

Doctor, ¿tiene cinco minutos?

SECCIÓN A CARGO DE MIRIAM TONIETTI^a Y BETTINA VIOLA^b

Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia

Confiabilidad y dependencia del observador de signos de hipoglucemia neonatal

HOERMANN H, MOKWA A, ROEPER M, et al.

PJ Pediatr. 2022; 245:22-29.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.02.045. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35240137.

La hipoglucemia neonatal es el problema metabólico más común en los recién nacidos afectando hasta el 15 % de ellos. A pesar de la alta frecuencia, no hay consenso internacional y la evidencia es limitada en relación al diagnóstico y manejo de la misma.

Varias guías nacionales recomiendan la pesquisa de la glucemia en los neonatos en riesgo de hipoglucemia: niños pretérmino tardíos, pequeños o grandes para la edad gestacional, nacidos de madres con diabetes gestacional o pregestacional, asfixia o hipotermia. Por otro lado, se recomienda medir la glucemia a cualquier neonato con signos de hipoglucemia; sin embargo, se reporta que un 79 % de los niños son asintomáticos. De estar presentes, los síntomas son inespecíficos y ocurren también en neonatos con otros problemas como infecciones, asfixia y distrés respiratorio. No hay estudios que evalúen la precisión de los signos y síntomas específicos de hipoglucemia.

En este estudio prospectivo, los autores analizan la sensibilidad, especificidad y precisión inter-observador de signos para detectar hipoglucemia en neonatos con y sin factores de riesgo utilizando documentación en videos. Se grabaron 430 videos previos a la medición de glucemia en 45 neonatos con o sin riesgo de hipoglucemias y fueron analizados por 10 investigadores de diferentes profesiones que desconocían los resultados de las mediciones. El objetivo primario fue determinar la sensibilidad y especificidad para la detección clínica de hipoglucemia. La sensibilidad general basada en signos clínicos para detectar hipoglucemia (<55 mg%) fue de 30 % y la especificidad, de 82 %. Luego de las 48 horas de vida, significativamente más investigadores sospecharon hipoglucemia en los videos analizados cuando los niveles de glucemia eran ≤ 45 mg/dl comparados con niveles > 45 mg/dl. Para niveles de glucemia entre 30-45 mg/dl, la sensibilidad varió ampliamente entre los investigadores (5 al 62 %). Tres episodios de glucemias de < 30 mg/dl fueron parcialmente reconocidos.

Los autores señalan que la observación clínica de los signos no resulta suficientemente sensible ni específica para detectar la hipoglucemia neonatal, existiendo grandes diferencias entre los observadores. Las guías sobre hipoglucemia neonatal deberían reconsiderar la definición entre hipoglucemias sintomáticas o asintomáticas para su manejo, por el riesgo de subdiagnóstico y la falta de tratamiento oportuno, con el consiguiente riesgo aumentado de alteraciones en el neurodesarrollo.

a. Servicio de Nutrición, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

b. Hospital de Día Polivalente, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.



Challenges in the clinical recognition of acute flaccid myelitis and its implications

Desafíos en el reconocimiento clínico de la mielitis flácida aguda y sus implicancias

HAYES LH, HOPKINS SE, LIU S, et al.

J Pediatr. 2022;S0022-3476(22)00813-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.09.012. Epub ahead of print. PMID: 36115622.

Desde la erradicación de los poliovirus en Norteamérica, han sido reportados casos esporádicos de mielitis de origen viral. A partir de 2012, se han descrito varias series de casos de niños con cuadros de mielitis similares a la del poliovirus. Desde el año 2014 esta nueva entidad se ha denominado “mielitis flácida aguda (MFA)”. Aproximadamente el 50-75 % de estos pacientes requieren monitoreo en unidades de cuidados intensivos y el 10-35 % asistencia respiratoria mecánica. Debido al alto riesgo de enfermedad grave, la identificación temprana y la admisión hospitalaria para su observación, son altamente recomendadas frente a la sospecha diagnóstica. Aunque la fisiopatología exacta de estas mielitis flácidas no está totalmente comprendida, se presume que ocurre una invasión viral directa en las células de las astas anteriores de la médula espinal, distinguiendo esta condición de la mielitis transversa inflamatoria.

En este trabajo, los autores se proponen aclarar con qué frecuencia la MFA es considerada en el diagnóstico inicial y por otro lado, generar la sospecha frente a otros diagnósticos diferenciales. Se realizó un estudio retrospectivo, multicéntrico de pacientes pediátricos (<18 años) en EEUU y Canadá diagnosticados con MFA entre los años 2014 y 2018 usando la definición de caso del CDC. En el 72 % de los casos (126/175), la MFA no fue considerada dentro de los diagnósticos diferenciales iniciales (n= 108, 61,7 %) y/o el paciente no fue referido a una unidad de cuidados agudos (n= 90, 51,4 %) en la visita inicial. Aunque muchas de las características de la presentación clínica fueron similares entre los pacientes diagnosticados inicialmente como MFA y los que no, los signos precedentes de enfermedad, constipación y reflejos difirieron significativamente entre ambos grupos. Los pacientes con un diagnóstico inicial diferente a MFA requirieron con más frecuencia soporte ventilatorio (32,5 % vs. 16,3 %, odds ratio [OR] 0,4, 95 %: 0,2-0,9, P= 0,04). Estos pacientes recibieron tratamiento inmunomodulador más tardíamente (3 vs. 2 días después del comienzo de los síntomas neurológicos, 95 % CI: (-2 a 0, P= 0,05), particularmente gammaglobulina endovenosa (5 vs. 2 días, 95 % CI: (-4 a -2, P<0,001).

Como conclusión se plantea la preocupación en el retraso del diagnóstico de MFA debido al riesgo de descompensación respiratoria y la necesidad de monitoreo en cuidados intensivos. Un retraso en el diagnóstico se asoció a un inicio tardío del tratamiento que podría tener impacto clínico, especialmente ante la emergencia de nuevos tratamientos.

Dengue: A Growing Problem With New Interventions

Dengue: un problema creciente con nuevas intervenciones

WONG JM, ADAMS LE, DURBIN AP, et al.

Pediatrics. 2022; 149(6):e2021055522. doi: 10.1542/peds.2021-055522. PMID: 35543085.

El dengue es una enfermedad causada por 4 virus estrechamente relacionados, aunque distintos (DENV-1-4), comúnmente transmitidas a través de la picadura de una hembra de mosquito infectada, *Aedes spp.* Es la enfermedad por arbovirus más frecuente en el mundo, con una tasa estimada de 390 millones de infecciones y 96 millones de casos sintomáticos al año. En las últimas tres décadas, la incidencia global se ha duplicado y continúa en ascenso en Asia, África subsahariana y América Latina. En 2019, los países de América reportaron más de 3 millones de casos de dengue (el mayor número alguna vez reportado) con una mayor proporción de casos graves y aumento de la mortalidad en la población pediátrica entre los 5 y 9 años. En áreas endémicas, los factores ambientales como el agua estancada, la pobreza, las pobres condi-

ciones de higiene, las altas temperaturas, la humedad y las precipitaciones aumentan la abundancia, distribución y riesgo de exposición al *Aedes aegypti*, principal vector de la transmisión. Así mismo, la magnitud y velocidad de las migraciones humanas incrementan el riesgo de expansión.

Los esfuerzos de control y prevención tuvieron un hito significativo en junio de 2021 cuando el *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* recomendó Dengvaxia para uso en niños entre los 9 y 16 años, con confirmación por laboratorio de infección previa por dengue que vivan en áreas endémicas.

Datos de seguimiento a 5 años de los ensayos de fase 3 y posteriores análisis de eficacia demostraron que los niños con evidencia de infección previa de enfermedad dengue virológicamente confirmada, incluyendo las formas severas, resultaron protegidos tras recibir Dengvaxia. Sin embargo, el riesgo de internación y de formas severas aumentó en aquellos niños vacunados sin una infección previa, y que son infectados en años posteriores a la vacunación.

Es por ello que la OMS revisó sus recomendaciones para la vacunación solo en aquellos niños con infecciones previas confirmadas por laboratorio. De este modo, la FDA y ACIP finalmente recomiendan el uso de Dengvaxia en niños entre 9 y 16 años que vivan en áreas endémicas y con infección previa confirmada, constituyéndose así, en la primera vacuna contra el dengue para uso en EEUU; en la actualidad, existen otras vacunas (TAK-003 y TV003) que están en fases finales de investigación y podrán recibir las licencias en corto plazo.

The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics

Las RASopatías: de la patogenia a la terapéutica

HEBRON KE, HERNANDEZ ER, YOHE ME.

Dis Model Mech. 2022; 15(2):dmm049107. doi: 10.1242/dmm.049107. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35178568;

PMCID: PMC8862741.

La vía RAS/MAPK es una cascada de transducción de señales fundamental para procesos celulares normales como la proliferación, la supervivencia, la diferenciación y el metabolismo de las células. Está compuesta por proteínas RAS, factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) RAS, proteínas activadoras de GTPasa (GAP) RAS, proteínas efectoras RAS y sus objetivos, así como otros moduladores de la vía.

Las RASopatías son un grupo de trastornos clínicamente definidos causados por una mutación de la línea germinal en uno de los genes que codifican los componentes de la vía RAS/MAPK, generando aumento de la señalización a través de esta vía. Aunque varias de las RASopatías son muy raras, en conjunto, estos trastornos son relativamente comunes. Su clasificación es un tema de debate entre los expertos. Sin embargo, generalmente se acepta que incluyen: neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de Noonan, síndrome de Noonan con múltiples lentigos, síndrome cardiofaciocutáneo, síndrome de Costello, síndrome de Legius, síndrome de anomalías linfáticas de conducción central, síndrome de malformación arteriovenosa y malformación capilar. Muchos de ellos, tienen características clínicas superpuestas (baja estatura, rasgos faciales dismórficos, enfermedad cardíaca congénita, disfunción linfática y discapacidad intelectual); del mismo modo, cada síndrome también tiene sus características propias. Actualmente, muchos pacientes reciben un diagnóstico de RASopatía a partir de pruebas genéticas prenatales. En la mayoría de los casos, la identificación de una variante patogénica de línea germinal en un gen de RASopatía revela no solo el genotipo del paciente, sino también el diagnóstico clínico.

En esta revisión, los autores describen la patogenia de las variantes genéticas asociadas a las RASopatías y el conocimiento adquirido sobre la señalización de la vía RAS/MAPK como resultado de su estudio. Así mismo, detallan los modelos celulares y animales de las RASopatías y los genes de RASopatía emergentes. Por último, se analizan las experiencias preclínicas y clínicas con agentes dirigidos como terapias para las RASopatías.

Recientemente, ha habido un aumento espectacular en el número de fármacos que inhiben la vía RAS/MAPK. Estos se diseñaron originalmente para el tratamiento de tumores malignos, pero pueden proporcionar un beneficio clínico para los pacientes con RASopatía. Se dividen en tres clases: inhibidores de



la activación de RAS, inhibidores directos de RAS e inhibidores de la vía MAPK. En conjunto, la evaluación preclínica de agentes dirigidos específicos para la vía RAS/MAPK en modelos de RASopatías ha revelado que los inhibidores de MEK son una promesa terapéutica. Las barreras para el inicio de ensayos clínicos para pacientes con RASopatías incluyen la rareza de la enfermedad, la variabilidad fenotípica entre pacientes, la falta de conocimiento de la historia natural sin tratamiento, el conocimiento incompleto de qué manifestaciones clínicas podrían tratarse mediante la administración posnatal de un fármaco dirigido a RAS/MAPK y la necesidad de tolerancia a largo plazo del fármaco. Los datos preclínicos disponibles sugieren que la inhibición de MEK puede ser una estrategia de tratamiento eficaz en algunas, pero no en todas las RASopatías. En este sentido, el inhibidor de MEK selumetinib es el primer tratamiento aprobado por la FDA para pacientes con RASopatía, en particular, pacientes pediátricos con NF1 que tienen neurofibromas plexiformes inoperables y sintomáticos.

El objetivo final de todos estos esfuerzos (diagnóstico genético mejorado, modelos preclínicos efectivos y desarrollo de fármacos precisos) es proporcionar opciones terapéuticas significativas para los pacientes con RASopatías.

