propio proceso, como componentes esenciales para unos cuidados más efectivos y para propiciar el respeto a la dignidad y el ejercicio pleno de los derechos de NA, acordes a su grado de madurez. Como actores, los NA muestran alegría cuando pueden expresar y realizar actividades cotidianas dentro de la institución hospitalaria, dolor en la enfermedad y en acciones que van en contra de su voluntad, muchas necesarias y poco comprendidas por ellos; al mismo tiempo se evidencia respeto por algunos de sus derechos y debilidad en el cumplimiento de otros. Las normas expresadas en la CDN y la Carta Europea de los Niños Hospitalizados señalan el rol integral en la defensa de los derechos especiales que tienen estos NA y que la CRBV asume como jerarquía constitucional y que se encuentran desarrollados en las disposiciones de derechos y garantías de la LOPNNA.

Un NA hospitalizado que manifiesta insatisfacción y el no

cumplimiento de algunos requerimientos que son considerados como sus derechos; refleja en todos los actores debilidad, incapacidad e ineficacia y una relación inadecuada en la defensa y cumplimiento de los derechos y garantías de los NA hospitalizados y del artículo 86 de la LOPNNA.

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Se concluye que existe desconocimiento del artículo 86 de la LOPNNA y otros relacionados con la atención del NA hospitalizado; en consecuencia no existen garantías para el cumplimiento sus derechos basados en el comportamiento de la institución hospitalaria, el PS y los padres quienes demuestran una limitación para las actuaciones basadas en el principio de beneficencia y una restricción para la garantía de conductas no maleficas, que incrementan el riesgo y vulnerabilidad del principio de justicia distributiva. Los NA hospitalizados muestran insatisfacción con sus requerimientos y con un entorno que no está basado en la confianza y la capacidad de escuchar toda opinión razonable que lo lleve a participar, de acuerdo a su grado de madurez, en la toma de decisiones relacionadas a su salud.

Se requiere desarrollar una estrategia comunicacional para el conocimiento de los deberes y derechos del NA hospitalizado; elaborar un Código de ética hospitalario, para la práctica institucional de una ética de virtudes dirigida al NA enfermo-persona sujeto de derecho y facilitar al PS, los recursos, medios y las mejores estrategias para su competencia profesional. Así mismo, formar un Comité de Bioética, para los casos clínicos o protocolos de investigación basada en los derechos y justicia aplicada a los NA. Constituir Consejos de protección intrahospitalario del niño, niña y adolescente que acerquen al Estado al NA hospitalizado y den a las instituciones, el componente legal que soporte al Código de ética hospitalario y a los miembros del Comité de Bioética en el análisis de casos que involucren a los NA y por último, según el principio de corresponsabilidad; promover la formación del PS en ética y derechos del NA hospitalizado y empoderarlos junto con sus padres en el ejercicio de los derechos, garantías y deberes de los NA basado en valores y contemplados en la LOPNNA.

REFERENCIAS

- Herrero N. Hospitalización infantil: el niño y su familia. Trabajo de Grado. España. Escuela Universitaria de Enfermería Casa Salud de Valdecilla; 2014, 32p.
- Lejarraga H. Los derechos del niño y el rol del pediatra. Arch Argent Pediatr 2005;103(4):344-347.
- UNICEF. Guía: Los derechos de niños, niñas y adolescentes en el área de salud. Monsanta Desarrollo Editorial. Uruguay 2012, 104p.
- Ley Orgánica para la Protección del Niño, Niña y Adolescente. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela, 6185 [extraordinaria]. Caracas 2015 (Jun. 8, 2015)
- Trapani C. Cumplimiento de los derechos del niño, niña y adolescentes hospitalizados. CMDPNNA Chacao 2011, 197p.
- Martínez C, Sánchez M. Bioética, pediatría y medicina basada en los valores. An Pediatr Continent 2011;9(6):397-402.
- Schatkoski A, Wegner W, Algeri S, Pedro E. Seguridad y protección para el niño hospitalizado: estudio de revisión. Rev Latinoam Enfermagem. Disponible en: www.eerp.usp.br/rlae. [citado 20 julio 2018].
- Serradas M. Los derechos de los niños hospitalizados: un compromiso ineludible. Arch Venez Puer Ped 2008;71(2):59-67.
- Gordillo D, Benavides W. Conocimientos y prácticas del personal de salud respecto a los derechos de los niños y niñas hospitalizados en una clínica de la ciudad de Bogotá. Trabajo de Grado. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá 2010; 144p.
- Garduño A, Olivares C, Cuéllar A. Decisiones de los padres que ponen en peligro a los niños. Una forma frecuente de abuso infantil que debe detenerse. Bol Med Hosp Infant Mex 2010; 67:238-247.
- Camargo F. ¿Conocen los usuarios sus deberes y derechos?: Una evaluación posterior a una intervención. Salud UIS 2011;43(1):11-19.
- Modernel D, Calcagno G, Devos E, Lorenzini A. A família revelando-se como um ser de direitos durante a internação hospitalar da criança. Rev Bras Enferm 2013;66(6):866-872.
- Suárez R, Armas A. Hospitales promotores de salud para la infancia y la adolescencia. Derechos del niño hospitalizado. Estudio en hospitales de Canarias. Can Pediatr 2012;36(1):17-23.
- Alarcón A. La comunicación en la relación de ayuda al niño enfermo. Rev Esp Comun Salud 2014;5(1): 64-75.
- Casas A, Loredo A. ¿Por qué debemos conocer los derechos de niñas, niños y adolescentes?. Acta Pediatr Mex 2014;35:437-439.
- Hernández A. Conocimientos sobre ética asistencial de los residentes de pediatría. An Pediatr 2014;80(2):106-113.
- Cimmino K, Mercer R, Schon A, Morlachetti A, Melamed I, Merecer M et al. Derechos de la niñez y los servicios de salud: Manual de formación de formadores para el equipo de la salud. Adaptación para Colombia. Grupo de Derechos de la Sociedad Colombiana de Pediatría. Bogotá 2011, 211p. Disponible en: <https://scp.com.co/wp-content/uploads/2014/08/Derechos-de-la-ninez-y-los-servicios-de-saludadaptacion-para-Colombia-2011.pdf>. [citado 20 julio 2018];
- Garduño J, Altamirano M. Bioética: pilar fundamental de la práctica médica pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex 2010;(67):185-187.
- Sileo E. Aportes de la bioética y de la ley orgánica para la protección de niños, niñas y adolescentes y la relación médico adolescente. Trabajo de Grado. Universidad Central de Venezuela. Caracas 2012; 21p.
- Restrepo M. La bioética y su responsabilidad con la infancia. P & B 2006;11(2):4-7.
- Herranz R. El hospital como organismo ético. Cuad Bioet 2008;19(77):423-432.

POLIMORFISMO A2756G DEL GEN *MTR* EN NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

María Fátima Garcés (1), Jhoana Raffoul (2), Jorge Chakkal (3),
Ana Cecilia Márquez (4), Xiomara Moreno (5), Clara Martínez (6),
Celsy Hernández (7), Karolina López (8).

Recibido: 16-11-2019
Aceptado: 19-12-2019

Resumen

Introducción: Los factores genéticos y ambientales juegan un papel en la patogénesis en el Trastorno del Espectro Autista (TEA). Genes involucrados en la vía de folato/homocisteína pueden ser un factor de riesgo para desarrollar TEA y uno de ellos podría ser la metionina sintasa (*MTR*). **Objetivo:** Evaluar la posible relación entre el polimorfismo A2756G del gen de la *MTR* y el TEA. **Metodología:** 72 niños y adolescentes con diagnóstico de TEA y 67 niños y adolescentes (control) sin diagnóstico de TEA. El polimorfismo se estudió mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa y polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (PCR-RFLP). La significación estadística se estimó mediante chi-cuadrado y tablas de contingencia de 2×2 , se calculó odds ratios (OR). **Resultados:** La frecuencia genotípica AA, AG y GG en niños TEA fue 61,1 %, 29,2 % y 9,7 %, respectivamente, mientras en controles fueron 86,6 %, 13,4 % y 0 %, respectivamente. La frecuencia alélica A y G en niños TEA fue de 0,76 y 0,24, respectivamente y en controles fueron 0,93 y 0,7, respectivamente ($p < 0,05$). El alelo G del gen *MTR* confirió un riesgo 4 veces mayor para desarrollar TEA en relación con el alelo A (95% CI = 1,79 – 9,04, $p < 0,05$). Los niños portadores del genotipo de riesgo GG presentaron 9 veces más riesgo de desarrollar TEA que los portadores del genotipo AA (IC 95% = 1,09 – 77,77, $p \neq 0,05$). **Conclusión:** El polimorfismo A2756G se asocia con un mayor riesgo de desarrollar TEA.

Palabras clave: Trastornos del espectro autista, TEA, *MTR*, polimorfismo.

MTR GENE A2756G POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

Summary

Introduction: Genetic and environmental factors play a role in the pathogenesis of Autism spectrum disorder (ASD). Several studies have revealed that genes involved in the folate-homocysteine pathway can be considered risk factors in children with ASD and one of them could be methionine synthase (*MTR*). **Objective:** To evaluate the possible relationship between the A2756G polymorphism of the *MTR* gene and the ASD. **Methodology:** 72 children and adolescents with a diagnosis of ASD and 67 children and adolescents (control) without a diagnosis of ASD. The polymorphism was studied by using the polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphisms (PCR-RFLP). The statistical significance was estimated using the chi-square test using 2×2 contingency tables, odds ratios (OR) were calculated. **Results:** The genotypic frequency of AA, AG and GG in autistic children were 61,1 %, 29,2 % and 9,7 %, respectively, while in controls were 86,6 %, 13,4 % and 0 %, respectively. The allelic frequency of A and G in autistic children were 0,73 and 0,24 respectively and in controls were 0,93 and 0,7 respectively ($p < 0,05$). The *MTR* G allele conferred a 4 fold increased risk to ASD relative to the A allele (95% CI = 1,79 – 9,04, $p < 0,05$). Children with the GG genotype had 9 times more risk of developing ASD than those with the AA genotype (IC 95% = 1,09 – 77,77, $p \neq 0,05$). **Conclusion:** The A2756G polymorphism is associated with an increased risk of developing ASD.

Key words: Autism spectrum disorders, ASD, *MTR*, polymorphism

INTRODUCCIÓN

El autismo, es considerado un desorden neurológico de amplio espectro, que abarca casos de diferentes niveles y asociados con factores genéticos y del medio ambiente, cuyas manifestaciones son variables; por lo que se definen como “Trastornos del Espectro Autista” (TEA), los cuales son definidos como una desarmonía generalizada en el desarrollo de las funciones cognitivas superiores e independientes del potencial inicial; está caracterizado por alteraciones en la interacción social, comunicación y un espectro restringido de intereses de los pacientes, por lo que estos niños se describen

1. Licenciada en Bioanálisis. Dra. en Ciencias mención Bioquímica. Profesor Titular Cátedra de Bioquímica “A” Escuela de Bioanálisis. Coordinador Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
2. Licenciada en Bioanálisis. Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
3. Licenciado en Bioanálisis. Profesor Instructor Cátedra de Inmunología e Investigador del Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
4. Médico Psiquiatra. Coordinador de la Unidad de Autismo Maternidad Concepción Palacios, Anexo “Negra Matea” Caracas-Venezuela.
5. Licenciada en Bioanálisis. MSc. Micología Clínica. Laboratorio Clínica La Floresta, Caracas, Venezuela.
6. Licenciada en Biología. Dra. en Ciencias Biológicas. Profesor Asistente Cátedra de Bioquímica, Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
7. Licenciada en Bioanálisis. MSc. en Aseguramiento de la Calidad. Profesor Agregado Cátedra de Bioquímica “B” e Investigador del Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
8. Médico Pediatra, Gastroenterólogo Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño”, IVSS. Caracas-Venezuela.

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

como retraídos, con formas inusuales de juego, apegados a la rutina, con comportamientos repetitivos y extraños (1).

La OMS estima que aproximadamente 1 de cada 160 niños padece TEA, representando ésta, una cifra media de la prevalencia de estos casos, ya que varían de acuerdo a los diferentes estudios que se han realizado, indicando además de que estas cifras se encuentran en incremento y este incremento en la detección de los trastornos puede deberse a las mejoras en las herramientas diagnósticas, en la ampliación de los criterios de diagnóstico y a una mayor concientización y despistaje de los mismos al momento del nacimiento de los niños (2).

La etiología del trastorno autista es notablemente heterogénea, por lo cual existe una gran variedad de factores que lo pueden provocar y que intervienen en él; siendo este trastorno de origen multifactorial, cuya relevancia de causas va a depender de la persona, de sus factores genéticos y ambientales, los cuales desempeñan un papel sumamente importante, en donde los factores ambientales influyen, perturbando el sistema del individuo a nivel molecular (2).

La metionina sintetasa (MS) es una enzima que se encarga de regular el metabolismo de la Homocisteína, la cual es importante y necesaria tanto para el metabolismo del tetrahidrofolato como para la síntesis de ADN y ARN. La metionina sintetasa, codificada por el gen *MTR*, la cual trabaja junto con la *MTRR* para regenerar y utilizar vitamina B12 en la vía bioquímica de la metilación, ayudando a convertir la homocisteína en metionina. Se localiza en el cromosoma 1, en la región 1q42.3-43; la cual cataliza la transferencia del grupo metilo desde el 5-metil tetrahidrofolato, a la homocisteína para formar metionina y, regenerar el ácido tetrahidrofólico para el nuevo transporte de grupos formilo, metilo y metileno, necesarios para la síntesis de purinas y pirimidinas (3).

Durante esta reacción el grupo metilo del metiltetrahidrofolato es transferido a la cobalamina (I), que se encuentra fuertemente ligada a la enzima, para formar la metilcobalamina que finalmente es transferido a la homocisteína. La cobalamina (I) después de participar un cierto número de veces en esta reacción se oxida a cobalamina (II) o a cobalamina (III). Su regeneración a cobalamina (I) requiere de un sistema reductor y de SAM. También se oxida en presencia de óxido nítrico a cobalamina (II), con formación de nitrógeno y de un radical hidroxilo o su equivalente capaz de modificar sitios de proteína próximos a la cobalamina. Este último inhibe irreversiblemente la enzima metionina Sintasa e induce la pérdida de este grupo prostético (cobalamina I) (4).

Las alteraciones nutricionales y/o genéticas que comprometen la formación de la metilcobalamina o del ácido metiltetrahidrofolato inducen deficiencia funcional de la metionina sintetasa y causan hiperhomocisteinemia intermedia (5).

El polimorfismo (rs1805087) A2756G del gen *MTR* influye en la actividad de su enzima codificadora, lo que conduce a niveles elevados de homocisteína circulante. Este polimorfismo es el más común, en donde ocurre una sustitución de A2756G, lo cual produce un cambio de Ácido Aspártico por

Glicina (D919G) (6). El ácido aspártico está localizado en la alfa hélice, entre la región de unión a Cobalamina y la región reguladora, región responsable de la unión de proteínas, por lo tanto, cualquier perturbación en la estructura terciaria de la proteína se ve reflejada en su función; debido a que produce variaciones proteicas termolábiles, disminuyendo la actividad de las enzimas (7).

Actualmente se conoce que defectos en la vía del folato-homocisteína así como perturbaciones en la metilación del ADN pueden desempeñar un papel importante en la fisiopatología de los TEA y que el polimorfismo A2756G del gen *MTR* puede ser considerado un factor de riesgo para este trastorno del neurodesarrollo (3,5). Es por ello, que el objetivo del presente estudio fue evaluar la posible relación entre el polimorfismo A2756G del gen de la enzima *MTR* y el Trastorno del Espectro Autista en niños que asisten al servicio de neuropediatría de la Unidad de Autismo “Negra Matea” de la Maternidad Concepción Palacios, Caracas, Distrito Capital, Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y nivel de la investigación

El presente trabajo es un estudio descriptivo-correlacional, transversal no experimental, realizado en un grupo de niños diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista para identificar el genotipo de riesgo del gen de la *MTR*.

Aspectos éticos

El estudio fue realizado en el Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela (U.C.V), en cooperación con la Unidad de Autismo del Edificio “Negra Matea” de la Maternidad Concepción Palacios.

El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para trabajos de investigación en humanos y la declaración de Helsinki ratificada por la 29ava Asamblea Médica Mundial, realizada en Tokio en 1995 (8). Adicionalmente, esta investigación contó con el aval del Comité de Bioética de la Maternidad Concepción Palacios, y con el consentimiento informado de los padres y/o representantes de los niños del estudio.

Población de estudio

La población estuvo constituida por 72 niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 3 a 17 años, atendidos entre mayo 2014 - 2018 en la Unidad de Autismo del Edificio “Negra Matea” de la Maternidad Concepción Palacios, y como grupo control de 67 niños aparentemente sanos sin Trastornos del Espectro Autista, en edades comprendidas entre los 3 y 13 años que asisten a la primaria del Colegio “La Patria de Bolívar”, ubicado en la Urbanización Santa Mónica, de Caracas.

Criterios de inclusión

Grupo pacientes: Niños y adolescentes atendidos en el

Servicio de Neuropediatría de la Unidad de Autismo de la Maternidad Concepción Palacios, diagnosticados según la evaluación clínica en niños con Trastorno del Espectro Autista y no estar recibiendo ningún tratamiento para el TEA (terapias conductuales y de comunicación, tratamientos nutricionales, farmacológicos, entre otros). Grupo control: niños evaluados clínicamente que no presentaron trastornos del neurodesarrollo, alguna enfermedad de base y/o disfuncionalidad del sistema inmunológico.

Clasificación de los niños según diagnóstico clínico

Cada niño fue evaluado en el Servicio de alto riesgo neurológico, Unidad de Autismo de la Maternidad Concepción Palacios. Se utilizaron los criterios del DSM V (9) y la escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo (ADOS) (10) para realizar el diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista.

En el manual DMS-V se describe: A. Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social; B. Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades; C. Los síntomas deben de estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo; D. Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual; E. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por retraso global del desarrollo (9).

A partir de las observaciones realizadas y de las notas tomadas durante la aplicación del ADOS-2, se asignan las puntuaciones o códigos. Estos se registran inmediatamente después de la sesión, de acuerdo con la aplicación en vivo. Posteriormente, en el momento de la corrección, los códigos se convierten en puntuaciones de algoritmo y se utilizan para completar el algoritmo diagnóstico que consiste en una selección de ítems que se suma y se compara con puntos de corte predeterminados. El resultado de este algoritmo puede utilizarse junto con otra información para formular un diagnóstico clínico (10).

Recolección y procesamiento de muestras sanguíneas

A cada niño se le extrajo con jeringa estéril 8 ml de sangre total que se colocó en un tubo con anticoagulante EDTA y un tubo sin anticoagulante. La muestra sin anticoagulante fue centrifugada en un lapso no mayor de 30 minutos a 3000 xg en una centrifuga refrigerada a 4 °C por 15 min y el suero congelado a -20 °C hasta su procesamiento. Las muestras con anticoagulante fueron conservadas en refrigerador a 4 °C hasta realizar la extracción del ADN.

Genotipificación

La extracción de ADN se realizó por el método de "Bunce" (11) modificado y almacenadas a -20 °C hasta la amplificación del ADN, la cual fue realizada por medio de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), en un termociclador (Lab Cycler de Senso Quest, Alemania). La amplificación del polimorfismo A2756G del gen MTR se realizó por la técnica descrita por Van der Put et al (12) que em-

plea los siguientes primers: Forward 5'-GGTGTGTTCCCAGCTGTTAGATG-3' y Reverse 5'-GACACTGAAGACCTCTGATTTGAAC-3' que abarcan una región de 265 pb. El volumen final de la PCR es de 25 µl, que contiene 0,4 µg de ADN genómico, 1,5 mmol/L de MgCl₂, 0,2 mmol/L de DNTPs, 0,4 µmol de cada primer, 5 µl Buffer 5x green (PROMEGA) y 1,25 U de Taq Polimerasa (PROMEGA). Las condiciones de la PCR constan de los siguientes pasos: desnaturalización a 94 °C por 5 minutos, seguido de 35 ciclos de desnaturalización de 94 °C por 45 segundos, alineamiento a 56 °C por 45 segundos, extensión a 72 °C por 45 segundos y una extensión final a 72 °C por 5 minutos. La calidad del producto de amplificación fue verificada mediante una electroforesis en gel de agarosa al 2 %, en la cual se agregaron 4 µl del producto de PCR con 2 µl de buffer de carga, en búfer TAE 1x y coloreado con bromuro de etidio, además de un ADN ladder de 100 pb como marcador molecular y un control negativo. El polimorfismo A2756G del gen MTR fue detectado a través de una RFLP (Polimorfismos en la Longitud de los Fragmentos de Restricción), utilizando la enzima de restricción Hae III. Las muestras digeridas fueron separadas por electroforesis en gel de poliacrilamida y visualizadas por tinción con nitrato de plata y visualizadas en un sistema de fotodocumentación digital, equipo Uvitec (Gel Documentation Uvitec Limited, USA). Para la interpretación de los geles, se tiene que se asigne el genotipo homocigoto AA al producto de PCR que no es digerido y se observa como una banda de 265 bp, mientras que el genotipo homocigoto GG es digerido y se observan dos fragmentos de 180 y 85 bp y el genotipo heterocigoto AG se observan 3 fragmentos de 265, 180 y 85 pb.

Análisis estadístico

Se calculó la frecuencia alélica (FA) y frecuencia genotípica (FG) del gen en estudio, la cual fue obtenida por conteo directo a partir de los fenotipos asignados a cada individuo. Se usó el paquete estadístico SPSS versión 9 y tablas de contingencia simple, evaluando la asociación entre las variables en estudio y los alelos de MTR por Chi² y odds ratio (OR). Para determinar las relaciones entre los alelos de la MTR estudiada y el trastorno se realizaron pruebas de ANOVA.

RESULTADOS

Características de la población estudiada

Para el estudio se contó con una población de 72 niños con TEA (48%) y con una población control (no presenta TEA) de 67 niños (52%). Se clasificó el grupo de niños en estudio según la edad y sexo. Según su edad fueron clasificados en preescolares (2-6 años), escolares (7-12 años) y adolescentes (mayores de 12 años) y según el sexo en Masculino y Femenino. Los datos estadísticos indican que un aproximado de 82,20% del grupo de pacientes que presentan TEA, pertenecen al sexo masculino, mientras que solo un 17,80% pertenecen al sexo femenino (tabla 1). Además,

TABLA 1. Clasificación de los grupos de estudio según edad y sexo

Grupo	Sexo	Grupo Etario			Total (%)
		Preescolar (%)	Escolar (%)	Adolescente (%)	
Paciente	Masculino	37 (61,66)	20 (33,33)	3 (4,84)	60 (82,20)
	Femenino	6 (46,15)	6 (53,85)	0	12 (17,80)
	Total	43 (58,90)	26 (36,99)	3 (4,11)	72 (100)
Control	Masculino	12 (17,91)	18 (26,87)	0	30 (44,78)
	Femenino	11 (16,42)	26 (38,81)	0	37 (55,22)
	Total	23 (34,330)	44 (65,670)	0	67 (100)

Preescolar: 2 – 6 años Escolar: 7 – 12 años Adolescente: > 12 años

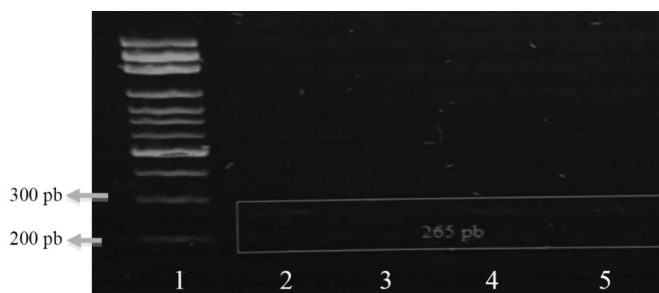


Figura 1. Visualización de los productos amplificados correspondientes a la variante A2756G del gen MTR, mediante electroforesis en gel de agarosa al (2%) en buffer TAE, coloreado con bromuro de etidio. El pozo número 1 corresponde al marcador molecular (MP) de 100 pb (LUCIGEN). Los carriles 2, 3, 4, 5 corresponden a los productos amplificados (265 pb).

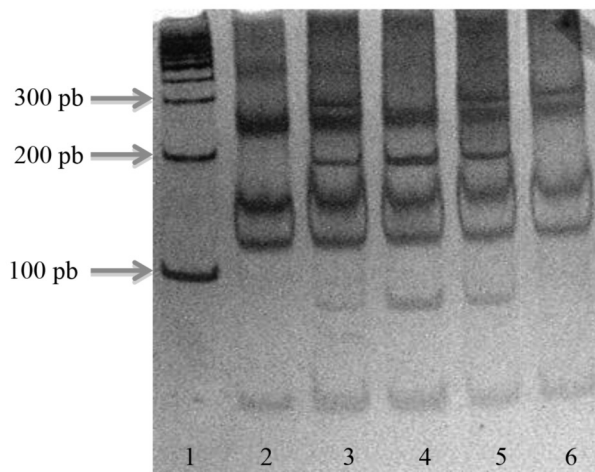


Figura 2. RFLP gel de poliacrilamida del gen MTR. Carril 1) marcado de peso molecular de 100pb de la casa comercial (LUCIGEN). Carril 2) Control Negativo. Carril 3 y 5) Pacientes portadores del Genotipo AG. Carril 4) Pacientes portadores del genotipo GG. Carril 6) Paciente portador del Genotipo AA.

se puede observar que un 58,90% de la población pertenecen al grupo de preescolares.

Según el diagnóstico clínico los niños con TEA fueron clasificados en leve (42,86%), moderado (51,43%) y severo (5,71%).

Tipificación de la variante A2756G del gen MTR

En la figura 1 se visualiza el producto de amplificación correspondiente a la variante A2756G del gen de la enzima

MTR, obtenido por el método de PCR, con una longitud de 265 pb, analizado en un gel de agarosa al 2% y teñido con bromuro de etidio; la migración electroforética se realizó a 100 mV por 40 minutos. Visualizado y fotografiado con cámara digital, en un equipo de Fotodocumentación Uvitec (Gel Documentation Uvitec Limited) marca BIORAD.

En la figura 2 se observan los fragmentos del producto de la digestión del gen de la MTR por la metodología de RFLP, con la enzima de restricción *HaeIII*. Se procedió a realizar la migración electroforética en un gel de poliacrilamida al 10% a 200V por 60 min, coloreado con nitrato de plata y visualizado y fotografiado con el equipo Uvitec (Gel Documentation Uvitec Limited) BIORAD.

Estimación del equilibrio de Hardy Weinberg (H-W) para el polimorfismo A2756G del gen de la MTR.

Se compararon las Frecuencias Genotípicas con la estimación del Equilibrio de Hardy Weinberg para el polimorfismo específico A2756G del gen *MTR*, ya que se desconoce la fase genética por ausencia de los datos familiares relacionados con cada muestra. Se confirmó que el grupo en estudio estaba en equilibrio H-W para la distribución genotípica del sitio polimórfico estudiado en el gen *MTR* con $X^2 = 2,037382$ y un $p = 0,153474$.

Distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo A2756G del gen de la MTR.

En la tabla 2 se refleja la frecuencia genotípica del polimorfismo A2756G de la enzima *MTR* en los niños con TEA y los controles. Se observó la presencia de los tres genotipos posibles, A/A, A/G y G/G. La mayor frecuencia se observó para el genotipo A/A (61,1%), seguido por el genotipo A/G (29,2%) y el genotipo GG (9,7%) con la menor frecuencia. En el grupo de los niños controles, se tiene como genotipo predominante el A/A (86,6%) y con menor porcentaje el A/G (13,4%), siendo que el genotipo G/G no se presentó en los pacientes controles.

En la tabla 3 se observa empleando el modelo Codominante, que los niños portadores del genotipo AG y el GG presentan cierta susceptibilidad para el desarrollo de TEA, ya que presentan un OR de 3,46 (IC: 1,40 – 8,54) y 9,23 (IC 1,09 – 77,77) respectivamente, obteniéndose una diferen-

TABLA 2. Frecuencias Genotípicas y Alélicas de Pacientes con TEA y Controles

	TEA	Controles	OR (95%)	p
Genotipo				
AA	44 (61,1%)	58 (86,6%)	1.00	< 0,05
AG	21 (29,2%)	9 (13,4%)	3,46 (1,40 – 8,54)	< 0,05
GG	7 (9,7%)	0	9,23 (1,09 – 77,77)	< 0,05
Alelo				
A	109 (76%)	125 (93%)	1.00	< 0,05
G	35 (24%)	9 (7%)	3,98 (1,79 – 9,04)	< 0,05

OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de Confianza

TABLA 3 Frecuencias genotípicas según el modelo dominante de los pacientes con TEA

	Casos	Controles	OR (95%)	p
Genotipo				
AA	44 (61,1%)	58 (86,6%)	1,00	> 0,05
AG + GG	28 (38,9%)	9 (13,4%)	4,10 (1,76 – 9,57)	< 0,05

cia significativa entre los genotipos de la enzima *MTR* entre pacientes con TEA y controles, en donde según la estadística los polimorfismos representan un factor de riesgo, tanto el AG como el GG, según la distribución de los genotipos en estudio ($p=0,0016$; $<0,05$).

Se observa por otro lado la distribución alélica y cuyos resultados coinciden y reafirman la teoría ya descrita, en donde se tiene que el alelo G, representa un mayor factor de riesgo para padecer TEA en los pacientes, con un OR de 3,98 y una significancia $<0,0001$.

De acuerdo al modelo Dominante de la distribución Genotípica de los pacientes con TEA y los controles expuestos en la Tabla 3, se obtiene que los portadores de al menos un alelo G (AG + GG) presentan un OR de 4,10, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,00004$) con respecto al grupo control, lo que quiere decir, que los pacientes portadores de estos genotipos presentan susceptibilidad de desarrollar TEA.

DISCUSIÓN

La etiología del autismo es compleja y muy heterogénea, en donde existe un amplio espectro de hipótesis sobre sus causas, siendo que la mayoría concluye que es un trastorno que se caracteriza por patrones atípicos de conectividad a nivel de neurodesarrollo. Se buscan principalmente factores genético-ambientales que podrían favorecer la vulnerabilidad y como los genes implicados en el trastorno pueden ser susceptibles, haciéndose gran énfasis en la posibilidad de que muchos efectos genéticos resulten de cambios epigenéticos, por ejemplo, daños a nivel de ADN fetal, proceso que puede verse inducido por elementos externos o ambientales como alguna respuesta inmune materna a procesos infecciosos *in*

útero, pudiendo causar daños significativamente grandes en el desarrollo neural temprano (13, 14).

Los resultados obtenidos arrojan que entre los pacientes diagnosticados con TEA pertenecían al sexo masculino un 82,20%, con lo que se puede establecer que en relación a cada paciente femenina, se tiene un aproximado de 6 pacientes masculinos, es decir, una razón de 6:1. Lo que se correlaciona con teorías de diferentes autores, las cuales indican un aumento en la prevalencia de trastornos neurológicos en pacientes masculinos, con lo que se refiere que la población femenina posee un modelo de protección genética.

Diferentes estudios realizados y publicados por la revista “American Journal of Human Genetics” concluyen luego del análisis de diferentes muestras de ADN y la secuenciación de un conjunto de aproximadamente 16 mil personas con trastornos del neurodesarrollo, que los

pacientes femeninos que padecen de TEA, requieren mutaciones genéticas mucho más grandes y fuertes que los hombres para reflejar la sintomatología común. Lo que hace conocer que el umbral de protección femenino contra mutaciones es mucho mayor (15).

Esta investigación se enfocó en el estudio del gen *MTR*, involucrado en la vía metabólica del folato, el cual, en conjunto con otro grupo de genes, influyen de manera importante en desarrollo de TEA en poblaciones susceptibles. Diferentes estudios, indican la asociación, principalmente del polimorfismo de la *MTR* y su influencia en el ciclo de la Homocisteína y el folato, lo que hace una relación directa con la susceptibilidad de ciertas poblaciones a presentar TEA o a padecer trastornos del neurodesarrollo y a pesar de que la acción directa de este polimorfismo aún no se encuentra muy clara, estos estudios sugieren que a través de su acción sobre la vía de los folatos, influyen en la metilación de ADN y alteran la expresión genética, reflejándose daños a diferentes niveles (16,17).

Los resultados del análisis del gen que codifican para la *MTR* entre los niños con TEA y los niños controles muestra una diferencia significativa en la distribución del polimorfismo, estableciendo una relación directa de su presencia con el desarrollo del TEA. Los niños portadores del genotipo de riesgo GG presentaron 9 veces más riesgo de desarrollar TEA que los portadores del genotipo AA (IC 95% = 1,09 – 77,77, $p < 0,05$), lo que sugiere que este polimorfismo está asociado a una baja actividad de la enzima MS y por lo tanto en el Trastorno del Espectro Autista.

Haghiri et al, observaron que el alelo G de la *MTR* confiere un aumento en el riesgo de desarrollar autismo con respecto al alelo A. Por lo que, los resultados expuestos por el autor, coinciden con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en

donde describimos que el alelo G es aquel que le confiere mayor significancia de riesgo al polimorfismo, y al presentar el genotipo AG o el GG se relacionan con un mayor riesgo de padecer TEA. Además de esto, se indica que defectos genéticos raros de la *MTR*, en los cuales se detecta baja actividad de la misma, dan como resultado hipometilaciones de ADN. Este aumento de la homocisteína, es debido a la baja actividad de la *MTR*, causado por una oxidación excesiva de la cobalamina, lo que se relaciona directamente con el estrés oxidativo, asociándose con enfermedades degenerativas y el envejecimiento. Este aumento del estrés oxidativo, ha sido diagnosticado en pacientes autistas, relacionándose de manera positiva estos datos con los obtenidos en nuestro estudio, en donde sí se asocia el polimorfismo de la *MTR* con el desarrollo de TEA en los niños (16).

Por otra parte, Zhang Zengyu y col. expone que el polimorfismo A2756G del gen de la *MTR* ejerce influencia en la actividad de su enzima metionina sintetasa, tendiendo a elevar los niveles de homocisteína a nivel plasmático, sin embargo, este autor indica que el polimorfismo no representa un factor de riesgo de susceptibilidad para los niños que presentan TEA ni se asocia con los grados de severidad que se presentan en cada uno de los casos de este estudio en la población del sur de China (17); caso contrario a nuestros resultados, los cuales exponen que si existe una diferencia significativa que indican que existe riesgo de padecer TEA cuando se presenta el polimorfismo.

Mohammad y col. evaluaron la utilidad clínica de los polimorfismos genéticos de la vía del folato en el diagnóstico del Trastorno del Espectro Autista, encontrando que el polimorfismo de los genes *MTHFR* y *MTRR* son un factor de riesgo para la presentación del autismo, sin embargo, descartan la asociación del polimorfismo A2756G del gen de la *MTR* con la presencia de autismo (18).

Garcés y col. reportaron que es importante estudiar las enzimas involucradas en la ruta del folato, debido a que polimorfismos en uno o varios de los genes que codifican estas enzimas pueden tener un efecto sumatorio para desarrollar TEA. Estos investigadores observaron que el polimorfismo C677T del gen de la *MTHFR* estaba asociado con la severidad del TEA (19).

CONCLUSIÓN

El genotipo GG del polimorfismo A2756G del gen de la *MTR* se asocia con un mayor riesgo de desarrollar Trastorno del Espectro Autista.

AGRADECIMIENTOS

El proyecto fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) Proyecto de Grupo N° 09-00-8202-2013, por el Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Innovación diciembre 2014, la

Coordinación de Investigación de la Facultad de Medicina y AIVEPET. Agradecimiento especial a: AIVEPET, a los padres o representantes de los niños incluidos en el estudio, a la Unidad de Autismo de la Maternidad Concepción Palacios “Negra Matea” y al Colegio La Patria de Bolívar.

REFERENCIAS

1. Baxter A, Brugha T, Erskine H, Scheurer R, Vos T, Scott J. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med* 2015;45:601–613. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S003329171400172X> [citado 18 feb 2019]
2. Organización Mundial de la Salud. Trastornos del Espectro Autista. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/es/> [citado 7 nov 2019].
3. Oviedo N, Manuel L, Chesnaye E, Guerra C. Aspectos genéticos y neuroendocrinos en el trastorno del espectro Autista. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2015;72(1):5-14 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhixm.2015.01.01> [citado 18 feb 2019]
4. Fenech M. Folate (vitamin B9) and Vitamin B12 and their Function in the Maintenance of Nuclear and Mitochondrial Genome Integrity. *Mutat Res* 2012;733(1-2):21-33. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.11.003> [citado 25 feb 2019]
5. Ami N, Bernstein M, Boucher F, Rieder M, Parker L. Folate and neural tube defects: The role of supplements and food fortification. *Paediatr Child Health*. 2016;21(3):145-154.
6. Yadav U, Kumar P, Yadav SK, Mishra OP, Rai V. Polymorphisms in folate metabolism genes as maternal risk factor for neural tube defects: an updated meta-analysis. *Metab Brain Dis* 2015;30(1):7-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9575-7> . [citado 22 feb 2019]
7. Sopo O, Zarante I. Desarrollo Embrionario y Frecuencia de los Defectos del Tubo Neural en el Embarazo. *Laboratorio Actual* 2014;45:20-31.
8. The World Medical Association Ethics Unit. Declaration of Helsinki. Disponible en: <http://www.wma.net/e/ethicsunit>. [citado 10 feb 2019].
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). 5th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association 2013.
10. Lord C, Rutter M, Di Lavore P, Risi S, Gotham K, Bishop S. ADOS-2. Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo - 2. Manual (Parte I): Módulos 1-4. TEA Ediciones. Madrid 2015, pp. 11-216.
11. Welsh KI, Bunce M. Molecular typing for the MHC with PCR-SSP. *Rev Immunogenet* 1999;1(2):157-176.
12. Van der Put NM, Van der Molen EF, Kluijtmans LA, Heil SG, Trijbels JM, Eskes TK et al. Sequence analysis of the coding region of human methionine synthase: relevance to hyperhomocysteinaemia in neural-tube defects and vascular disease. *QJM* 1997;90(8):511-517. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/qjmed/90.8.511> [citado 27 feb 2019]
13. Fernandez M, Fernandez A, Fernandez A. Trastorno del Espectro Autista. Puesta al día (I): introducción, epidemiología y etiología. *Acta Pediatr Esp* 2013;71:217-223
14. Zalaquett D, Schönstedt M, Angeli M, Herrera C, Moyano A. Fundamentos de la intervención temprana en niños con trastornos del espectro autista. *Rev Chil Pediatr* 2015;86(2):126-131. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.04.025>

- [citado 19 feb 2019]
15. Jacquemont S, Coe B, Hersch M, Duyzend M, Krumm N, Bergmann S, et al. A Higher Mutational Burden in Females Supports a “Female Protective Model” in Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet* 2014;94(3):415-425. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.02.001> [citado 21 feb 2019]
 16. Haghiri R, Mashayekhi F, Bidabadi E and Salehi Z. Analysis of Methionine Synthase (rs1805087) Gene Polymorphism in Autism Patients in Northern Iran. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2016;76(4):318-323. Disponible en: <https://doi.org/10.21307/ane-2017-030> [citado 14 feb 2019]
 17. Zhang Z, Yu L, Sufang Yu, Lui J. Association Study of Polymorphisms in Genes Relevant to Vitamin B12 and Folate Metabolism with Childhood Autism Spectrum Disorder in a Han Chinese Population. *Med Sci Monit* 2018;24:370-376. Disponible en: <https://doi.org/10.12659/MSM.905567> [citado 18 feb 2019]
 18. Shaik N, Sai P, Bharathi V, Krishna C, Hussain T, Alrokayan S, et al. Clinical Utility of Folate Pathway Genetic Polymorphisms in the Diagnosis of Autism Spectrum Disorders. *Psychiatr Genet* 2016;26(6):281-286. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/YPG.000000000000152> [citado 6 feb 2019]
 19. Garcés MF, Arrollo A, Chakkal J, Márquez AC, Martínez C, Núñez ML et al. Polimorfismo C677T del gen de la MTHR en niños con Trastorno del Espectro Autista. *Arch Venez Puer Ped* 2018;81(2):37-43. Disponible en: <http://www.svpediatrica.org/repositorio/publicaciones/2018/AVPP%2081-2.pdf> [citado 25 febrero 2019].

VITAMINA D Y PARATHORMONA EN GESTANTES EN ÚLTIMO TRIMESTRE Y EN SANGRE DEL CORDÓN UMBILICAL.

Mery A. Muñoz Persy (1), Eddy E Morales Bennet (2),
Diego Yeste Fernández (3), Nelson Orta Sibú (4)

Recibido: 13-10-2019
Aceptado: 20-12-2019

RESUMEN

Introducción: La Vitamina D (VD) es un micronutriente y prohormona involucrada en el metabolismo calcio/fósforo, crecimiento somático y diferenciación celular. Su déficit en el embarazo afecta al binomio madre-niño; esto ha sido reportado en varios países, pero es necesaria mayor documentación de acuerdo con circunstancias particulares.

Objetivos: Evaluar el comportamiento de la VD durante el tercer trimestre de gestación y en el cordón umbilical (CU), y establecer la relación con factores asociados y variables bioquímicas.

Métodos: Investigación descriptiva y correlacional. Durante el periodo octubre 2015 a septiembre 2016 se evaluaron 346 binomios madre-niño atendidos en el Hospital de Tomelloso, Ciudad Real, España. Datos: edad materna y gestacional, tipo de parto, ingesta de polivitamínicos, etnia, fenotipo cutáneo, ropa usada, antropometría, sexo y Apgar del neonato. Evaluación de variables bioquímicas maternas y en sangre de CU post-pinzamiento. Déficit de VD: valores < 20ng/ml. Se evaluó ingesta de calcio y VD materna y exposición solar. Se describe estadística descriptiva y no paramétrica y las correlaciones entre variables y comparación entre grupos.

Resultados: Gestantes: 72% déficit grave o moderado. CU: 61% de deficiencia, con tendencia a déficit grave en invierno. Significancia entre niveles de VD y tipo de ropa, rango mayor en mujeres que usan ropa que no cubre cabeza, cuello y manos. Gestantes Gitanas y Marroquíes presentaron valores menores. Hubo correlación entre VD materna con exposición solar, niveles de Parathormona y VD en CU.

Conclusiones: Se encontró deficiencia de VD materna y en CU, lo cual sugiere necesidad terapéutica desde la gestación temprana.

Palabras clave: Vitamina D, parathormona, gestación, binomio madre-niño.

VITAMIN D AND PARATHYROID HORMONE IN PREGNANT WOMEN DURING THE LAST TRIMESTER AND IN UMBILICAL CORD BLOOD

SUMMARY

Introduction: Vitamin D (VD), is a micronutrient and prohormone involved in calcium/phosphorus metabolism, somatic growth and cellular differentiation. Its deficit in pregnancy could affect the mother-child binomial; this has been reported in several countries, but additional documentation is necessary according to circumstances.

Objectives: To evaluate VD levels during the third trimester of gestation and in umbilical cord blood (UC), and also the relationship with associated factors and biochemical variables.

Methods: Descriptive and correlational investigation. During the period from October 2015 to September 2016, 346 mother-newborn binomials were evaluated at Hospital of Tomelloso, Ciudad Real, Spain. Data: maternal and gestational age, type of delivery, intake of polyvitamins, ethnicity, skin phenotype, used clothing, anthropometric measurement and sex of the newborn and Apgar. Maternal biochemical variables and post-clamping UC blood sample were evaluated. VD deficit: values < 20ng/ml. Calcium intake and maternal VD and solar exposition were evaluated. Descriptive and nonparametric statistic, correlations between variables and comparison between groups.

Results: Pregnant mothers: 72% had severe or moderate deficit. CU: 61% deficiency, with a tendency to severe deficit in winter. Significant correlation was obtained between VD levels and clothing type, higher values in women who wear clothes with no head, neck or hands coverage. Gypsy and Moroccans mothers had lower values. Correlation between maternal VD with sun exposure, parathormone levels and VD in UC was found.

Conclusions: Deficiency of maternal VD and in UC was detected, suggesting that therapeutic intervention is needed from early pregnancy to maintain the health of the binomial.

Keywords: Vitamin D, parathormone, gestation, binomial mother-child

INTRODUCCIÓN

La vitamina D (VD) es un micronutriente esencial relacionado con la homeostasis del calcio y fósforo y se considera también una prohormona involucrada en un complejo sistema endocrino que regula la homeostasis mineral, protege la inte-

gridad músculo esquelética y modula el crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos. El 80% es sintetizada en la piel por efectos de la radiación ultravioleta y el resto proviene de la dieta. Las principales fuentes de VD son: pescados grasos, aceite de hígado de bacalao, hígado de res y yema de huevo. Pero, el consumo de estos alimentos no cubre los requerimientos en la totalidad de la población, lo cual, unido a la limitada suplementación con VD ocasiona una deficiencia importante en diversas regiones geográficas (1,2).

En España se ha reportado aumento en las cifras de deficiencia de VD (3-5). El impacto del déficit también afecta la salud del binomio madre - recién nacido, por lo cual su estudio ha tomado especial interés en los últimos años (1,6,7). Los niveles adecuados de vitamina D son importantes para la

1. Médico Pediatra. Hospital "Santa Barbara". Puerto Llano. España
2. Médico Pediatra. Hospital "Juaneda". Muro. Palma de Mallorca. España
3. Médico Pediatra-Endocrinólogo. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España
4. Profesor Titular de Pediatría y Nefrología. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela. Profesor Visitante. Hospital General Universitario y Hospital de Gandía. Valencia. España.

Autor corresponsal: Dra. Mery A Muñoz Persy
Teléfono: +34 657651976 / Correo Electrónico: merymunoz@gmail.com

salud de la mujer embarazada y la de su producto. Los niveles de VD al nacer dependerán de los niveles maternos ya que es transferida al feto vía placentaria (8). La vida media de la 25(OH) VD es relativamente corta luego del nacimiento y el neonato puede tener niveles adecuados solo hasta la 8va semana, lo cual lo expone a mayor riesgo de déficit durante la época neonatal, pudiendo ello ocasionar hipocalcemia y raquitismo en este período (9-12)

Existe correlación positiva entre las concentraciones de 25 (OH) VD de la sangre materna y la del cordón umbilical; en éste, están entre 50 y 80% del valor materno, y en el recién nacido de 60 a 75% (13-15). En consecuencia, los recién nacidos de madres con deficiencia de VD podrían presentar también deficiencia al nacer. Posteriormente, en el niño alimentado con lactancia materna exclusiva, la fuente de VD depende de la exposición a la luz solar y de la ingesta de VD contenida en la leche humana (16,17). La leche de mujeres sanas contiene cantidades relativamente bajas de VD, considerándose insuficiente para prevenir la deficiencia en lactantes sin exposición adecuada a la luz solar, lo cual traería importantes implicaciones en la salud de la población; su deficiencia está asociada ulteriormente a múltiples patologías, tales como: enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo I y II, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, algunos tipos de cáncer y enfermedades neurológicas (18,19).

La exposición al sol permite la síntesis cutánea de VD, siendo la dosis de radiación UV efectiva 25% de la dosis mínima en 20% de la superficie corporal. La dosis de radiación necesaria para la producción mínima de VD en la piel depende también del fototipo cutáneo, cuanto más oscura es la piel mayor es la dosis solar necesaria, debido a que la melanina compite con los fotones activos para la producción de VD (20,21). Sin embargo, se ha descrito que, durante el embarazo, la síntesis a nivel cutáneo no parece ser suficiente para cubrir las necesidades de VD, lo cual podría tener ciertas implicaciones en la salud neonatal (22,23)

El objetivo del presente trabajo es: Evaluar el comportamiento de la VD sérica en mujeres durante el tercer trimestre de gestación y en sangre de cordón umbilical (CU), y su relación con factores asociados, en un grupo de embarazadas atendidas en el Hospital General de Tomelloso, Ciudad Real, España.

MATERIAL Y MÉTODO

Investigación descriptiva, correlacional con diseño transversal. La población estuvo conformada por 346 binomios madre-recién nacidos, atendidos en la institución entre octubre 2015 y septiembre 2016, previo consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Criterio de inclusión: Gestantes en el último trimestre del embarazo.

Se excluyeron las pacientes que presentaron trabajo de

parto antes de 35 semanas de gestación, y las que presentaron urgencia médica que pusiera en peligro la vida de la madre o la del feto.

Recolección de la información:

1. Evaluación epidemiológica:

Datos de la historia clínica: edad materna y gestacional, tipo de parto, ingesta de polivitamínicos, ganancia de peso durante el embarazo, hábitos tabáquicos, etnia, fenotipo cutáneo, estilo de ropa usada, características del líquido amniótico, antropometría y sexo del recién nacido y puntuación de APGAR. (24,25)

2. Evaluación bioquímica materna y del cordón umbilical:

Se determinaron las variables bioquímicas maternas en la toma de análisis rutinario del tercer trimestre (control prenatal), y en la sangre del CU en muestra recogida inmediatamente después del pinzamiento.

Las muestras fueron centrifugadas, almacenadas y congeladas a -18°C y protegidas de la luz, hasta el momento de análisis en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

Determinaciones: niveles de 25(OH) D (LIAISON® 25 OH Vitamin D Total Assay) y Parathormona (PTH) (LIAISON® N – TACT® PTH II Assay)

Valores de referencia por la técnica:

- PTH: rango de normalidad 15-65 pg/ml
- Niveles de 25 (OH) VD se definieron como: Déficit grave: inferiores a 10 ng/ml, Déficit moderado: 10 a 20 ng/ml, Insuficiencia: 21 a 29 ng/ml, Suficientes: >30ng/ml (12-14)

Adicionalmente se determinó: (mg/dl)

- Calcio: Rango normal 8,6-10,2, Fósforo: Rango normal 2,7-4,5, Magnesio: Rango normal 1,5-2,8

Las determinaciones se realizaron por fotometría, en autoanalizador COBAS 6000, módulo C501 (Roche). Método substrato 5-nitro-5' metil- BAPTA colorimétrico.

3. Evaluación de ingesta y suplementación de VD y calcio:

Se evaluó la ingesta diaria de calcio y VD a través de una encuesta previamente validada (26), realizada por abordaje directo a las madres y respuesta a la encuesta personalmente, en consulta externa en controles rutinarios, con asistencia del mismo personal de salud.

Para la ingesta de vitamina D se consideraron los siguientes valores: Baja (<80 UI/día), Normal (80-200 UI/día), Alta (>200 UI/día)

Para la ingesta de calcio: Baja (400 mg/día), Normal (400 y 1200 mg/día), Alta (>1200 mg/día)

4. Evaluación de la exposición solar:

Deficiente exposición niveles < 4, Media exposición niveles de 4 a 7 y Satisfactoria exposición >7 (27)

5. Evaluación de Fototipos cutáneos:

Para los fototipos cutáneos se utilizó la clasificación de Fitzpatrick: Niveles I al VI (27)

Análisis Estadístico:

La estadística fue descriptiva, correlacional y se realizó comparación entre grupos.

La descriptiva fue mediante distribución de frecuencias, promedios y desviación estándar. En algunas variables numéricas se realizaron transformaciones a variables categorías y ordinales.

Con la finalidad de determinar la normalidad de las variables numéricas se aplicó la prueba de Kolmogorov Smirnov, no pudiéndose comprobar un comportamiento normal para ninguna de ellas. Por ello, se aplicó estadística no paramétrica, específicamente para las asociaciones y correlaciones: t de Student, chi2, coeficiente de correlación de Spearman (rho), coeficiente de determinación (rho2).

La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba de U de Mann Whitney y la prueba de Kruskal Wallis. El programa estadístico utilizado fue SPSS.

RESULTADOS

En la Tabla 1, se describen las características de las 346 madres estudiadas; tres cuartas partes fueron múltiparas, la mayoría europeas y en segundo término latinoamericanas. 85% de las gestantes tenían tipo de piel III y IV. Casi 20% de las madres presentaron diabetes gestacional y 13,6% hipotiroidismo. El tipo de parto fue predominantemente eutócico, con líquido amniótico claro en 2/3 de los casos.

Características generales de los recién nacidos: Sexo masculino 53%, Femenino 47%, Peso promedio 3223 ± 493 grs, Talla $49,06 \pm 1,93$ cm y perímetro craneal $34,75 \pm 1,42$ cm. Hubo pérdida de bienestar fetal en 15% de los casos (APGAR seriado y a los 5 minutos).

Respecto a los valores de vitaminas y minerales en la gestante (Tabla 2), solo 0,6 % de las madres manifestaron tener ingesta baja de vitamina D, pero, solo 7,8% presentaron valores adecuados en sangre.

Los valores de PTH en las gestantes mostraron los siguientes resultados: X: $29,3 \pm 26,8$ (pg/ml), con un Rango de 3 a 223 y en sangre de CU X $29 \pm 35,4$, con Rango de -3 a 411. (t -043 p NS). La PTH se encontró baja en 5,5% de las gestantes y el resto tuvo valores entre normal y alto.

Respecto a la ingesta de calcio también se reportaron valores entre normal y alto, pero los niveles de calcio en sangre fueron bajos en 19 % de las gestantes y en relación con los niveles de magnesio y fósforo de las gestantes, se encontró deficiencia de magnesio en 5,8%. De éstas 26,6% manifestaron tomar polivitamínicos, y la encuesta constató que no cumplían con el requerimiento mínimo de VD.

Los niveles de VD en sangre del cordón umbilical de los niños mostraron cantidad suficiente en 16,5% y déficit entre moderado y grave en 61,3% de los casos. Estos valores y los de magnesio y fósforo se exponen en la Tabla 3. Solo 7,5% de los niños presentaron magnesio bajo.

Con el fin de conocer la relación entre los niveles de VD en la madre y la estación del año en que se presentó el parto, se aplicó la prueba de chi2 (Tabla 4). Se observa que las variables estaban relacionadas, hay tendencia a presentar déficit

grave de VD en invierno. No cumplieron con los requisitos para demostrar asociación con esta prueba los niveles de VD en la madre con tipo de ropa usada, fototipo y etnias.

Al comparar con la prueba U de Mann Whitney los valores de los niveles de VD en grupos, de acuerdo con el tipo de ropa usada, se encontró que tienen diferencias significativas ($p < 0,05$) y existe un promedio de valores de VD mayor en las madres que usan ropa común respecto a las que se cubren cabeza y cuello. Esta prueba no dio significativa al comparar los niveles de PTH y calcio en la madres de acuerdo al tipo de ropa usada utilizada.

Para comparar los niveles de VD en las diferentes etnias se seleccionaron las que presentaron frecuencia mayor a 5: europeas, latinoamericanas, gitanas y marroquíes. Al aplicar la prueba de Kruskal Wallis se encontró que existían diferencias significativas ($p < 0,05$) entre estas cuatro etnias y el promedio de los rangos fue: latinoamericana 187 europea 175, gitana 139, marroquí 128,73 (Tabla 5).

En la Tabla 6 se observan los valores de correlación (rho) entre los niveles de VD y algunas variables de interés. Resalta que son significativas ($p < 0,01$) las correlaciones entre: los niveles de VD en la madre y la exposición solar ($\rho = 0,174$), niveles de PTH ($\rho = -0,274$) y vitamina D del feto ($\rho = 0,391$).

DISCUSIÓN

La VD es una de las principales hormonas implicadas en el metabolismo óseo y en la homeostasis del calcio. La presencia de receptores de la vitamina D en una amplia variedad de células, sugiere que juega papel importante en diferentes procesos fisiológicos. Ejerce sus efectos a través de la unión a un receptor, que se encuentra no solo en los tejidos que definen sus acciones llamadas "clásicas", que incluyen el hueso, el aparato digestivo y el riñón, sino que también está ampliamente distribuido en el resto del organismo, donde se dispone de enzimas capaces de producir VD, convirtiéndose en tejidos diana que modulan sus denominadas acciones "no clásicas". Estas, se pueden agrupar en tres tipos: regulación de la secreción hormonal, regulación de la respuesta inmune y regulación de la diferenciación celular.

Estos aspectos, en general, han hecho que su déficit se pueda asociar al síndrome metabólico, diabetes tipo 2, enfermedades autoinmunes, y a nivel materno-fetal favorece la diabetes gestacional, riesgo de preeclampsia, así como raquitismo e hipocalcemia neonatal y retardo en el crecimiento intrauterino y reducción de la masa ósea en lactantes (28,29).

Aunque a nivel materno-fetal ha existido controversia sobre los niveles óptimos de VD, la mayoría de los expertos aceptan la definición de deficiencia como valores menores de 20 ng/ml (1,10). En este sentido, se observó en el grupo estudiado un alto porcentaje de deficiencia sérica grave o moderada, coincidiendo estos resultados con datos publicados en otros países, que han mostrado también alto porcentaje de ni-

veles subóptimos de VD en embarazadas y sus recién nacidos. De igual forma, en la primera década del año 2000 se determinó que aproximadamente 2 de cada 3 mujeres embarazadas en los Estados Unidos y Canadá presentaban estado deficiente e insuficiente de VD, (30,31). Igualmente se ha descrito en países europeos, países asiáticos (India, Irán) y en Turquía, (32-35).

En España, información publicada por el Proyecto INMA -Infancia y medio ambiente- (www.proyectoinma.org), reporta alta prevalencia de deficiencia de VD (62,7%) en un grupo de gestantes evaluadas en la cohorte de Asturias. Igualmente, en la población general española ha sido reportada alta prevalencia de insuficiencia o deficiencia de este nutriente; así, en un grupo de mujeres de escasos recursos de Barcelona, en edad fértil, se encontró 47,9% de insuficiencia y 37,2% con deficiencia (36). En Madrid, en población anciana se ha descrito una prevalencia de deficiencia de VD de 70% y en mujeres en período postmenopáusico del 35% (37); así mismo se encontró en una población joven de Madrid en quienes se detectó 25,6% de deficiencia de vitamina D y 56% con insuficiencia (3). En estudiantes de Medicina de Islas Canarias se reportó deficiencia de 32,6% e insuficiencia de 28,6% (4). Los resultados del presente estudio coinciden con estos resultados.

En el binomio madre-recién nacido se ha descrito una correlación positiva entre ambos valores plasmáticos de 25(OH) VD, indicando que las concentraciones en neonatos dependen directamente del estado de la VD materna, siendo de esta forma los valores en sangre de CU, aproximadamente 80% de los presentes en la sangre materna (6,7,16,38). En el presente trabajo se observó deficiencia de VD en sangre del CU y en sangre materna en más de la mitad de los casos, observándose cómo la variación del nivel de VD materna logró explicar la variación del nivel en el CU en algunos de ellos, con correlaciones significativas entre ambos valores. Al comparar estos datos con la información publicada en España, se observa prevalencia de déficit en sangre de cordón, en el presente trabajo, menor a la encontrada en un grupo de binomios evaluados en el año 2013 en el Hospital del Mar en Barcelona, en quienes el déficit se ubicó en 94% (6), e igual situación ocurrió cuando se comparó esta prevalencia con los datos publicados en el grupo de binomios evaluados por Manzano, quién reportó deficiencia del 83% de VD en sangre del CU (7).

Entre los factores maternos asociados al déficit de VD, se ha descrito: consumo inadecuado de calcio y/o VD, inadecuada o insuficiente exposición solar, el estilo cubierto al vestir, falta de adecuada suplementación nutricional y el fototipo cutáneo (6,9). En el presente trabajo, el consumo de VD y calcio en la dieta materna fue adecuado en casi la totalidad de la muestra y, aún así, se detectó déficit importante de VD, el cual fue mayor en época de invierno, lo cual sugiere que la síntesis cutánea de vitamina D es la principal fuente de este nutriente para el organismo. Respecto a la ingesta de calcio no hubo deficiencia, aunque alrededor de la quinta parte de la

muestra presentó valores bajos. Esto repercutió sobre los niveles de calcio del cordón, ya que en esta población se demostró que la variación de los niveles de calcio materno explicaron la variación de los niveles de calcio en el cordón umbilical.

Con relación a la exposición solar, en el presente trabajo se observó correlación entre los niveles de VD y dicha exposición. Se ha descrito que la principal fuente de vitamina D para la mayoría de los seres humanos es la exposición moderada al sol, siendo, por tanto, la escasa exposición solar la primera causa de deficiencia. Adicionalmente se ha descrito variación estacional de la VD, hecho que concuerda con los hallazgos del presente trabajo, en el cual se observó tendencia a presentar déficit grave de vitamina D en invierno. Igualmente, en la presente muestra, al comparar los valores de los niveles de VD de acuerdo con el tipo de ropa usada, se encontraron valores mayores en las gestantes que usan ropa común respecto a las que con frecuencia llevan cubiertos cabeza y cuello. La mayor cobertura disminuye la efectividad de la exposición solar e igualmente el mayor uso de cremas de protección solar, razón por la cual, como mínimo, para asegurar una exposición eficaz se debería estar al sol 10 a 15 minutos al día sin protección (1); sin embargo, información reciente describe que la síntesis a nivel cutáneo no parece suficiente para cubrir las necesidades de vitamina D durante el embarazo (23).

Con relación a la etnicidad, el presente trabajo muestra la heterogeneidad observada en el área donde fue tomada la muestra. Se encontraron diferencias significativas en relación con las concentraciones plasmáticas de VD entre las diversas etnias presentes; el grupo de gestantes gitanas y marroquíes evaluadas presentaron menores valores de Vitamina D con diferencias en relación con los valores encontrados en latinas y europeas.

Los resultados del presente estudio coinciden con los trabajos de Moreno en un grupo de gestantes evaluadas en 2017 en la comunidad de Murcia, donde el grupo de gestantes árabes presentó menores valores de VD con relación al grupo de gestantes caucásicas y suramericanas, describiéndose esto como el efecto que tiene el exceso de melanina en la protección solar y su repercusión sobre la producción de VD, debido a la limitada síntesis de este nutriente (39). Igualmente estos datos coinciden con los trabajos de Bodnar (40), en gestantes evaluadas en el noreste de los Estados Unidos, en donde el grupo de la etnia afroamericana presentó niveles promedios de VD mucho más bajos que las gestantes de origen caucásico, tanto en los meses de invierno como en el verano. Así mismo Pérez López (41) reportó menores niveles de VD en gestantes árabes que vivían en la costa española del Mediterráneo en relación a los reportados en las madres caucásicas de la zona.

Por tanto, pertenecer a etnias de piel más oscura, las cuales producen seis veces menos VD que la etnia blanca, es una de las características que influye negativamente en las con-

centraciones plasmáticas de VD, lo cual ha sido demostrado por el estudio multiétnico realizado por McAreeel cual muestra que la prevalencia de deficiencia de VD fue muy alta en las embarazadas en general, pero mucho más severa en las gestantes de piel más oscura (42). A la misma conclusión llegaron Bowyer y col (43), quienes observaron que la prevalencia de deficiencia de VD fue más elevada en gestantes con fototipo de piel más oscura, y muy alta entre aquellas que por razones culturales o religiosas cubrían cara y parte de su cuerpo con velo.

En los últimos años, con el avance de la tecnología y técnicas moleculares, se han realizado diversos estudios para evaluar el efecto de la raza negra y su influencia en diferentes comorbilidades; en este sentido, Reeves logró evaluar el riesgo de morbilidades tipo preeclampsia con los niveles bajos de VD en las minorías étnicas, encontrando de igual manera, cómo los niveles más bajos de esta Vitamina se encontraban en el grupo de gestantes afroamericanas, quienes tenían adicionalmente menor ingesta de este nutriente en la dieta (44).

Con relación a la suplementación de nutrientes, llama la atención que solo la cuarta parte de las madres reportó el uso de vitaminas y minerales durante la gestación, siendo estos insuficientes en cuanto al contenido de VD. Se ha descrito que la elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas y en sangre del CU, y en consecuencia de los recién nacidos, plantea la necesidad de iniciar suplementación de manera profiláctica (20,45,46); sin embargo esta indicación no está siendo efectuada, a pesar de que los estudios sobre la cinética de la VD sugieren que son necesarios suplementos de más de 1.000 UI/día para conseguir las concentraciones plasmáticas deseadas y que 4000 UI/día sería la cantidad efectiva para proporcionar niveles de suficiencia durante el embarazo sin riesgo de toxicidad, además de ser la alternativa para conseguir valores de vitamina D en leche materna sin necesidad de suplementar al recién nacido (23,47,48). Sería importante indagar más sobre el contenido exacto de los suplementos nutricionales utilizados y/o indicados, las dosis y formas de presentación, e incluso, si hubo la correspondiente indicación médica, así como posible incumplimiento por parte de la paciente.

Dentro de las acciones “no clásicas” referidas de la vitamina D, se ha descrito la capacidad para regular la secreción hormonal, en especial la inhibición de la síntesis y secreción de PTH; en relación a esto, en el presente estudio se encontró una correlación inversa entre ambos valores plasmáticos, coincidiendo esto con estudios realizados tanto en el binomio madre recién nacido (14), como a lo observado en la población general adulta en una muestra de 3,8 millones de resultados de laboratorio tomados en hombres y mujeres de diferentes regiones de los Estados Unidos, y a lo encontrado en un grupo de 9890 mujeres y 2723 hombres turcos evaluados entre 2009 y 2015 (49,50). Con relación a otras hormonas, esta descrito que la deficiencia de VD estimula la secreción de insulina y también disminuye la apoptosis de las células

beta mediada por citoquinas, aspectos que han sido referidos como asociación con diabetes gestacional (28), la cual estuvo presente en la actual muestra en un 19%, aunque, se necesitarían más estudios para clarificar estas repercusiones y asegurar dicha relación.

En conclusión:

1. Se encontró déficit de VD, tanto materna como en CU, y en consecuencia en sus neonatos, a pesar del supuestamente “adecuado” consumo reportado de esta vitamina.
2. Se demostró una correlación directa entre las concentraciones maternas de VD y las del cordón umbilical, así como una correlación inversa entre PTH y VD en sangre materna.
3. En cuanto a factores relacionados con los niveles de VD, se encontró asociación con inadecuada exposición solar, así como con el tipo de ropa usada, con un promedio de rango mayor de VD en las gestantes que usan ropa que no cubra cabeza y manos.
4. Con relación a la etnicidad, los resultados reflejan la heterogeneidad en el área donde fue tomada la muestra, encontrando diferencias en relación con las concentraciones plasmáticas de VD entre las diversas etnias, siendo el grupo de gestantes gitanas y marroquíes quienes presentaron menores valores de VD.

Se plantea la necesidad de realizar programas efectivos desde la gestación temprana a fin de prevenir problemas severos de salud pública en el binomio madre-recién nacido. Se recomienda promover estilos de vida saludable con actividad al aire libre y adecuada ingesta de VD, en especial en gestantes con factores de riesgo asociados. Adicionalmente, es importante valorar de forma individual los esquemas de suplementación.

REFERENCIAS

1. Rodríguez A, Riano I, Fernández A, Navarrete E, Espada M, Vioque J et al. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutr Hos*. 2015; 31(4): 1633-1640.
2. Martínez V, Monro J, Dalman J. Recomendaciones de ingesta de calcio y VD: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asoc Española de Ped. *Ann Pediatr* 2012; 77:57-58.
3. Calatayud M, Joda E, Sánchez R, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en población joven sana. *Endocrinol Nutr* 2009; 56:164-169.
4. González-Padilla E, Soria-López A, Gonzalez-Rodriguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba-Marco M et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinol Nutr* 2011; 58:267-273.
5. Ramírez D, de la Torre M, Llorente F, Pérez J, Gil M. Evaluación de la exposición solar, ingesta y actividad física en relación con el estado sérico de vitamina D en niños pre púberes españoles. *Nutr Hosp* 2012; 2:1993-1998.
6. Ortigoza S, García O, Mur A, Roser F, Carrascosa A, Yeste D. Concentraciones de 25-OH vitamina D y Parathormona en sangre de cordón umbilical. *Rev Esp Salud Pública* 2015; 89:75-83.

7. Manzano C, García O, Mur A, Roser F, Carrascosa A, Yeste D et al. Concentraciones plasmáticas de 25-OH vitamina D en sangre de cordón umbilical tras los meses de verano. *Rev Esp Salud Pública* 2017; 91:1-8.
8. De-Regil L, Palacios C, Lombardo L, Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane DB Systematic Reviews*. 2016. CD008873.
9. Thandrayen K, Pettifor J. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:61-79
10. Holick M, Binkley N, Bischoff H, Gordon C, Hanley D, Heaney R et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-1930.
11. Vio S, Moller K, Chen T, Mathieu J, Holick M, Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007; 46: 42-4.
12. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collell P, Kappy M. Drug and therapeutics committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: Review. *Pediatrics* 2008;122: 398-417.
13. Salle B, Delvin E, Lapillonne A, Bishop N, Glorieux T. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000; 17 :1317-1324.
14. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E. Low vitamin D status in the mother-newborn in Greece. *Calcif Tissue Int* 2005; 78 :337-342.
15. Karras S, Shah T, Petroczi A, Goulis D, Papadopoulou F. An observational study reveals that neonatal vitamin D is primarily determined by maternal contributions: implications of a new assay on the roles of Vit D forms. *J Nutr* 2013; 12: 77-89.
16. Masvidal R, Ortigoza S, García O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *Ann Pediatr*. 2012; 77: 279.
17. Cabezuelo G, Vidal A, Abeledo A, Frontera P. Niveles de 25-hidroxivitamina D en lactantes. Relación con la lactancia materna. *Ann Pediatr* 2007; 66:491-495.
18. Morales E, Romieu I, Gierra S, Ribagliato M, Viogue J, Tardon A et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower resp tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology* 2012; 23: 64-71.
19. Rosen C, Adams J, Demary M, Manson J. The nonskeletal effects of vitamin D. An endocrine society statement. *Endocr Rev* 2012; 33: 456-472.
20. Hobel C, Steer P. Vitamin D supplementation should be routine in pregnancy. *BJOG*. 2015; 122 (7): 1021.doi:10.1111/1471-0528.13304
21. Saraff V, Shaw N. Sunshine and vitamin D. *Arch Dis Chil* 2016; 101: 190-192.
22. Cuhaci C, Demirel F. Effects of seasonal variation and maternal clothing style on vitamin D level of mothers and their infants. *Turk J Pediatr* 2014; 56: 475-481.
23. Pratumvinit V, Wongkrajang P, Watagrana T, Nimmamnit A. Maternal VD status and its related factors in pregnant women in Thailand. *PLoS one* 2015; 10:1311-1326.
24. Hernández R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. Quinta edición. México: Mcgraw-Hill; 2010.
25. Padrón D. Epidemiología Básica. Primera edición. Venezuela: Dirección de Medios y Publicaciones de la Universidad de Carabobo; 2012.
26. Garabédian M, Mens S, Nguyen T, Ruiz J, Callens A, Uhrich J. Prevention de la carence en Vitamin D chez l'enfant et l'adolescent. Proposition et argumentaire pour l'usage de un abaque decisionnel. *Arch Pediatr* 1999; 6: 990-1000.
27. Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S et al. *Dermatology in general Medicine*. Fifth Edition. New York: Mc Graw Hill;1999.
28. Calle A, Torrejón M. Vitamina D y sus efectos "no clásicos". *Rev Esp Salud Pub* 2012; 86:454-459.
29. Winzenberg T, Jones G. Vitamin D deficiency: Who needs supplementation? *Rev Paul Pediatr* 2016; 34: 3-4.
30. Looker A, Pfeiffer C, Lacher D, Schleicher R, Piciano M. Serum 25-hydroxy D status of the US population:1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1519-1527.
31. Li W, Green T, Invis S, Whiting S, Shard A. Suboptimal vitamin D level in pregnant women despite supplement use. *Can J Public Health* 2011; 102: 308-312.
32. Van der Meer I, Karamali N, Voeke A, Lips P, Middelkoop J, Verhoeven I. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006;84:350-353.
33. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi P, Vhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1060-1064.
34. Magbooli Z, Hossein A, Shafaei A, Karimi F, Madani F, Larijani V. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 7:1-4
35. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Akman S, Albudak E, Yaprak I. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in springtime in Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26:53-60.
36. González M, Pérez A, Zavaleta E, Gudiña N, Pozo C, Moreno R et al. Deficiencia de vitamina D en mujeres de edad fértil. *Aten Prim* 2008; 40:393-299.
37. Aguado P. Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres postmenopáusicas de una consulta reumatológica en Madrid. Evaluación de dos pautas de prescripción de vitamina D. *Med Clin* 2000;114:326-330.
38. Wolfgang H. Complications of vitamin D deficiency from the fetus to the infant: one cause one prevention, but who's response? *Best Pract Res Clin Endocr Metab* 2015; 29: 385-398.
39. Moreno Fuentes A. Asociación de los niveles maternos de 25 hidroxivitamina D con la aparición de eventos adversos durante el embarazo, parto y en el neonato. Tesis Doctoral. Universidad Católica de Murcia. 2017. 217. pp.
40. Bodnar L, Simban H, Power R, Frank M, Roberts J. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007; 137 (2):447-52.
41. Pérez López F, Fernández A, Ferrado N, Gonzalez M, Dionis E, Fiol G. First trimester serum 25 hydroxyvitamin D status and factors related to lower level in gravid living in the Spanish Mediterranean coast. *Reprod Sci* 2011;18 (8):730-736.
42. McAree T, Jabobs P, Manickavasagar T, Sivalokanathan S. Vitamin D Deficiency in pregnancy, still a public health issue. *Matern Child Nutr* 2013; 9:23-30.
43. Bowyer L, Catlin C, Diamont T, Horner C, Davis G, Craig M. Vit D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol* 2009;70 (3):327-30.
44. Reeves I, Bamji Z, Rosario G, Lewis K, Young M, Washington K. Vitamin D deficiency in pregnant women of ethnic minority: a potential contribution to preeclampsia. *J Perinatol* 2014;34 (10):767-773.
45. Whitehouse A, Hold V, Serralha M, Holt P, Kusel M, Hart P. Maternal serum VD level during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics* 2012; 29: 485-93.
46. Harvey N, Holroyd C, Ntani G, Jevaido K, Cooper P, Moon R et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: A systematic

- review. *Health Techn Assess* 2014; 18:1-19.
47. Marshall L, Mehta R, Petrova A. Vitamin D in the maternal-fetal-neonatal interface: clinical implications and req for supplementation. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2013; 26: 633-8.
 48. Hollis B, Johnson D, Hulsey T, Eteling M, Wagner C. Vitamin D supplementation during pregnancy: double blind, clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 2341-57.
 49. Kroll M, Bi C, Garber C, Kaufman H, Caston-BA, Zhang K, Clarke N et al. Temporal relationship between Vit D status and parathyroid hormone in the United States. *PLoS ONE* 2015;10:1-13.
 50. Serdar M, Bater C, Kilercik M, Durer Z, Aksungai F, Seteger M et al. Analysis of changes in parathyroid hormone and 25(OH) Vitamin D levels with respect to age, gender Gender and Season: A Data Mining Study. *J Med Biochem.* 2017;36(1):73-83.

SÍNDROME DE STURGE-WEBER: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Angela Troncone (1), Victoria Gonzalez (2), Brayan Infante (2),
Valeria Lopez (2), Vanessa Villamizar (2)

Recibido: 29-5-2019
Aceptado: 6-11-2019

Resumen

El Síndrome de Sturge Weber (SSW) es una patología congénita caracterizada por manchas vasculares en cara, alteraciones neurológicas y signos oftalmológicos. Posee una incidencia de 1/50.000 a 1/123.000 a nivel mundial. Se presenta el caso de lactante femenina de 5 meses de edad, quien es llevada a consulta por presentar convulsiones tónico-clónicas con lateralización oculocefálica a la derecha de 16 minutos de duración con pérdida de la conciencia. Examen físico: regulares condiciones generales, taquicardia, afebril al tacto, mancha eritemato-violacea que compromete hemicuerpo derecho. Examen neurológico: somnolienta, responde parcialmente a estímulos externos. Resonancia magnética cerebral: atrofia cortical, dilatación ventricular y aumento de señal periventricular; líquido cefalorraquídeo: ningún hallazgo relevante. Evolución satisfactoria y egresa en buenas condiciones generales. Conclusión: Dado lo esporádico de este síndrome, se hace necesario tener presente su diagnóstico, especialmente cuando hay afectación de sistema nervioso central y/o glaucoma a fin de prevenir secuelas neurológicas y ceguera.

Palabras Clave: Síndrome de Sturge Weber, angiomas trigeminal, angiomas, mancha vascular, glaucoma congénito.

STURGE WEBER SYNDROME. CLINICAL CASE REPORT

Summary

Sturge Weber Syndrome (SWS) is a congenital pathology characterized by facial vascular spots, neurological alterations and ophthalmological signs. It has an incidence of 1 / 50,000 to 1 / 123,000 worldwide. We present the case of a 5-month-old female infant, who was referred for consultation due to tonic-clonic seizures with oculocephalic lateralization to the right of 16 minutes duration with loss of consciousness. Physical examination: Regular general conditions, tachycardia, afebrile to the touch, erythematous-violaceous stain that compromises right side of the body. Neurological examination: drowsy, partially response to external stimuli. Brain magnetic resonance: cortical atrophy, ventricular dilatation and increased periventricular signal; cerebrospinal fluid showed no relevant findings. The patient had a satisfactory hospitalization course and was discharged in good general conditions. Conclusion: Given the sporadic characteristic of this syndrome, it is necessary to consider it as a differential diagnosis, especially when there is involvement of the central nervous system or glaucoma in order to prevent neurological sequelae and blindness.

Key Words: Sturge Weber Syndrome, trigeminal angiomas, vascular stain, congenital glaucoma.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Sturge-Weber (SSW) es un trastorno congénito con afectación multisistémica, caracterizada por manchas vasculares de color rojo vinoso en cara, principalmente en el territorio del trigémino (1,2), afectación leptomeníngea ipsilateral comúnmente en lóbulo temporal y parietal (3), convulsiones, retardo mental y signos oftalmológicos como glaucoma y malformaciones vasculares coroideas (no siempre presentes). Afecta a 1 de cada 50.000/230.000 nacidos vivos (4), representa un desafío diagnóstico debido a las diversas formas clínicas de presentación. No tiene predominio por un sexo y no presenta carácter hereditario; pero se han

descrito casos familiares (4).

Existen síndromes denominados completos en los cuales hay afectación cutánea y del sistema nervioso e incompletos cuando solo uno de los dos se encuentra afectado. Se clasifica en: Tipo I: el angioma facial y de leptomeninges, con o sin glaucoma; Tipo II, angioma facial únicamente, sin afectación del SNC, con o sin glaucoma y tipo III, que consiste en angioma de leptomeninges solamente sin glaucoma (5).

La motivación para realizar la presentación de este caso se basa en lo esporádico de su aparición y en el amplio y variado espectro clínico con que se presenta, lo que plantea múltiples diagnósticos diferenciales.

PRESENTACIÓN DE CASO

Lactante menor femenina de 5 meses de edad con antecedentes de síndrome de Sturge Weber y epilepsia estructural en tratamiento con Levitiracetam (30 mg/Kg/día) y oxcarbazepina (30 mg/Kg/día), enfermedad actual inicia el 01/02/2017 con crisis tónico-clónicas focalizadas con latera-

- (1) Pediatra Infectólogo. Jefe de la Sección de Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas
(2) Estudiante de Medicina. Escuela de Medicina "Luis Razetti" UCV?

Autor corresponsal: Angela Antonietta Troncone Azócar.
Correo electrónico: angelatroncone@gmail.com /
Teléfonos: 0212-606.7322, 0414-163.5496

lización óculo-cefálica a la derecha, de 16 minutos de duración y pérdida de la consciencia, por lo cual acude a centro de la localidad, donde presenta nuevamente episodio de movimientos tónico-clónicos de aproximadamente 15 minutos de duración. Se indican diazepam intramuscular en dosis no precisadas. Se mantiene en observación y por persistencia de la sintomatología es referida al Hospital Universitario de Caracas, decidiéndose su hospitalización.

Antecedentes: producto de embarazo deseado, no controlado, sin complicaciones al momento del parto; egresa a los 6 días de nacida con diagnóstico de hemangioma gigante en hemicuerpo derecho. Refiere diagnóstico de epilepsia estructural a los 2 meses de edad, con crisis tónico-clónica focalizada con lateralización óculo-cefálica a la derecha de aproximadamente 15 minutos de duración con pérdida de la conciencia, egresando con los diagnósticos de Síndrome de Sturge Weber, hipotonía global y retardo de adquisición de destrezas. A los 5 meses de edad presenta crisis semanales entre 5 a 10 minutos de duración caracterizadas por inicio al despertar, postura tónico-clónica generalizada, seguida de movimientos clónicos de hemicuerpo derecho, sialorrea, desviación óculo cefálica a la derecha y parpadeo, con presencia de periodo postictal de somnolencia de 15 segundos, motivo por el cual consulta por la emergencia.

Examen físico: peso 7,2 Kg (percentil 75), talla 63 cm (percentil 50), circunferencia cefálica 44 cm, frecuencia cardíaca de 125 lpm, frecuencia respiratoria de 28 rpm, saturación de oxígeno 98% al aire ambiente; paciente en regulares condiciones generales, afebril, hidratada. Piel con turgencia y elasticidad conservada. Mancha eritemato-violacea que compromete hemicara y hemicuerpo derechos. Examen neurológico: somnolencia, respuesta a estímulos externos; se ingresa a emergencia, presentando 6 horas después 2 episodios de crisis tónico-clónicas con chupeteo de 5 minutos de duración, en periodo postictal. Evoluciona de somnolencia a estupor, respondía parcialmente a estímulos externos y no localizaba estímulos dolorosos. La interconsulta con neuropediatria evidencia hemiparesia de miembro superior izquierdo, por lo cual se solicita tomografía computarizada o Resonancia Nuclear Magnética (RNM) cerebral. Se realizan hematología y punción lumbar. Se planteó como diagnóstico de ingreso encefalitis de probable etiología viral, SSW, epilepsia estructural e hipotonía. El plan de trabajo incluía vigilar el deterioro del estado neurológico, crisis convulsivas, realización de curva térmica, estudios de imagen y de laboratorio. Tratamiento Aciclovir 60 mg/Kg/día, Levitiracetan 40 mg/Kg/día y Oxcarbamazepina 50 mg/Kg/día.

La RNM cerebral evidenció atrofia cortical, dilatación ventricular y aumento de señal periventricular; líquido cefalorraquídeo límpido después de ser centrifugado, Pandy trazas, células 11/mm³, polimorfonucleares 10%, mononucleares 90%, negativo para enterovirus, citomegalovirus, Epstein-Barr, varicela zoster y herpes simple. La hematología evidenció anemia microcítica hipocrómica (Hb 9,3 mg/dl, VCM

76,2 fl, HCM 24,3 pg, CHCM 31,8 g/dl), además de hiperglicemia 139 mg/dl. La biopsia de la lesión cutánea evidenció malformación capilar y la evaluación oftalmológica descartó la presencia de glaucoma. La paciente se mantuvo bajo tratamiento y observación hasta el 10/02/2017 cuando egresa en buenas condiciones generales, afebril, para cumplimiento de tratamiento y control neuropediátrico.

DISCUSIÓN

Las alteraciones cutáneas en el SSW representan el principal indicio diagnóstico (6). Consisten en una mancha vascular de color vino de Oporto, presente desde el nacimiento, siendo una malformación capilar de bajo flujo (7), tal como la presentada por la paciente, quien egresó a los 6 días de vida con el diagnóstico de hemangioma plano gigante (Figura 1). La distribución del nevus generalmente sigue los territorios sensoriales de las ramas del nervio trigémino y puede abarcar la hemicara completa, cuello, tronco y extremidades; sin embargo, la afectación de hemicuerpo completo, como es el caso de la paciente (Figura 2), es poco frecuente (8). Generalmente es unilateral, pero puede en un 14-30% de los casos presentar afectación bilateral. Las lesiones bilaterales pueden estar asociadas a compromiso intracraneal unilateral o bilateral y el 36% puede tener malformaciones vasculares en las extremidades o el tronco (9).



Figura 1. Se observa angioma cutáneo comprometiendo hemicara



Figura 2. Se observa la extensión del angioma cutáneo, comprometiendo hemicara y hemicuerpo derechos, a predominio de extremidades

Su ubicación anatómica se considera un factor de riesgo importante para presentar afectación neurológica y ocular. La literatura reporta que la afectación neuromeningea y ocular queda limitada a los casos en los que la extensión del angioma facial afecta a la primera rama del trigémino, específicamente la región frontal y/o el párpado superior (6, 10).

La sintomatología neurológica asociada al SSW se debe a la presencia de un angioma pial, unilateral en más de 70% de los casos y de ubicación predominantemente derecha. En el caso presentado las convulsiones tónico-clónicas focales y generalizadas constituyeron el motivo de consulta que orientó el diagnóstico a un posible SSW. Las crisis convulsivas están presentes en el 75-80% de los pacientes. Los tipos de crisis más frecuentemente observadas son crisis focales motoras simples o crisis tónico-clónicas generalizadas con grados variables de pérdida de consciencia. Es común observar crisis prolongadas y estatus epiléptico, refractariedad al tratamiento y mayor susceptibilidad a convulsiones febriles. El inicio de los episodios convulsivos se establece antes del año de vida en el 75% de los casos, con un pico máximo entre los 3 y 6 meses de vida (8,9). La paciente presentó la primera crisis epiléptica a los 2 meses de edad, por lo cual se decidió realizar exámenes complementarios para descartar afectación cerebral. El inicio antes de los 6 meses de vida de las crisis epilépticas se asocia a peor pronóstico y progresión más marcada de la atrofia cerebral que aquellos con inicio tardío (9,11).

El retraso en adquisición de destrezas se encuentra en aproximadamente 50-70% de los pacientes y se hace notorio posterior al inicio de las crisis epilépticas, como se evidenció en el caso presentado. Su intensidad está relacionada con comienzo precoz y refractariedad de las crisis, siendo más pronunciada en pacientes con lesión bilateral (8). Se ha descrito una incidencia del 83% de problemas de aprendizaje y del 58% de problemas psicomotores tempranos que requieren una educación especial. Son frecuentes los problemas emocionales y de la conducta (12,13). Se puede presentar hemiparesia o hemiplejía en el 30 al 40% de los casos, coincide con el comienzo de las crisis epilépticas. Pueden presentar episodios de hemiparesia sin crisis previas que agravan hemi-

paresia preexistente (11). Otras manifestaciones incluyen migraña, episodios similares a ictus isquémicos y hemianopsia, cuadrantopsia homónimas o ceguera cortical. Las manifestaciones neurológicas se correlacionan con la extensión del angioma leptomenígeo, con el grado de alteración de la sustancia blanca, y de atrofia cerebral (12, 14). Los angiomas coroides generan la aparición de glaucoma y constituye la complicación ocular más observada (30-40% de los casos). Se asocia a presencia de nevus en el párpado superior. Se presenta generalmente dentro del primer año de vida, se recomienda evaluación regular por oftalmología (15)

El principal reto diagnóstico del síndrome radica en la alta frecuencia de manchas vasculares, que se presentan en aproximadamente 1 de cada 300 nacidos vivos, sólo un 8% son atribuibles al SSW (14). Por ende, para la confirmación diagnóstica es necesario comprobar la lesión leptomenígea a través de métodos de neuroimagen, permiten evaluar la extensión del angioma, presencia y grado de atrofia cerebral, calcificaciones cerebrales, cambios isquémicos en sustancia gris y blanca, y evaluar otros signos como prominencia de plexos coroides, anomalías vasculares en el parénquima, entre otros (8)

El método diagnóstico de elección es la RNM cerebral con gadolinio, especialmente en aquellos casos con mínimas manifestaciones cutáneas. Se prefiere utilizar RNM en T2 y FLAIR donde el angioma leptomenígeo se evidencia como un área de captación de contraste. Otros hallazgos en RNM incluyeN grados variables de atrofia cerebral en el área subyacente al angioma, dilatación ventricular y calcificaciones a predominio parietooccipital (8). A la paciente que se presenta se le realizó RNM sin contraste posterior a los eventos convulsivos, donde se evidenció atrofia cortical y dilatación ventricular, lo cual, junto con la presencia del angioma cutáneo permitió orientar el diagnóstico a este síndrome.

Debido a que los estudios pueden no revelar anomalías en edades tempranas, si el lactante presenta síntomas neurológicos y un estudio previo normal, se debe repetir la RNM a los 2 años (Figura 3). El diagnóstico diferencial incluye: neurofibromatosis, ataxia telangiectasia, esclerosis tuberosa,

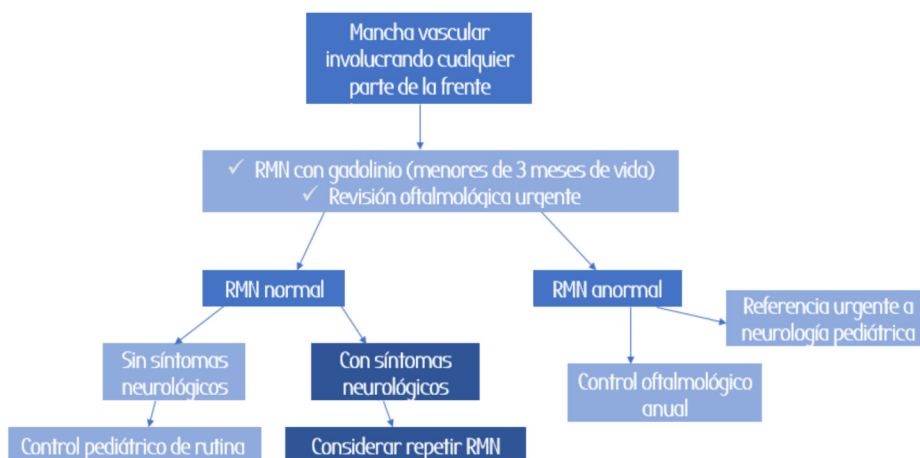


Figura 3. Algoritmo diagnóstico propuesto para el diagnóstico de SSW en lactantes con manchas vasculares que involucren la región frontal. Modificado y traducido de: Waelchli R, Aylett S, Robinson K, Chong W, Martinez A, Kinsler V. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. British Journal of Dermatology. 2014;171(4):865.

enfermedad de Von Hippel-Lindau, de Klippel-Trénaunay y neurocisticercosis (16-18).

La literatura sobre este síndrome es escasa, sin embargo es posible afirmar que las manifestaciones clínicas varían en cada caso, así como la severidad de las mismas. Para ello se toma como referencia los hallazgos de Rodofilea y colaboradores, quienes presentaron un caso de paciente de 4 años de edad con afectación dermatológica mínima, pues solo presentó mácula de 6 cm en región frontal, mientras que el resto de las manifestaciones neurológicas fueron similares a la del presente caso (19)

Se concluye que el diagnóstico del SSW representa un reto por la amplia variedad de causas de las manchas vasculares. La aparición de síntomas neurológicos y oculares aumentan las probabilidades del SSW. El método de estudio de elección es la RMN y si el paciente tiene alteraciones cutáneas mínimas se recomienda el gadolinio como contraste. La terapéutica se basa en métodos farmacológicos o quirúrgicos para disminuir la frecuencia de convulsiones. Se recomiendan evaluaciones oftalmológicas anuales, programas educativos para tratar el déficit cognitivo y de fisioterapia en caso de presentar hemiparesia.

REFERENCIAS

1. Parsa CF. Sturge Weber syndrome: A unifield pathophysiological mechanism. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10:47-54.
2. Smith Pearl M, Abdalla WM, Lin DD, Comi AM, Boltshauser E, Gailloud P, et al. Sturge-Weber syndrome with cerebellar involvement. *J Neuroradiol*. 2009; 36:57-60.
3. Hering S, Sarmiento FGR, Valle LE. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de los hemangiomas. *Rev Argent Dermatol* 2006;87(1):54-66.
4. Pascual Castroviejo I. Síndrome de Sturge Weber. En: Pascual Castroviejo I, editor. *Diagnóstico clínico-radiológico en neurología infantil*. Barcelona: Ed. Científico-Médica; 1971. p. 81-87.
5. Roach ES. Neurocutaneous syndromes. *Pediatr Clin N.Am* 1992;39(4):591-620.
6. Rios M, Barbot C, Pinto P, Salcío L, Santos M, Carrilho I et al. Síndrome de Sturge-Weber: variabilidad clínica y de neuroimagen. *Anales de Pediatría*. 2012;77(6):397-402.
7. Sierre, S., Teplisky, D., Lipsicha, J. Malformaciones vasculares: actualización en diagnóstico por imágenes y tratamiento. *Arch Argent Pediatría*. 2016;114(2):167-176.
8. Fernández, O., Gómez, A., Sardiñaz, N. Síndrome de Sturge-Weber. Revisión. *Revista Cubana de Pediatría*. 1999;71(3): 153-159.
9. Rodofile, C., Grees, S., Valle, L., Martino, G. Síndrome de Sturge-Weber. Presentación de un caso con manifestaciones dermatológicas mínimas. *Arch Argent Pediatría*. 2011;109(2): e42-e45.
10. Enjolras, O., Riche, M., Merland, J. Facial Port-Wine Stains and Sturge-Weber Syndrome. *Pediatrics*. 1985;76:48.
11. Stokes, AC et al. Síndrome de Sturge-Weber. Diagnóstico diferencial de la neurocisticercosis. *Rev Neuro*. 2000; 30 (1): 41-44.
12. Miranda, J. et al. Síndrome de Sturge-Weber: Experiencia en 14 casos. *Anales Españoles de Pediatría*. 1997;46(3): 138-142.
13. Pinto A, Sahin M, Pearl P. Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge Weber syndrome. *F1000Research*. 2016;5:370.
14. Waelchli R, Aylett S, Robinson K, Chong W, Martinez A, Kinsler V. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *Brit J Derm*. 2014; 171(4):861-867.
15. Lambiase A, Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M, Abdolrahimzadeh S. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Ophthalmol*. 2016:871.
16. Ruggieri M, Praticò A. Mosaic Neurocutaneous Disorders and Their Causes. *Semin Pediatr Neuro*. 2015;22(4):207-233.
17. Nowak C. The Phakomatoses: Dermatologic Clues to Neurologic Anomalies. *Semin Pediatr Neuro*. 2007; 14(3): 140-149.
18. Sudarsanam A, Ardern-Holmes S. Sturge-Weber syndrome: From the past to the present. *Eur J Paediatr Neuro*. 2014;18(3):257-266.
19. Rodofilea, C , Greesa, S , Vallea, L , Martino, G. Síndrome de Sturge-Weber. Presentación de un caso con manifestaciones dermatológicas mínimas. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(2):e42-e45

PAUTAS PARA EL MANEJO DEL NIÑO Y EL ADOLESCENTE CON HIPERCALCIURIA CAPÍTULO DE NEFROLOGÍA

Michelle López Luzardo (1), Belén Arteaga (2), José Gregorio Díaz (3)

RESUMEN

La hipercalcemia constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en nefrología pediátrica y una de las primeras causas de urolitiasis y hematuria en niños. La hipercalcemia idiopática es relativamente rara en niños, mientras que la secundaria a factores dietéticos es la más frecuente. Los métodos de recolección de orina para la determinación de calcio urinario son la recolección de 24 horas y la orina parcial, según se trate de niños continentales o no, respectivamente. Los valores considerados como normales para la calcemia en la población pediátrica venezolana son los siguientes: en orina de 24 horas: $< 4 \text{ mg/kg/día}$; en orina parcial: Relación calcio/creatinina (mg/mg): $< 0,6$ en menores de 6 meses, $< 0,4$ en niños de 6 a 12 meses, $< 0,3$ en niños de 12 a 24 meses, $< 0,14$ en mayores de 2 años en ayunas, $< 0,20$ en mayores de 2 años en estado post prandial. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: hematuria, disuria, polaquiuria, dolor abdominal, urgencia miccional, enuresis, incontinencia urinaria, infección urinaria, urolitiasis. Con menor frecuencia pueden presentarse retardo en el crecimiento y osteopenia. El tratamiento de primera línea es el dietético: aumento en la ingesta de líquidos, restricción de alimentos salados y azucarados, limitar la ingesta de proteínas a los requerimientos diarios recomendados y asegurar la ingesta suficiente de frutas y hortalizas. En los casos en que persista la hipercalcemia a pesar de las medidas dietéticas o en pacientes con síntomas urinarios, urolitiasis, osteopenia o fracturas óseas se podría indicar citrato de potasio y eventualmente hidroclorotiazida.

Palabras clave: Hipercalcemia, niños, urolitiasis, calcio urinario

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERCALCAEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. NEPHROLOGY CHAPTER OF THE VENEZUELAN SOCIETY OF PEDIATRICS

SUMMARY

Hypercalcaemia is one of the most common causes of consultation in pediatric nephrology and one of the first causes of hematuria and urinary calculi in children. Idiopathic hypercalcaemia is rare in childhood, while hypercalcaemia associated with dietary factors is the most common type. Twenty four hour or partial urine collections are the methods indicated for urinary calcium measurement in continent or non continent children, respectively. Normal values for urinary calcium in Venezuelan children are the following: In a 24 hour collection: $< 4 \text{ mg/kg/day}$; in a partial urine collection: $< 0,6$ for infants under 6 months, $< 0,4$ for infants between 6 and 12 months, $< 0,3$ for infants between 12 a 24 months, $< 0,14$ for children > 2 years in fasting state, $< 0,20$ for children > 2 years in non fasting state. Most frequent clinical manifestations are: hematuria, disuria, urinary frequency, abdominal pain, urinary urgency, nocturnal enuresis, urinary incontinency, urinary tract infection and urolithiasis. Failure to thrive and osteopenia are less frequent manifestations. Dietetic recommendations are the most important therapeutic measures, including high fluid intake, sodium and sugar restriction, limiting protein intake to the RDA and insisting in an adequate fruit and vegetable intake. Pharmacologic treatment with potassium citrate or hydrochlorothiazide may be necessary when hypercalcaemia persists in spite of the dietary recommendations or in children with urinary symptoms, urolithiasis, osteopenia or bone fractures.

Key words: Hypercalcaemia, children, urolithiasis, urinary calcium

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en nefrología pediátrica y es una de las primeras causas de urolitiasis y de hematuria en niños. A pesar de ello, aún no ha sido establecida una definición precisa para la hipercalcemia y, debido a la gran variabilidad de los valores

de calcio urinario considerados como normales, resulta complejo establecer cuáles son los valores de calcemia con potencial -significado patológico (1-5).

La controversia que aún se mantiene en cuanto a la hipercalcemia tiene relación, tanto con la naturaleza de los mecanismos etiopatogénicos que han sido invocados, como con los métodos diagnósticos y su manejo terapéutico.

En relación al diagnóstico, la controversia comienza por la definición de lo que se considera como un aumento de la excreción urinaria de calcio. La gran variabilidad de los valores reportados como normales se debe muy probablemente a la influencia sustancial que ejerce la dieta sobre dicha excreción. La gran mayoría de los estudios poblacionales publicados en referencia a valores normales de calcio urinario, tanto en cuanto a la excreción en 24 horas como a la relación calcio/creatinina urinaria han sido realizados sin tomar en cuenta

- (1) Pediatra Nefrólogo. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas, Venezuela. Servicio de Nefrología, Hospital de Niños (Ad Honorem). Caracas
- (2) Pediatra Nefrólogo. Jefe de Servicio. Hospital de Niños JM de los Ríos. Caracas.
- (3) Pediatra Nefrólogo. Hospital Manuel Núñez Tovar de Maturín, Servicio de Nefrología

Autor Corresponsal: Michelle López Luzardo
Correo electrónico: michellelopez27@gmail.com

los hábitos dietéticos, los cuales obviamente pueden variar sustancialmente dentro de cada región, de cada país, de cada ciudad e inclusive dentro de cada grupo familiar (6-16). Otros aspectos asociados, tales como los factores geográficos o culturales no han sido identificados completamente, aunque muy probablemente tengan relación con los hábitos dietéticos de cada región y de cada sociedad. La prevalencia de hipercalciuria idiopática está inversamente relacionada con la edad, siendo más frecuente en menores de 6 años (8).

Con el objeto de establecer un consenso entre los nefrólogos pediatras del país en cuanto al manejo del niño con hipercalciuria, el Capítulo de Nefrología de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría presenta sus Pautas para el manejo de la Hipercalciuria, las cuales constituyen una actualización de las que fueron establecidas y publicadas en 2007 (17).

DEFINICIÓN Y CONCEPTOS

Hipercalciuria es el aumento mantenido en la excreción urinaria de calcio.

Hipercalciuria idiopática: cuando no está asociada con hipercalcemia o con otras causas conocidas de hipercalciuria.

Hipercalciuria secundaria: es aquella en la cual se logra evidenciar una causa subyacente

Hipercalciuria absorptiva, renal y resorptiva: estos términos empleados para clasificar la hipercalciuria según su origen intestinal, renal o esquelético están hoy en desuso, particularmente en la población pediátrica, debido a que las pruebas utilizadas para su diferenciación no demostraron tener la especificidad requerida (18). Adicionalmente, hoy se acepta que la hipercalciuria es una anomalía metabólica caracterizada por un transporte alterado del calcio en el intestino, en el riñón y en el hueso

Valores normales de calcio urinario. Son muy variables en las distintas poblaciones, y sobre todo, según el tipo de alimentación. Los valores aceptados como normales en Venezuela, de acuerdo a los estudios poblacionales practicados y a la encuesta realizada entre los nefrólogos pediatras del país se describen en la sección de Diagnóstico

ETIOLOGÍA

Para el mantenimiento del equilibrio del calcio en el organismo, debe existir un equilibrio entre diversos mecanismos que dependen del intestino, del riñón y del hueso bajo la influencia de la hormona paratiroidea y del calcitriol.

Las alteraciones en la regulación del metabolismo del calcio en estos órganos y sistemas han sido propuestas como factores etiológicos de la hipercalciuria idiopática (HI). Sin embargo, aún no se conocen los mecanismos subyacentes a estas anomalías de forma definitiva, debido a que estos factores varían de forma importante de un individuo a otro (19-23).

La hipercalciuria puede ser secundaria o idiopática. Sin embargo, esta última se relaciona frecuentemente con interac-

ciones tanto genéticas como ambientales. Los genes específicos que se proponen como determinantes de la excreción urinaria de calcio incluyen: aquellos que afectan al sensor receptor de calcio, a los canales de calcio intestinales y renales, al receptor de vitamina D, al intercambiador intestinal de oxalato, a la resorción ósea y reabsorción renal, y a la excreción renal de calcio, oxalato y citrato (24,25)

Menos frecuentemente, se pueden evidenciar alteraciones monogénicas que pueden ocasionar hipercalciuria afectando a uno de los tres mecanismos fisiopatológicos descritos anteriormente y que condicionan riesgo de nefrolitiasis o nefrocalcinosis asociados a la enfermedad primaria.

Para hablar de hipercalciuria idiopática debe existir hipercalciuria aislada en ausencia de hipercalcemia, se deben descartar otras causas y no existir antecedentes familiares significativos de litiasis o nefrocalcinosis. En general tiene un carácter familiar pseudo-dominante que combina los factores genéticos y dietéticos.

Las principales causas de hipercalciuria secundaria son las siguientes (26-40):

Renales:

- Síndrome de Bartter
- Acidosis tubular renal distal
- Disfunción tubular generalizada (Síndrome de Fanconi)
- Mutaciones en el canal de cloro 5 (CLCN5)
- Riñón medular en esponja
- Pielonefritis aguda
- Reflujo vesicoureteral

Sistémicas

- Diabetes mellitus
- Hipo/hipertiroidismo
- Exceso de hormonas adrenocorticales
- Artritis reumatoide juvenil
- Sarcoidosis
- Neoplasias
- Obesidad

Nutricionales

- Hábitos dietéticos
 - o Exceso en la ingesta de sodio
 - o Disminución en la ingesta de potasio
 - o Exceso de ingesta proteica
 - o Exceso en la ingesta de azúcares
 - o Ingesta deficiente de líquidos
- Hiperalimentación parenteral
- Dieta cetogénica

Metabólicas

- Hipercalcemia
- Hipofosfatemia
- Hiperprostaglandinemia
- Hipomagnesemia
- Acidosis metabólica
- Inmovilización prolongada
- Expansión del espacio extracelular

Medicamentos

- Diuréticos: Furosemida, Tiazidas
- Inmunomoduladores: Tacrolimus, Ciclosporina
- Antibióticos y antifúngicos: Ceftazidima, Cotrimoxazol.
- Esteroides
- Topiramato
- Vitamina D

Tóxicas:

- Litio
- Plomo
- Cadmio

De todas las causas de hipercalciuria, la más frecuente es sin lugar a dudas, la relacionada con los hábitos dietéticos. Es por ello que se considera importante especificar los puntos más relevantes en cuanto a este tópico

Ingesta de sodio: Tanto en el niño como en el adulto se ha comprobado una relación directa entre la excreción urinaria de sodio y la de calcio, posiblemente por la disminución en la reabsorción tubular de calcio que ocasiona el aumento de la carga de sodio al túbulo renal.

Ingesta de potasio: Se ha demostrado que la excreción urinaria de calcio y de potasio, guardan una relación inversa. Un aumento en la ingesta de potasio disminuye la excreción urinaria de calcio, aparentemente mediante la estimulación de la reabsorción tubular de calcio. Adicionalmente, los alimentos ricos en potasio son en su mayoría de origen vegetal, por lo cual disminuyen la carga ácida y en consecuencia la excreción urinaria de calcio.

Ingesta de proteínas: El exceso de proteínas en la dieta ocasiona hipercalciuria por varios mecanismos: a) aumento de la filtración glomerular, b) aumento en la producción de Calcitriol secundario a un aumento de la masa renal, c) aumento de la carga ácida, la cual estimularía la acción amortiguadora del hueso para movilizar el calcio en intercambio por el exceso de hidrogeniones circulantes y d) estímulo de la actividad osteoclástica e inhibición de la actividad osteoblástica que ejerce la acidosis metabólica sobre el hueso.

Siendo conocido el hecho de que basta un pequeño excedente en la carga ácida neta aportada por los alimentos para producir acidosis metabólica subclínica, resultaría evidente que esta dieta acidogénica podría ser un factor etiológico mucho más frecuente e importante de lo que se considera actualmente. De hecho, la acidosis metabólica se asocia a la mayoría de los mecanismos fisiopatológicos reconocidos como causas de hipercalciuria mencionados anteriormente: aumento en la absorción intestinal de calcio secundaria al aumento de la producción de calcitriol, disminución en la reabsorción tubular de calcio y de fosfatos, aumento en la producción de citoquinas en el hueso y aumento en la producción de prostaglandinas.

En resumen, cualquier excedente en la ingesta de alimentos que produzca residuos ácidos (proteínas animales) o cualquier déficit en la ingesta de alimentos que produzca residuos

alcalinos (frutas y hortalizas), tendrá como resultado una carga neta ácida positiva que inducirá al hueso a ejercer su papel amortiguador con la consecuente salida del calcio al espacio extracelular y su ulterior eliminación en la orina.

Ingesta de azúcar: Estudios clínicos y experimentales han demostrado el efecto de varios tipos de azúcar, entre ellas la glucosa y la fructosa, en el aumento de la excreción urinaria de calcio, debido a una disminución en la reabsorción tubular de calcio y a una alteración del metabolismo de la vitamina D

CLINICA

En la mayoría de los casos, la hipercalciuria puede cursar en forma asintomática durante un tiempo variable. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son síntomas urinarios: hematuria (macroscópica o microscópica), polaquiuria, urgencia miccional, incontinencia urinaria, disuria, enuresis nocturna, orinas turbias, especialmente en la primera micción de la mañana debido a la presencia de cristales (41-48).

La infección urinaria también ha sido relacionada con la hipercalciuria, posiblemente por el efecto inflamatorio que ejerce el cristal de oxalato de calcio sobre el uroepitelio (49-53).

El dolor abdominal crónico y el cólico nefrítico, aunque se han asociado a la presencia de litiasis o microlitiasis renal, pueden presentarse también como consecuencia de la cristalluria persistente inducida por la hipercalciuria.

La urolitiasis constituye la forma clínica más común de la HI en el adulto, y, aunque en el niño es menos frecuente, cuando se presenta tiene en la hipercalciuria una de sus causas más frecuentes (54-58)

Recientemente, se ha evidenciado cierta relación entre hipercalciuria, talla baja y disminución de la densidad mineral ósea (59-62). Ello posiblemente esté relacionado con la acidosis metabólica que, aún en forma subclínica, se asocia a los factores dietéticos involucrados en la fisiopatogenia de la hipercalciuria

DIAGNÓSTICO

Anamnesis: Es necesario indagar en relación a:

- Antecedentes familiares de hipercalciuria, de litiasis renal, insuficiencia renal crónica
- Hábitos de alimentación: ingesta excesiva de sodio, azúcar o proteínas. Ingesta deficiente de líquidos, frutas y hortalizas.
- Fármacos: Esteroides, Topiramato, Vitamina D, Tacrolimus, Ciclosporina, Cotrimoxazol, Ceftazidima
- Tóxicos: Litio, Plomo, Cadmio

Clínica: Síntomas de la esfera nefro urológica: disuria, polaquiuria, dolor abdominal, urgencia miccional, enuresis nocturna, incontinencia urinaria diurna, hematuria, infección urinaria; retardo en el crecimiento; osteopenia

Estudios de Laboratorio

Aunque la mejor forma de medir el calcio urinario es

mediante la recolección de orina de 24 horas, esto no siempre es posible debido a la dificultad que implica esta recolección en niños no continentales. Por ello, en estas circunstancias se utiliza la relación entre el calcio y la creatinina en una muestra aislada de orina, ambos expresados en mg%

Determinación de calcio en orina de 24 horas:

- Valores normales: < 4 mg/kg/día
- Debe validarse la recolección adecuada de la orina mediante la determinación de la excreción urinaria de creatinina (10-15 mg/kg/día en niñas, 15-20 mg/kg/día en niños)
- La excreción urinaria de sodio en 24 horas debe ser menor de 3 mg/Kg en niños con ingesta adecuada de sal. Siempre que se solicite la determinación de calcio en orina, debe solicitarse también la de sodio, ya que una excreción aumentada de este catión podría explicar la presencia de hipercalciuria asociada a una ingesta excesiva de sal en los días previos a la recolección de orina

Relación calcio/creatinina en orina parcial. Es el método utilizado en niños quienes aún no controlan esfínteres, debido a que en ellos la recolección de orina de 24 horas resulta difícil.

- Valores normales: a continuación se especifican cifras obtenidas de la encuesta realizada a nefrólogos pediatras de diferentes regiones del país en relación a los valores límite que utilizan para definir hipercalciuria:
- En menores de 2 años:
 - ◆ < 0,6 en neonatos y niños menores de 6 meses
 - ◆ < 0,4 en niños de 6 a 12 meses
 - ◆ < 0,3 en niños de 12 a 24 meses
- En mayores de 2 años:
 - ◆ En ayunas: < 0,14
 - ◆ Sin condiciones de ayuno: < 0,20
- La relación sodio/potasio en la misma muestra de orina en la que se determinó la relación calcio/creatinina debe ser menor de 2,5 mEq/mEq en niños con ingesta adecuada de sodio.
- En niños desnutridos, la relación calcio/creatinina urinaria no es útil por la menor excreción urinaria de creatinina, derivada de la disminución de la masa muscular

Es importante señalar que no son suficientes valores aislados de calcio en orina de 24 horas o de relación calcio/creatinina urinaria, ya que estos pueden variar considerablemente dependiendo de la dieta del individuo durante los días previos.

Otros estudios de función renal:

- creatinina sérica
- equilibrio ácido-base
- electrolitos séricos (Na, K, Cl, Ca, P)
- reabsorción tubular de fosfatos
- excreción urinaria de ácido úrico
- pruebas de acidificación urinaria
- prueba de concentración urinaria

Estos estudios se realizarán en pacientes con clínica de talla baja, infecciones urinarias recurrentes, urolitiasis o en quienes persista la hipercalciuria a pesar de las medidas terapéuticas indicadas.

Estudios de imágenes

- Ultrasonido renal para descartar la presencia de litiasis renal ó de vías urinarias
- Uretrocistografía miccional en el caso de que exista infección urinaria (pielonefritis) comprobada.
- Tomografía helicoidal en caso de que exista una sospecha de urolitiasis que no se logre evidenciar con el ultrasonido

TRATAMIENTO

La aproximación al manejo del niño con hipercalciuria se esquematiza en la Figura 1

En casos de hipercalciuria asintomática se recomienda educar a los padres en relación a lograr una alimentación balanceada para el niño y para toda la familia a fin de evitar los factores de riesgo para el aumento de la excreción urinaria de calcio (63).

Recomendaciones dietéticas

- Aumentar la ingesta de líquidos:
 - 150% de los requerimientos diarios. 2-3 litros/día/1,73 m² o 30 ml/kg/día, para conseguir diuresis superior a 1,5 cc/kg/ hora
 - Preferiblemente agua
 - NO gaseosas por su contenido de ácido fosfórico
 - NO “bebidas deportivas” por su elevado contenido de sodio (450 mg Na/l)
- Mantener la ingesta de sodio por debajo de 3 mEq/kg/día (70 mg/kg/día) (64):
 - Evitar el salero en la mesa

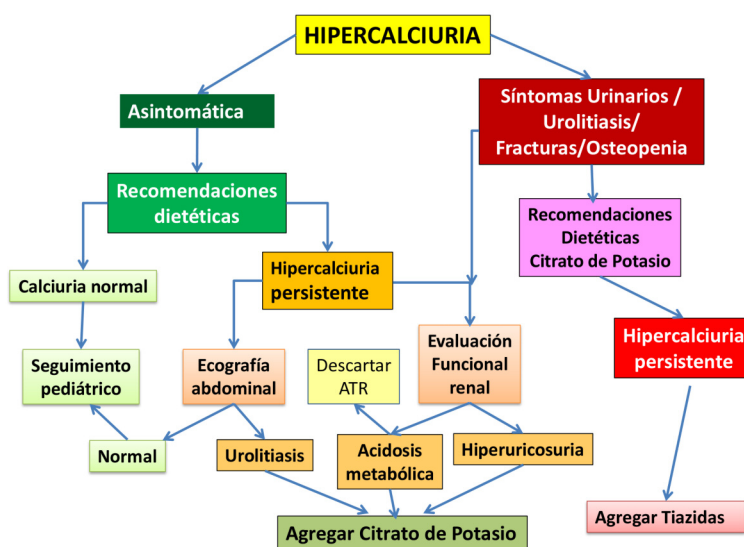


Figura 1. Algoritmo para el manejo del niño con Hipercalciuria

Tabla 1. Contenido de sodio de algunos alimentos

Producto	Contenido de sodio
Chucherías saladas ("chips")	200-300 mg/30 g
Embutidos	300-500 mg/90 g
Quesos salados	300-500 mg/30 g
Quesos fundidos	600 mg/30 g
Salsas envasadas	Ketchup (200 mg/15 cc)
Enlatados (atún en aceite)	300 mg/90 g
Comida rápida	
Hamburguesas	700-1000 mg
Salchichas	700 mg
Pizza (slice)	600-1000 mg

(65) Gomez Tavera N, Marco Papaterra E, Chavez perez JF. Tabla de Composición de Alimentos para uso práctico. Instituto Nacional de Nutrición. Serie Cuadernos Azules. Publicación 54. Caracas. Venezuela. 2001

Tabla 2: Requerimientos de calcio por grupos de edad

Grupos de edad	Requerimientos de calcio (mg/día)
< 1 año	210-600
1-3 años	350-800
4-8 años	450-800
9-18 años	800-1300

1. (66) Palacios C. Lo nuevo en los requerimientos de calcio, propuesta para Venezuela. An Venez Nutr 2007;20 (2): 99-107

Tabla 3. Requerimientos de proteínas por grupos de edad

Grupos de edad	Requerimientos de proteínas (g/kg/día)
0-3 meses	1,6
3-9 meses	1,3
9-12 meses	1,1
1-10 años	0,9-1,1
11-19 años	0,8-0,9

(67) Guerra M, Hernández MN, López M, Alfaro MJ. Valores de referencia de proteínas para la población venezolana. ALAN 2013;63(4):278-292

Tabla 4. Contenido de azúcar de bebidas y compotas procesadas

Tipo de alimento	Contenido de azúcar
Refrescos	30 g/300 ml
Malta	10 g/300 ml
Té en polvo empacado	25 g/300 ml
Bebidas deportivas	20 g/300 ml
Jugos procesados	24 g/300 ml
Compotas procesadas	15 g/ 113 ml

(65) Gomez Tavera N, Marco Papaterra E, Chavez Perez JF. Tabla de Composición de Alimentos para uso práctico. Instituto Nacional de Nutrición. Serie Cuadernos Azules. Publicación 54. Caracas. Venezuela. 2001

- Evitar la ingesta de alimentos con alto contenido de sodio (Tabla 1) (65)
 - o Chucherías saladas
 - o Embutidos
 - o Quesos salados
 - o Salsas envasadas
 - o Productos enlatados y procesados
 - o Comida rápida"o fast food

c) Aumentar la ingesta de potasio:

- Frutas
- Hortalizas (vegetales, verduras)

Todas las frutas y las hortalizas tienen un alto contenido de potasio. Las frutas cítricas son especialmente ricas en citrato que es un inhibidor importante de la cristalización de oxalato de calcio. Se recomienda la ingesta de 5 raciones diarias al menos (3 de frutas y 2 de hortalizas). Una dieta apropiada en cuanto a ingesta de sodio y de potasio se asocia con una excreción urinaria de sodio menor de 3 mEq/kg/día y de potasio mayor de 3 mEq/kg/día.

d) Asegurar los requerimientos diarios de calcio según los diferentes grupos de edad (Tabla 2). (66). Nunca indicar dietas deficitarias en calcio, ya que podrían disminuir la Densidad Mineral Ósea y aumentar la absorción intestinal de oxalatos con el consecuente aumento de su excreción urinaria. Esto produciría mayor saturación de la orina, lo cual constituye un riesgo importante de urolitiasis

e) Evitar la ingesta excesiva de proteínas: no sobrepasar los requerimientos diarios para cada grupo de edad (Tabla 3) (67)

f) Evitar alimentos con alto contenido de azúcar, tales como jugos y compotas procesados, refrescos, malta y otras bebidas azucaradas. (Tabla 4) (65)

Medidas específicas

En pacientes con hipercalciuria persistente a pesar de las medidas dietéticas y en aquellos con síntomas urinarios, litiasis, osteopenia o fracturas óseas se recomienda la terapia farmacológica (68-70):

Citrato de Potasio:

- Dosis: 0,75-1 mEq/Kg/día en 2-3 dosis (en ausencia de acidosis metabólica). Cuando se presente acidosis metabólica concomitante, la dosis de citrato de potasio será la calculada según el exceso de base
- Vigilar efectos sobre el tracto digestivo

Es frecuente observar que en la medida en que se logra una dieta con un balance ácido base adecuado, es posible reducir progresivamente la dosis de citrato de potasio hasta suspender definitivamente. Claro está, siempre que se mantenga la dieta, ya que es obvio que la hipercalciuria recurrirá si se abandonan las recomendaciones dietéticas mencionadas anteriormente.

Puede ocurrir que el paciente no logre cumplir con la dieta recomendada, lo cual es bastante frecuente debido a que muchas veces se requieren cambios importantes en los hábitos y rutinas, no sólo del niño sino también de la familia. En estos casos sugerimos la indicación transitoria del citrato de potasio

mientras se logra la adaptación al régimen alimentario recomendado. Esta sal alcalinizante tiene un efecto beneficioso doble, ya que por una parte disminuye la excreción urinaria de calcio y por otra aumenta la solubilidad de las sales de calcio en la orina (68).

En caso de que el tratamiento se prolongue por más de 2 meses, debe vigilarse la pérdida urinaria de potasio y de magnesio.

Hidroclorotiazida.

Se utiliza en aquellos casos ocasionales en los que persiste la hipercalciuria a pesar de las recomendaciones dietéticas o cuando el citrato de potasio produzca intolerancia digestiva. Su mecanismo de acción es el de aumentar reabsorción de calcio en la primera porción del túbulo distal y, adicionalmente, de reducir la excreción urinaria de oxalatos y aumentar la excreción de ciertos inhibidores de la cristalización de las sales de calcio (pirofosfato, magnesio, zinc). Sin embargo, puede producir efectos negativos tales como disminución en la excreción urinaria de citrato, hipokalemia, hipomagnesemia, hiperlipidemia e hiperglicemia.

Es importante resaltar que la reabsorción de calcio en el túbulo proximal obedece a su transporte trans celular favorecido por la reabsorción de sodio y agua. Por ello, el efecto hipocalciúrico inducido por las tiazidas requiere de la restricción de sodio en la dieta, a fin de favorecer la reabsorción proximal de sodio. La dosis es de 1-2 mg/kg/día en 2-3 dosis. En caso de que el tratamiento se prolongue por más de 2 meses, debe vigilarse la pérdida urinaria de potasio y de magnesio

Bifosfonatos

Estudios en pacientes adultos han reportado efectos beneficiosos sobre la densidad mineral ósea y la recurrencia de urolitiasis, aunque no se ha observado un efecto sobre la disminución de la calciuria más allá del obtenido con tiazidas (71-73). En niños son muy escasos los estudios reportados y el número de pacientes estudiados ha sido insuficiente para derivar conclusiones relevantes (74). Actualmente no hay evidencias para recomendar el uso de bifosfonatos en el tratamiento de la hipercalciuria en niños.

REFERENCIAS

- García-Nieto V, García Pérez J, Rodrigo Jiménez M. Hipercalciuria idiopática. En: García Nieto V, Santos F (editores) Nefrología Pediátrica. Aula Médica. Madrid 2000, pp. 900-908
- López Luzardo M. Hipercalciuria idiopática. En: García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B, eds. Nefrología Pediátrica, 2ª ed. Madrid: Aula Médica, 2006: 939-947
- Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions?. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(4):503-506
- García Nieto V, Luis Yanes M, Tejera Carreño P, Perez Suarez G, Moraleda Mesa T. La hipercalciuria idiopática revisada. ¿Anomalía metabólica o enfermedad?. *Nefrologia.* 2019;39:592-602
- García-Nieto V, Monge-Zamorano M. Idiopathic hypercalciuria, disease or mild metabolic disturbance? *Pediatric Nephrology* 2012;27:1419-1420
- Ghazali M, Barratt M. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 1974;49:97-101
- Ramírez E, Rodríguez G, Colmenares C. Calciuria de 24 horas y relación Calcio Creatinina en orina de niños sanos. *Arch Ven Puer y Ped.* 1994; 57: 118-124
- Manz F. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:894-899
- Alconcher L, Castro C, Quintana D, Abt N, Moran L, González L et al Urinary calcium excretion in healthy school children. *Pediatr Nephrol* 1997;11:186-188
- López M, Martínez J, Sivira H, Barreto Y, Fuenmayor ME, Anseume M. Urinary calcium in children under 2 years of age. *Ped Nephrol.* 1998; 12:110
- Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children. How valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004;19:577-582
- Sáez-Torres C, Rodrigo D, Grases F, García-Raja AM, Gómez C, Lumbreras C. et al Urinary excretion of calcium, magnesium, phosphate, citrate, oxalate, and uric acid by healthy schoolchildren using a 12-h collection protocol. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1201-1208
- El Mallah C, Ghattas H, Shatila D, Francis S, Merhi K, Hlais S et al. Urinary Magnesium, Calcium, and Phosphorus to Creatinine Ratios of Healthy Elementary School Lebanese Children. *Biol Trace Elem Res.* 2016 ;170 (2):264-270.
- Koyun M, Gür Güven A, Filiz S, Akman S, Akbas H, Emre Baysal E et al. Screening for hypercalciuria in school children: what should be the criteria for diagnosis? *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1297-1301
- López M, Arteaga B, Agrela AM, Solórzano Y, Cordero J, Ariza M et al. Excreción urinaria de calcio en el niño venezolano. Estudio multicéntrico. *Arch. Latinoam. Nefrol. Pediatr.*2002; 2: 183
- Slev P, Bunker A, Owen W, Roberts W. Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1707-1710
- Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Capítulo de Nefrología. Pautas para el manejo del niño con hipercalciuria. *Arch Ven Puer y Ped* 2007; 70 (1): 28-31
- Aladjem M, Barr J, Lahat E, Bistrizter T. Renal and absorptive hypercalciuria: a metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. *Pediatrics* 1996;97:216-219
- Pak CY. Calcium metabolism. *J Am Coll Nutr.* 1989;8 Suppl:46S-53S
- Weisinger J. Bone loss in hypercalciuria: cause or consequence? *Am J Kidney Dis* 1999;33(1):46-48
- Zerwekh JE. Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):395-401
- Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1659-1673
- Worcester EM, Coe FL. New Insights into the Pathogenesis of Idiopathic Hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008; 28: 120-132
- Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(10):1923-1942. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4138059/> Citado: 5/7/2019
- Arcidiacono T, Mingione A, Macrina L, Pivari F, Soldati L, Vezzoli G. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. *Am J Nephrol* 2014;499-506
- Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59 (4):881-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3426770/> Citado: 5/7/2019

27. Mahyar A, Dalirani R, Ayazi P, Hamzehloo S, Moshiri SA, Khoshbakht N et al. The association of hypercalciuria and hyperuricosuria with vesicoureteral reflux in children. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(1):112-116.
28. Wiederkehr M, Krapf R. Metabolic and endocrine effects of metabolic acidosis in humans. *Swiss Med Wkly* 2001;131:127-132
29. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg, O'Keefe JA. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81:341-354
30. Gandica C, Gavidia I, Alvarez R, Lombardi MA, Fragachán F. Determinación del umbral y gusto por la sal en adolescentes como una estrategia de prevención. *Comportamiento*. 2001; 6: 3-13
31. Cirillo M, Ciacci C, Lauranzi M, Mellon M, Mazzacca G, De Santo N. Salt intake, urinary sodium and hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 265-268
32. Lemann J. Relationship between urinary calcium and net acid excretion as determined by dietary protein and potassium. *Nephron* 1999; 81 [Suppl 1]:18-25
33. Ericsson Y, Angmar-Månsson B, Flores M. Urinary mineral ion loss after sugar ingestion. *Bone and mineral*. 1990;9(3):233-237.
34. Douard V, Sabbagh Y, Lee J, Patel C, Kemp FW, Bogden JD et al. Excessive fructose intake causes 1, 25-(OH) 2D 3-dependent inhibition of intestinal and renal calcium transport in growing rats. *Am J Physiol Endocrinol and Metab* 2013;15;304 (12):E1303-1313.
35. Głuszek J. The effect of glucose intake on urine saturation with calcium oxalate, calcium phosphate, uric acid and sodium urate. *Int Urol Nephrol*. 1988;20(6):657-664.
36. Taylor EN, Curhan GC Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int*. 2008;73(2):207-212
37. Derakhshan A, Derakhshan N, Namazi H, Ghaffaripasand F Effect of immobilization on urine calcium excretion in orthopedic patients with pelvic fracture treated by skin traction. *Arch Ital Urol Androl*. 2015; 31;87(1):62-65.
38. Ducharme FM, Jensen M, Mailhot G, Alos N, White J, Rousseau E. et al. Impact of two oral doses of 100,000IU of vitamin D3 in preschoolers with viral-induced asthma: a pilot randomised controlled trial. *Trials*. 2019;18;20(1):138.
39. Shavit L, Ferraro PM, Johri N, Robertson W, Walsh SB, Moomhala S. et al. Effect of being overweight on urinary metabolic risk factors for kidney stone formation. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4):607-613.
40. Merino-Salas S, Arrabal-Polo MA, Cano-García MC, Arrabal-Martin M. Calcium nephrolithiasis induced by topiramate. *Arch Esp Urol*. 2014;67(3):284-287.
41. García Nieto V, Muros de Fuentes M, Quintero Quintero M, Gómez de la Ros JL. Estudio de la clínica de presentación de la hipercalciuria idiopática en la infancia. *Acta Ped Esp* 1991;49: 413-416
42. Stapleton FB. Idiopathic hypercalciuria: Association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. *Kidney Int* 1990;37:807-811]
43. Brown DD, Reidy KJ. Approach to the Child with Hematuria. *Pediatr Clin North Am*. 2019; 66(1):15-30.
44. Spivacow FR, Del Valle EE, Rey PG. Metabolic risk factors in children with asymptomatic hematuria. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(7):1101-1106.
45. Quiñones-Vázquez S, Liriano-Ricabal MD, Santana-Porbén S, Salabarría-González JR. Calcium-creatinine ratio in a morning urine sample for the estimation of hypercalciuria associated with non-glomerular hematuria observed in children and adolescents. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018;75(1):41-48.
46. Civilibal M, Selcuk Duru N, Elevli M, Civilibal N. Hypercalciuria in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*. 2014;10(6):1145-1148
47. Korzeniecka-Kozerska A, Porowski T, Wasilewska A, Stefanowicz M. Urinary calcium excretion in children with monosymptomatic enuresis. *Ir J Med Sci*. 2015;184(4):899-905. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4611000/>. Citado 10/7/2019
48. Nascimento Fagundes S, Azevedo Soster L, Lebl AS, Rodrigues Pereira RP, Tanaka C, Pereira RF. Et al. Impact of a multidisciplinary evaluation in pediatric patients with nocturnal monosymptomatic enuresis. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31(8): 1295-1303
49. Lopez MM, Castillo AL, Chavez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:433-437
50. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:112-116
51. Stojanović VD, Milosević BO, Djapić MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1291-1295.
52. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martin SM, Wainsztein RE. Idiopathic hypercalciuria in children with urinary tract infection. *Arch Argent Pediatr*. 2014 ;112(5):428-33. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2014/v112n5a07.pdf>. Citado: 10/9/2019
53. García Nieto V, Sotoca Fernández J, O'Hagan M, Arango Sancho P, Luis Yanes MI. Historia familiar de litiasis renal en pacientes diagnosticados de infección del tracto urinario por *Escherichia coli*. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88(4):204-220. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-historia-familiar-litiasis-renal-pacientes-articulo-S1695403317301984>. Citado: 10/9/2019
54. Jobs K, Jung A, Lewicki S, Murawski P, Pączek L, Zdanowski R. Assessment of Cross-correlations Between Selected Macromolecules in Urine of Children with Idiopathic Hypercalciuria. *Urol J*. 2018;15(5):231-237
55. Barata CB, Valette COS. Clinical-Epidemiological Profile Of 106 Pediatric Patients With Urolithiasis In Rio De Janeiro, Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(3):261-267. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6202900/>. Citado: 10/9/2019
56. Issler N, Dufek S, Kleta R, Bockenbauer D, Smeulders N, Van't Hoff W. Epidemiology of paediatric renal stone disease: a 22-year single centre experience in the UK. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):136. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395926/>. Citado: 10/9/2019
57. Amancio L, Fedrizzi M, Bresolin N, Penido MG. Pediatric urolithiasis: experience at a tertiary care pediatric hospital. *J. Bras. Nefrol* 2016;38:90-98. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002016000100090&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Citado: 10/9/2019
58. Rodrigo Jiménez MD, Vicente Calderón C. Litiasis Renal e Hipercalciuria Idiopática. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2014;1:155-170.
59. Escribano J, Rubio-Torrents C, Ferré N, Luque V, Grote V, Zaragoza-Jordana M. et al. European Childhood Obesity Project Group. Reduced bone mass in 7-year-old children with asymptomatic idiopathic hypercalciuria. *Ann Nutr Metab*. 2014;64(3-4):304-313
60. García-Nieto V, Fernandez C, Monge M, Sequera M, Rodrigo

- MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11(5):578-583
61. Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinambá AL, França A, Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:133-139
 62. Pavlou M, Giapros V, Challa A, Chaliasos N, Siomou E. Does idiopathic hypercalciuria affect bone metabolism during childhood? A prospective case-control study. *Pediatr Nephrol* 2018;33(12):2321-2328
 63. Escribano J, Balaguer A, Roqué I, Figuls M, Feliu A, Ferre N. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 11;(2): CD006022
 64. Instituto Nacional de Nutrición, Fundación Cavendes. Valores de Referencia de Energía y Nutrientes para la Población Venezolana. Caracas, Venezuela: INN, 2000.
 65. Gomez Tavera N, Marco Papaterra E, Chavez Perez JF. Tabla de Composición de Alimentos para uso práctico. Instituto Nacional de Nutrición. Serie Cuadernos Azules. Publicación 54. Caracas. Venezuela. Disponible en 2001 https://issuu.com/nutriciondiabetes/docs/tabla_de_composicion_de_alimentos_v. Citado: 30/7/2019
 66. Palacios C. Lo nuevo en los requerimientos de calcio, propuesta para Venezuela. *An Venez Nutr* 2007;20 (2): 99-107
 67. Guerra M, Hernández MN, López M, Alfaro MJ. Valores de referencia de proteínas para la población venezolana. *ALAN* 2013;63(4):278-292. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222013000400004&lng=es. Citado: 10/9/2019
 68. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Bakkaloglu M, Kendi S. Oral Potassium Citrate Treatment for Idiopathic Hypocitraturia in Children With Calcium Urolithiasis. *J Urology* 2002; 168 2572-2574
 69. Moreira Guimarães MG, De Sousa Tavares M, Campos Linhares M, Silva Barbosa AC, Cunha M. Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012;27(1):123-130.
 70. García-Nieto V, Monge-Zamorano M, González-García M, Luis-Yanes MI. Effect of thiazides on bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012;27(2):261-268
 71. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Zuluaga-Gomez A. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(7):333
 72. Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, De Haro-Muñoz T, Lopez-Ruiz A, Orgaz-Molina J, Gonzalez-Torres S. et al. Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria, and recurring renal calcium litiasis. *Urology*. 2013;81(4):731-737
 73. Prochaska M, Taylor E, Vaidya A, Curhan Glow. Bone Density and Bisphosphonate Use and the Risk of Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(8): 1284-1290. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5544505/>. Citado: 9/9/2019
 74. Freundlich M. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2215-2220

AGRADECIMIENTO A LOS ÁRBITROS PARA AVPP DURANTE EL AÑO 2019

La contribución de los árbitros es esencial para mantener y mejorar la calidad de los trabajos publicados en Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. Por esta razón queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a los colegas quienes han dedicado tiempo y esfuerzo para el arbitraje de los trabajos publicados en AVPP durante el año 2018

Tania Aguirre

Luis Felipe Blanco

Luis Echezuría

María Eugenia García

Rafael Godoy

Simón Gómez

María Graciela López

Claudia Madrid

Mariana Mariño

María Alejandra Rosas

Luigina Siciliano

Huníades Urbina

Ricnia Vizcaíno