

Teoría y tratamiento estadístico de los valores de referencia

Sr. Editor:

He leído el artículo titulado "Intervalos de referencia para tirotropina sérica durante los primeros 14 días de vida".¹ Lo primero que llama la atención es que el artículo fue escrito por un único autor, donde no han participado bioquímicos clínicos expertos en teoría de intervalos de referencia, ni en el tratamiento bioestadístico de valores de referencia poblacionales (solo figuran en los agradecimientos una bioquímica y dos licenciadas en economía con posgrado en estadística).

Se obvia mencionar la preparación de los individuos de referencia, la homogeneización previa para obtención de especímenes, igualdad de condiciones de extracción, preparación del espécimen, almacenamiento, control de calidad (no hay datos de precisión y exactitud analítica, ni de la variabilidad intra e interindividual. Tampoco se menciona si hubo cambios en las técnicas, materiales y métodos analíticos en tan largo período.

La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) ha elaborado recomendaciones para la producción de valores de referencia biológicos poblacionales, según éstas el trabajo de referencia incurre en una serie de errores que a mi parecer merecen señalarse:

- Como población se utiliza una base de datos retrospectiva para la pesquisa de hipotiroidismo neonatal y no una población de referencia definida *a priori*, especificada por criterios de inclusión-exclusión y en condiciones fisiológicas, para que no exista variabilidad iatrogénica, nosológica y metrológica.
- No se establecen criterios de partición (estratificación) en grupos aparentemente heterogéneos (incluye recién nacidos prematuros de 1500 g hasta recién nacidos normales) sin demostrar homogeneidad (existen criterios para establecer la necesidad de partición, p.e, que el cociente entre las desviaciones estándar de los grupos sea $\leq 1,5$).²
- No se refiere si el muestreo fue aleatorizado, ni el método de muestreo. Condición *sine qua non* para establecer criterios de distribución de probabilidades. Hecho que cuestiona muy seriamente la validez del estudio.
- No se detalla cómo se estableció el tamaño muestral total, ni el de los grupos etarios.
- No se menciona si se realizó prueba de Anderson-Darling, ni se presenta una gráfica de ajuste a la normalidad.

- Se dice que se realizó transformación logarítmica sin demostrar que existía previamente en la distribución asimetría positiva (pues solo en ese caso debe usarse).
- Tampoco se establecen los intervalos de tolerancia para eliminar valores aberrantes (dado $[x_n \dots x_{n-1}] > [x_n \dots x_1] / 3$, x es aberrante si $[x_2 \dots x_1] = [x_n \dots x_1] / 3$).
- Se realizó la reconversión de la transformada para calcular paraméricamente los intervalos de referencia en medias \pm DE, cuando deberían haberse expresado como un intervalo interfractílico. Aunque más correcto hubiera sido calcularlos directamente en forma no paramétrica.³
- No se utilizan las técnicas recomendadas estándar de partición y de regresión múltiple de ecuaciones polinómicas en función de la edad, que también en este caso no se expresan en fractiles.⁴

Por lo antedicho se advierte que la fiabilidad de los valores de referencia planteados en el estudio analizado es baja.

María Jesús González

Departamento de Bioquímica Clínica
Universidad Autónoma de Coahuila. México

- Yanikowski ML. Intervalos de referencia para tirotropina sérica durante los primeros 14 días de vida. *Arch Argent Pediatr* 2012;110:27-34.
- Harris Ek, Boyd JC. Statistical bases of reference values in laboratory medicine. New York: Dekker; 1995.
- Siest G, Henry S, Gräsbeck R, Wildieg R, et al. The theory of reference values: an unfinished symphony. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:41-64.
- Wright EM, Royston P. Simplified estimation of age-specific reference intervals for skewed data. *Statist Med* 1997;16:2785-803.

En respuesta

Sr. Editor:

Respuesta a los puntos cuestionados del trabajo "Intervalos de referencia para tirotropina sérica durante los primeros 14 días de vida".

Sobre el primer interrogante, con respecto a la autoría quiero mencionar que el mismo es parte de un trabajo de tesis, por lo cual los colaboradores están en Agradecimientos. En cuanto a la calidad de tratamiento del material en laboratorio el Hospital Privado, está siendo objeto de permanente supervisión y puede usted informarse al respecto en la página del mismo: www.hospitalprivadosa.com.ar.

Sobre la metodología estadística, quiero aclarar que no es una muestra poblacional sino

que se tomó población total y se eligió el mejor método para su análisis por profesionales del Instituto de Estadística y Demografía –Ciencias Económicas– Universidad Nacional de Córdoba. Más información al respecto y su aplicación puede usted encontrarla en la tesis que fuera publicada en la web por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Córdoba: lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/Tesis_Dra_Yaniskowski.pdf.

En cuanto a la bibliografía que usted sugiere como consulta, que de hecho agradezco, la más relevante es posterior a la publicación de este artículo (*Clin Chem Lab Med* 2013) y las otras dos son anteriores a las registradas en el trabajo que usted cuestiona (*Statist Med* 1997, New York. Dekker, 1995).

Finalmente, el interés de este trabajo es aportar valores de TSH reales de una población de recién nacidos en quienes se hizo TSH sérica como método de pesquisa neonatal, situación poco común en la metodología empleada para la pesquisa neonatal por lo que hace relevante el trabajo. Absolutamente toda la información está en mi base de datos disponible para quienes quieran consultar.

Saludos cordiales,

Prof. Dra. María Lucy Yaniskowski
Jefe de Sección de Endocrinología Pediátrica
Hospital Privado de Córdoba. Argentina

A continuación detallo algunos artículos que emplean metodología similar a la nuestra y registradas en el trabajo:

1. Soldin OP, Jang M, Guo T, Soldin SJ. Pediatric reference intervals for free thyroxine and free triiodothyronine. *Thyroid* 2009;19:699-702.
2. Molinero L. Estimación de intervalos de referencia de variables biológicas. [en línea]. Publicado febrero 2004. [Consulta: 24 de septiembre de 2009]. Disponible en: <http://www.seh-lilha.org/intervalref.htm>
3. Marwaha RK, Tandon N, Desait A, Kanwar R, et al. Reference ranges of thyroid hormones in normal Indian school-age children. *Clin Endocrinol* 2008;68:369-74.
4. Jensen E, Petersen P, Blabjerg O, Hansen PS, et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:824-32.
5. Osti MR, Mathieu S, Botto C, Bezombe M, et al. Valores de referencia para TSH (IRMA) y T4 total (RIA) durante el primer mes de vida. [en línea]. *Revista FABICIB* 1997;1:81-84. Disponible en: <http://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8180/publicaciones/handle/1/712>.

Sr. Editor

Queremos felicitar al Dr. Marantz y cols., por su artículo "Mortalidad fetal y neonatal en pacientes con cardiopatías congénitas aisladas y asociadas a anomalías extracardíacas" publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría*. Nos parece beneficioso sumar algunos comentarios al respecto.

Sería importante presentar cuántos casos fueron excluidos por "riesgo de pérdida de seguimiento en el estudio" y "aquellas con mala ventana ecográfica".

Dado que el objetivo fue evaluar la mortalidad asociada a otras malformaciones extracardíacas en comparación con las cardiopatías aisladas, en la *Tabla 1* debería aclararse que el grupo de referencia es el "A" (CC aisladas) y si los casos de muerte prenatal fueron 10 u 11 en el grupo B (CC asociadas a otras malformaciones extracardíacas, anomalías cromosómicas o síndromes genéticos).

La *mortalidad prenatal global* (23/225) fue del 10,2% (IC 95% 6,9-14,8) y la *postnatal global* (49/225) del 21,7% (16,8-27,6). La *mortalidad prenatal* del grupo B (23/70) ascendió a 32,8% (6,9-14,8), con un riesgo de 1,82 (IC 95% 0,69-4,74, $p=0,177$) en comparación con grupo A, mientras que para la mortalidad postnatal el riesgo fue más del doble (OR 2,43, 1,20-4,91, $p=0,006$). Estas cifras no coinciden con lo publicado.

También hubiera sido importante categorizar el *tiempo de vida al fallecer* para evaluar la contribución de la prematuridad (dato no registrado) así como el impacto de diferentes complicaciones postnatales y estrategias terapéuticas.

La *mortalidad prenatal global* (10,2%) es levemente superior a la comunicada por Boldt (7%, cita 3) aunque en este estudio 11% fueron interrupciones de la gestación. En el estudio de Eronen (cita 11) la *mortalidad fetal* fue del 15% con 3% de abortos, observándose que la mortalidad postnatal aumentaba a menor edad gestacional.

Llama la atención que en esta serie solo un caso fue interrumpido (No. 8), recordando que en el año 2003 se promulgó la ley 1044 de la Legislatura del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, que posibilita la interrupción programada del embarazo a mujeres cuyos fetos presentaran patologías incompatibles con la vida antes o después del nacimiento y que así lo solicitaran.¹

La práctica de interrupción del embarazo bajo esta ley debería ser considerada por su impacto en los registros locales de mortalidad perinatal e infantil (MI) y su comparación

con estudios internacionales. Así, un estudio canadiense demostró que la terminación electiva del embarazo antes de la 22^a semana por anomalías congénitas fue el responsable de una declinación del 20% en la MI.² En otros dos estudios de Australia la disminución de la mortalidad perinatal fue del 10.6% y de la MI 50% respectivamente, asociada a terminación del embarazo por anomalías fetales.^{3,4}

Coincidimos en que los embarazos portadores de CC deben ser oportunamente derivados a centros que cuenten con recursos para el manejo de estos niños tan vulnerables, y rescata lo ya publicado por Sarasqueta en *Archivos*⁵ donde señalaba que “la mejoría en el diagnóstico prenatal y neonatal precoz, la estabilización preoperatoria, la gran mejoría de la cirugía cardiovascular y los avances en la recuperación posoperatoria han logrado una elevada supervivencia tanto en los países desarrollados como en los principales centros de atención de nuestro país con alta experiencia en el tratamiento precoz de estas cardiopatías”. Propone acertadamente que las Guías Nacionales donde se presentan los criterios y el listado de las causas de mortalidad neonatal *reducibles* se actualicen a la luz de los resultados actuales.

El hecho evidente es que la elevada mortalidad por CC se debe fundamentalmente a la inaccesibilidad al tratamiento por oferta insuficiente de servicios curativos en el sector público para el tratamiento quirúrgico. Para esto es necesaria una planificación sanitaria adecuada que disminuya las inequidades a través de crear y desarrollar un sistema público de atención de las MC. Un avance a este respecto es la creación en 2008 del *Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas* y el *Plan de Resolución de Cirugías Cardiovasculares Pediátricas en Lista de Espera* (Boletín Oficial 107/2008-MS).

¿Cuáles fueron los primeros logros del Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas? De los 1270 pacientes que estaban en lista de espera a nivel nacional sólo se financiaron 741 cirugías cardiovasculares. Está previsto que hasta 2015 el Ministerio de Salud destinará 187 millones de dólares para financiar 13.000 operaciones de alta complejidad.

Dr. Carlos Grandi
Facultad de Medicina
Universidad de San Pablo

1. Liu S, Joseph K, Kramer M, Allen A, Sauve R, Rusen I, for the Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System (Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada). The impact of prenatal diagnosis and pregnancy termination on overall infant mortality in Canada. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:A21.
2. Davidson N, Halliday J, Riley M, King J. Influence of prenatal diagnosis and pregnancy termination of fetuses with birth defects on the perinatal mortality rate in Victoria, Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;19:50-5.
3. Bourke J, Bower C, Blair E, Charles A, Knuiman M. The effect of terminations of pregnancy for fetal abnormalities on trends in mortality to one year of age in Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;19:284-93.
4. Sarasqueta P. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas y prematuridad en la Argentina: análisis de los criterios de reducibilidad. *Arch Argent Pediatr* 2006;104(2):153-8.

Sr. Editor

Su artículo Editorial “Mejor medicina o más medicina, ¿hacia donde vamos? Publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría*, Octubre 2013, me ha movido para hacer llegar mi aporte sobre el tema.

Referente a Más medicina: la cantidad no siempre presenta la calidad adecuada y si esto se refiere a la medicina, existen implicancias que afectan a los seres humanos que están enfermos y necesitan atención de profesionales médicos, psicólogos, o de otras especialidades.

A veces “se juega” con la cantidad haciendo ver que en una región hay un alto porcentaje de médicos, pregonando que la salud de ese lugar está resguardada.

No siempre esto sucede así, ya que la cantidad no asegura una buena praxis y muchas veces esta situación está promocionada por el signo \$.

Por otra parte, el conjunto de profesionales de la salud que integran ese conjunto a veces ejercen por vocación y están pendientes del ser humano que confía en el médico esperando que pueda curarle su mal, y otras veces no se produce la relación adecuada y el perjudicado es el paciente.

En los últimos años se ha registrado una gran cantidad de profesionales médicos que no confían en sí mismos cuando están frente al paciente ni saben escuchar al que les consulta y recurren a la píldora milagrosa que “otorgará la salud al paciente” que espera ansioso su recuperación ¿Hacia donde vamos con esta actitud de los médicos, recetando “por las dudas” y “despachando” al paciente lo antes posible?

Por eso se impone que las universidades actualicen sus enseñanzas y adopten las normas correspondientes para enseñar a sus alumnos qué es lo importante en la relación con los pacientes

1. Ley 1044-Anencefalia-B.O. 21/07/2003. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

que les tocará atender en el futuro, haciendo referencia a que el sujeto de la enfermedad es un ser humano que necesita ser escuchado sin anticipar recetas con la explicación “a medias” y conformando la patología según el punto de vista del médico antes de escuchar el relato completo del paciente, y esa escucha no se debe sustituir con la palmada en la espalda o decir un “chiste” para que el paciente se vaya contento y se retire del consultorio lo antes posible, sin expresar totalmente la patología que sufre y por lo tanto deficientemente atendido.

La atención del paciente demanda tiempo pero si se quiere ejercer la medicina en tiempo record para que abulten las consultas en el informe de las prestaciones del hospital o de la Obra Social, no se está haciendo medicina sino comercio posibilitada por la mala praxis.

Si resucitaran los Grandes Maestros de la Medicina que ejercieron la profesión en nuestro país, dirían que ellos en su tiempo hicieron medicina poniendo en juego sus cinco sentidos para lograr una buena información de la patología presentada con la angustia y la esperanza del paciente que llegaba al corazón y al cerebro del profesional médico para poner a disposición del paciente su comprensión y su saber hacia el paciente dolorido por la situación que lo aquejaba.

Eso es hacer medicina “sin tanto recitado de libros dando una lección oral de una materia de la carrera” sino, con la paciencia de escuchar con atención el relato del paciente expresándole la posibilidad de su curación, explicándole con claridad el tratamiento a cumplir. Esa esperanza que emanó de una buena relación médico-paciente es también parte de la medicación que recobrará la salud del ser humano que fue comprendido, y tratado como un ser humano y no por un número de atención.

Para finalizar, quisiera expresar una situación que me preocupa: la difusión por radio y TV de patologías médicas a fin de que la población tome conciencia de la necesidad de consultar ante ciertas anomalías que se le presentan, tiene el peligro de que los oyentes y videntes se conviertan en pseudo médicos y psicólogos emitiendo diagnósticos erróneos sin tener en cuenta la complejidad de emitir un buen diagnóstico que está avalado por muchos años de estudios y criterios científicos que otorga la práctica de varios años ejerciendo la profesión médica y psicológica.

Dra. María Isabel Herrera
Socia Vitalicia SAP

Prevención de lesiones musculoesqueléticas en el niño con TDAH: incentivar el abordaje de la terapia física.

Sr. Editor

El TDAH o Trastorno por déficit de atención/hiperactividad es la problemática del desarrollo más frecuente en pediatría, afectando a un 5-7% de los niños, lo que representa al menos uno de cada aula escolar.¹

Este es un trastorno neurobiológico, de origen genético según el DSM-IV-TR para el establecimiento del diagnóstico es necesario que los síntomas hayan aparecido antes de los 7 años, que interfieran de forma significativa en sus actividades escolares, sociales, etc.

Este trastorno presenta gran comorbilidad, un trastorno comórbido es un trastorno asociado al trastorno principal, en este caso el TDAH presenta estos, en todas las áreas del desarrollo. De estos trastornos comórbidos el 50% son alteraciones motoras, dependiendo también del subtipo de TDAH: hiperactivo-impulsivo, inatento o mixto.² Lastimosamente, estas alteraciones motrices y lesiones ocasionadas por la impulsividad motriz han venido recibiendo poca atención en la investigación, en comparación a la atención de comorbilidades psiquiátricas como la depresión, el autismo, trastornos de conducta.² Se ha demostrado que este trastorno al no ser abordado adecuadamente presenta implicancias a largo plazo, que incluso pueden ser causa de ingreso a servicios de cuidados intensivos.

La fisioterapia, kinesiología o terapia física, como se denomina en Perú, viene tratando hace mucho estos trastornos del desarrollo con efectos bastantes benéficos en el desarrollo del niño, en todas las áreas. Lastimosamente estos resultados no son registrados, ni publicados, por el déficit de horarios de investigación en el día laboral del profesional y en algunos pocos casos también por un déficit metodológico en el registro y publicación de estos datos.

A nivel mundial los profesionales de salud presentan pocas derivaciones al servicio de terapia física por estos casos, pero estos programas de intervención son sumamente necesarios para mejorar la sintomatología. Esto se demuestra en el artículo *Undertreatment of motor problems in Children with ADHD*,³ ya que el abordaje de terapia física fue eficaz para el tratamiento de los problemas motores, especialmente la orientada a tareas y enfoques cognitivo motrices mejorando la impulsividad, el aprendizaje y habilidades sociales del niño.

También en la *Pediatric Neurology Unit, Wolfson Medical Center*,⁴ se realizó un abordaje intensivo en niños con TDAH y trastorno de coordinación demostrando que este abordaje es muy eficaz para mejorar el rendimiento motor, logrando que el 50% de los niños tratados logren puntuaciones normales con respecto a niños de su edad. Estas puntuaciones se lograron después de cuatro semanas de sesiones intensas de terapia física; por el contrario, ninguno de los pacientes no tratados mostró ninguna mejoría clínica.

Por todo lo antes mencionado es importante que el pediatra fomente una cultura de prevención en su consulta, promoviendo el trabajo interdisciplinario y brindando la importancia del caso a este trastorno, siendo una de las principales medidas incentivar el abordaje de la terapia física, ya que el abordaje debería orientarse a reducir los signos latentes como la inatención e impulsividad, teniendo ambos como base el control motor neuromuscular, de tal manera el abordaje de este, sería fundamental al disminuir la incidencia y las consecuencias de lesiones músculo esqueléticas en la infancia y adolescencia, desde lesiones leves hasta lesiones de mayor espectro como traumatismos graves⁵ y su prevención sería fundamental.

Giancarlo Becerra Bravo

Lic. T. M. de la especialidad de Terapia Física.
Servicio de Terapia Física, Clínica Docente de la
Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas-UPC.
giancarlo.becerra@upc.edu.pe

Flor de María Zuzunaga Infantes

Mg. T.M. de la especialidad de Terapia Física.
Dirección de la Carrera de Terapia Física,
Facultad de Ciencias de la Salud de la
Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.
flor.zuzunaga@upc.edu.pe

1. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164:942-8.
2. Venkatesh C, Ravikumar T, Andal A, Virudhagirinathan BS. Attention-deficit/Hyperactivity disorder in children: clinical profile and comorbidity. *Indian J Psychol Med* 2012;34(1):34-8.
3. Fliers EA, Franke B, Lambregts-Rommelse NN, Altink ME, Buschgens CJ, et al. Undertreatment of motor problems in children with ADHD. *Child Adolesc Ment Health* 2009;15(2):85-90.
4. Watenberg N, Waisenberg N, Zuk L, Lerman-Sagie T. Developmental coordination disorder in children with attention- deficit-hyperactivity disorder and physical therapy intervention. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:920-5.

5. Crujeiras V, González Y, Pérez L, Eiris J, Rodríguez A. ¿Debemos esperar a que un niño sufra un traumatismo grave para sospechar un trastorno por déficit de atención hiperactividad? Estudio de casos y controles en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)* 2013;78(1):67-8.

Evaluación de estrategias de vacunación para *Bordetella pertussis*

Sr. Editor

El reciente informe sobre la vacunación contra la tos ferina es de mucho interés.¹ Pesco, et al informaron la evaluación de las estrategias de vacunación contra la tos ferina y concluyeron que "la administración de dosis primarias en el cumplimiento del calendario (sin retrasos) reduce la incidencia de tos ferina en un 16%".¹ Los resultados de este informe son útiles en la planificación de programas de salud pública. Además este modelo podría aplicarse en otros escenarios. Sin embargo, hay varios aspectos por considerar. En primer lugar, el modelo se basa en el día previo. El cambio del patrón de enfermedad en la actualidad puede ser rápido debido a varios factores como el calentamiento global. También, el funcionamiento del sistema de transporte podría resultar en el traslado de las enfermedades entre distintas regiones o países. Esto podría ser una limitación del modelo presentado. Se requiere de una reevaluación periódica de la situación para el ajuste de los programas de vacunación.³ En segundo lugar, el supuesto en este trabajo es que la vacunación es completamente funcional y eficaz. Sin embargo, pueden esperarse problemas con la vacunación.³ Estos problemas con la vacuna que circula en la práctica clínica deben evaluarse con regularidad para comprobar su eficacia y seguridad.⁴

Beuy Joob

Sanitation. Medical Academic Center,
Bangkok, Thailand
beuyjoob@hotmail.com

Viroj Wiwanitkit

Visiting professor, Hainan Medical University, China;
adjunct professor Joseph Ayobabalola University,
Nigeria; visiting professor, Faculty of Medicine,
University of Nis, Serbia

1. Pesco P, Bergero P, Fabricius G, Hozbor D. Assessment of pertussis vaccination strategies using a mathematical model of disease transmission. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(5):377-83.

2. van der Maas NA, Mooi FR, de Greeff SC, Berbers GA, et al. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine* 2013;31(41):4541-7.
3. Efficacy of whooping-cough vaccines used in the United Kingdom before 1968. A preliminary report to the Director of the Public Health Laboratory service by the Public Health Laboratory Service Whooping-Cough Committee and Working Party. *Br Med J* 1969;4(5679):329-33.
4. Dyer C. Judge "not satisfied" that whooping cough vaccine causes permanent brain damage. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6630):1189-90.

En respuesta:

Sr. Editor

Primeramente queremos agradecer el interés del Dr. Beuy Joob por nuestro trabajo. Respecto de las consideraciones vertidas en su nota, queremos resaltar que hasta el presente no se ha asociado el resurgimiento de pertussis con el calentamiento global. En sí no consideramos que aquel sea un aspecto favorable para la transmisión de la enfermedad ni para su epidemiología. El impacto del calentamiento global se ha observado en todo caso en enfermedades transmisibles por vectores (por ejemplo: malaria)¹ o en enfermedades zoonóticas, pero este no sería el caso. Para la resurgencia de pertussis se han propuesto varias causas la mayoría de ellas asociadas a las vacunas: baja efectividad contra las formas moderadas de la enfermedad, corta duración de la inmunidad conferida por las vacunas y adaptación del agente causal de la enfermedad (*Bordetella pertussis*) a la inmunidad conferida por las vacunas.

La alta circulación y la alta transmisibilidad de la enfermedad hacen suponer que el ingreso de algún caso del exterior no modifica sustancialmente la epidemiología de la enfermedad.

La apreciación sobre el hecho que nuestro trabajo asume que la vacunación es cien por ciento efectiva no es correcta. Para la eficacia de cada dosis de vacuna hemos tomado $VE = 0,9$.² Esto implica que entre 1 y 2 años de aplicada la tercera dosis de vacuna, el modelo predice que entre el 86 y el 95% estarían protegidos de contraer una forma grave de pertussis y entre un 63 y 81% estarían protegidos de una enfermedad moderada. La posibilidad que la efectividad de la vacuna pueda ser aun menor ha sido considerada también en nuestro modelo indirectamente, a través de los escenarios epidemiológicos que asignan una cobertura vacunal del 80%. Esto sería equivalente en el modelo (ver ecuaciones en el Apéndice 1) a reducir el parámetro VE obteniendo

una protección menor contra la enfermedad que la mencionada en el párrafo anterior. En cuanto a las coberturas de las distintas dosis, en este trabajo nos referimos a dos casos: coberturas del 95% y 80%. Cuando consideramos la cobertura del 95% asumimos que un 95% de la población recibe las dosis correspondientes a los 2, 4, 6 meses y 6 años, pero asumimos que una fracción menor (85%) recibe la dosis de los 18 meses. Para la cobertura del 80% usamos el mismo criterio, asumiendo que una fracción del 70% recibe la dosis de los 18 meses. Cabe destacar que en nuestro trabajo mostramos que independientemente de la cobertura de las dosis primarias el efecto de vacunar a los 11 años es de muy bajo impacto en el grupo de los infantes. Obviamente, si se considerara una efectividad menor para la vacuna acelular el efecto sería aun menor.

Dra. Daniela Hozbor

Investigadora Responsable PAE VacSal

1. Shea K. Global climate change and children s health. *Pediatrics* 2007;120:1359-67.
2. Hethcote HW. An age-structured model for pertussis transmission. *Mathe Biosci* 1997;145:89-136.

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el artículo de la Dra. M. Miranda y cols, titulado: *Tratamiento exitoso con prednisona de un recién nacido crítico con hemangioendotelioma hepático infantil multifocal*¹ y deseamos comentar ampliando algunos conceptos sobre los hemangiomas infantiles hepáticos.

Como bien menciona la autora los hemangiomas infantiles hepáticos pueden ser focales, multifocales o difusos.^{1,2}

Los hemangiomas hepáticos focales son congénitos, están presentes al nacer y en la mayoría de los casos involucionan rápidamente durante los primeros meses de vida por lo cual también son denominados "RICH" (*rapid involutive congenital hemangioma*).³ Este tumor tiene una histología particular y es glut 1 negativo en la inmunohistoquímica a diferencia de los hemangiomas hepáticos multifocales y difusos.² Por involucionar rápidamente, el hemangioma focal hepático no requiere tratamiento y en los raros casos de grandes tumores que producen falla hepática o cardíaca, las medidas de soporte agresivas y la embolización constituyen el tratamiento recomendado, ya que este tipo

de hemangioma en principio no responde al tratamiento farmacológico.^{2,3}

En base a las características del paciente descritas en el artículo de la Dra. Miranda y cols., el diagnóstico podría corresponder al de hemangioma hepático focal (RICH) y la involución observada, quizás ser consecuencia de la historia natural de este tumor y no de la administración de prednisona.

Los hemangiomas hepáticos multifocales y los difusos constituyen una patología diferente, son verdaderos hemangiomas infantiles, Glut 1 positivos en la inmunohistoquímica y responden al tratamiento farmacológico, el cual tiene indicación en pacientes sintomáticos. La droga de elección actualmente es el propranolol ya que es más efectiva y tiene menos efectos colaterales adversos que los corticoides. El interferón alfa ha dejado de utilizarse en esta patología debido a su grave neurotoxicidad potencial.⁴

Si el estado clínico del paciente es crítico, los autores recomiendan la cirugía hepática, pero no se ha hecho mención alguna a la embolización de los hemangiomas, que es el tratamiento recomendable en situaciones clínicas agudas donde la medicación y las medidas de soporte no llegan a actuar con la rapidez necesaria para mejorar los síntomas.^{2,3}

La trombocitopenia y coagulopatía pueden ocurrir en pacientes con hemangiomas hepáticos por falla hepática o por trombosis intralesional pero nunca se asocian al fenómeno de Kasabach Merritt, como mencionan los autores. Efectivamente este fenómeno, caracterizado por el atrapamiento plaquetario y el consumo de los factores de la coagulación, solo se asocia al hemangioendotelio makaposiforme o al angioma "en penacho" (*tufted*), como ha sido bien documentado por los Dres. Enjolras y Mulliken.⁵

Los autores mencionan la posibilidad de transformación maligna de algunos hemangiomas, concepto no demostrado y que bien podría obedecer a un diagnóstico equívoco inicial más que a una verdadera malignización. De todas formas, es muy importante tener en cuenta los diagnósticos diferenciales con otros tumores muy vascularizados como el angiosarcoma, el hepatoblastoma y las metástasis de neuroblastoma, que por supuesto siempre deben descartarse.

Coincidimos con la conclusión de la Dra. Miranda y cols., que establece que los hemangiomas hepáticos se diagnostican por sus características imagenológicas y que deben evitarse métodos de diagnóstico invasivos. La biopsia no esta

recomendada y solo debe realizarse ante dudas diagnósticas firmes, dada la posibilidad de complicaciones graves como ocurrió en este caso presentado y ya ha sido previamente reportado en la literatura.³

Dra. Ana Giachetti

Dr. Ricardo García-Mónaco

Hospital Italiano de Buenos Aires

1. Miranda M, Villamil Martínez R, Thomas Olivares PA, Trujillo Galvéz J. Tratamiento exitoso con prednisona de un recién nacido crítico con hemangioendoteloma hepático infantil multifocal sintomático. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(5): e129-32.
2. Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, Christison-Lagay ER, Fishman SJ. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatr Surg* 2012;47(1):165-70.
3. Roebuck D. RICH depuis la lettre. *Pediatr Radiol* 2012; 42(3):296-7.
4. Dubois J, Hershon L, Carmant L, Bélanger S, et al. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: A prospective evaluation. *J Pediatr*. 1999;135(6):782-5.
5. Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, Robertson RL, Burrows PE. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100(6):1377-86.

Sr. Editor:

Agradecemos los interesantes comentarios de los doctores Giachetti y García-Mónaco que nos estimulan a extendernos en este tema, muy frecuente en la consulta diaria del cirujano pediatra.

Coincidimos en que los hemangiomas focales son aquellos que se presentan como lesiones solitarias, generalmente desde el nacimiento, los multifocales son los más comunes y afectan varios segmentos del hígado pero conservan gran parte de parénquima sano y los difusos son los que se extienden por casi la totalidad del órgano, pueden provocar hepatomegalia gigante con graves consecuencias, no solo por alteración de la función hepática sino además, por el conflicto de espacio intraabdominal.^{1,2} En nuestra paciente la lesión afectó los segmentos hepáticos II y IV, fue verdaderamente sintomática con rápido crecimiento detectado a los 5 días de nacida y el resultado de la biopsia, que aunque no era absolutamente necesaria, corroboró el diagnóstico de hemangioendoteloma hepático infantil GLUT-1 positivo. Por ello afirmamos que se trató de un multifocal y que la respuesta fue debido al tratamiento farmacológico y no como parte de su evolución natural.

Describir cada una de las opciones de tratamiento no fue el objetivo fundamental del trabajo, pues son bien conocidas. La intención fue resaltar las posibles complicaciones de la biopsia hepática así como lo útil del diagnóstico por imágenes, métodos menos invasivos y que pueden obviar la necesidad del estudio anatomopatológico. Asimismo, se destacó el empleo de los esteroides en un paciente en particular, fármacos recomendados también en el Hospital Pediátrico de Boston, en cuyo algoritmo del año en curso, no aparece aún el propranolol (www.liverhemangioma.org).

Cada paciente según su condición clínica ofrece un escenario particular y el médico debe conocer todo el arsenal terapéutico a su alcance para adaptarlo al caso de su enfermo y de su institución. El uso del propranolol, que como también afirmamos, puede ser el medicamento de elección, sería muy discutible en una recién nacida con choque hipovolémico, parada cardiorrespiratoria y reanimación cardiopulmonar previa, por sus efectos sobre la contractilidad y la frecuencia cardíaca.

Efectivamente el interferón alfa no es fármaco de primera línea por sus reacciones adversas; sin embargo, en pacientes con contraindicación a los betabloqueadores y poca respuesta a los esteroides, puede ser un tratamiento eficaz como reportaron recientemente Özdemir y colaboradores.³

El artículo, como presentación de un caso interesante, no pretende ser una revisión del tema, si bien se menciona la cirugía y el trasplante hepático, no se recomiendan en pacientes críticos en nuestro trabajo, se optó por el tratamiento médico, como también se recomienda en el protocolo de Boston y, de haber sido necesario, seguramente se hubiera considerado el procedimiento intervencionista antes que la cirugía. Algunos pacientes, desafortunadamente, no responden a medidas farmacológicas, intervencionistas o radioterapia.⁴

El fenómeno de Kasabach Merrit, de patogénesis no completamente comprendida, se acepta que no ocurre en los clásicos hemangiomas infantiles que involucionan; sin embargo, este término se ha extrapolado en la literatura durante años al hacer referencia al atrapamiento plaquetario y trastorno de la coagulación que ocurren en los hemangiomas hepáticos infantiles y de otras localizaciones.⁵ En nuestra opinión, las alteraciones de la coagulación no se producen por "falla hepática"; hasta donde conocemos, ninguna

de las series revisadas de insuficiencia hepática aguda incluyen los hemangiomas multifocales como etiología. Existe suficiente cantidad de tejido sano y aunque se produce un déficit de factores y disminución de las plaquetas, ambos suceden por consumo y atrapamiento intralesional. En el caso de los difusos, la situación es diferente, pues cuando ocupan la totalidad de la glándula dejan muy poco parénquima sano funcional y por ello son los que tienen mayores probabilidades de necesitar tratamientos combinados, incluso algunos tienen indicación de trasplante.⁵

Estamos de acuerdo en la necesidad de realizar diagnóstico diferencial con los tumores malignos vascularizados. Se han reportado casos con probable transformación maligna o donde el comportamiento del crecimiento y el tamaño alcanzado, puede ser considerado como tal, más allá de la histología, por los conflictos de espacio y de la función hepática que conllevan a un alto por ciento de complicaciones fatales.^{6,7}

Los registros internacionales en páginas web, como el propuesto por Christison-Lagay y colaboradores, podrían ayudar a desarrollar un consenso en el algoritmo del tratamiento de estos tumores infantiles, en beneficio de pacientes y profesionales.^{1,4,8}

Dra. Miurkis Endis Miranda,
Dr. Ramón Villamil Martínez,
Dr. Pastor A. Thomas Olivares,
Dr. Juan José Trujillo Gálvez
Hospital "William Soler"
Servicio de Cirugía Hepatobiliar y Trasplantes.
La Habana, Cuba

1. Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, Christison-Lagay ER, et al. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatr Surg* 2012;47(1):165-70.
2. Fernández Ibieta M, Méndez Aguirre NA, Girón Vallejo O, Ruiz Jiménez JI. Rápida respuesta de hemangioma hepático multifocal al tratamiento con propranolol. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79(2):122-3.
3. Özdemir SI, Bozkurt C, Örün UA, ahin G, et al. Successful treatment of pulmonary arteriovenous malformation and infantile hepatic hemangioendothelioma with alpha-interferon. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 1: 180-5.
4. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007;42:62-8.
5. Grabhorn E, Richter A, Fischer L, Krebs-Schmitt D, Neonates with severe infantile hepatic hemangioendothelioma: Limitations of liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2009; 13(5):560-4.
6. Awan S, Davenport M, Portmann B, Howard ER. Angiosarcoma of the liver in children. *J Pediatr Surg* 1996; 31(12):1729-32.

6. Leal N, López Santamaría M, Gámez M, Murcia J, et al. Hemangioendotelioma multifocal hepático infantil ¿Es siempre un tumor benigno? *Cir Pediat* 2004; 17:8-11.
8. Van der Meijs BB, Merks HJM, Haan TR, Tabbers MM, et al. Neonatal hepatic haemangioendothelioma: treatment options and dilemmas. *Pediatr Radiol* 2009;39:277-81.

Assessment of pertussis vaccination strategies using a mathematical model of disease transmission

Authors' reply to Dr. BeuyJoob's note

First of all, we would like to thank Dr. BeuyJoob's interest in our article. Concerning your remarks in the note, we would like to underscore that so far pertussis reemergence has not been associated with global warming. In fact, we do not consider that this would be a favorable aspect for disease transmission nor for its epidemiology. Most likely, the impact of global warming has been observed in vector-borne diseases (i.e., Malaria)¹ or in zoonoses, but this would not be the case. Several causes have been proposed in relation to pertussis reemergence, most of them vaccine-associated: low efficacy against moderate disease, short-term immunity provided by vaccines, and adaptation of the causative agent of this disease (*Bordetella pertussis*) to the immunity conferred by vaccines.

The high circulation and transmissibility rates of the disease make us assume that the disease epidemiology will not be significantly modified by the entry of any pertussis cases from abroad.

The remark on the fact that our study assumes that vaccination is a hundred percent effective is not correct. We have taken VE= 0.9 in relation to the efficacy of each dose as shown in Ref. 2. This implies that from 1 to 2 years after the

administration of the third dose of the vaccine, the model can predict that between 86% and 95% would be protected from acquiring severe pertussis, and between 63% and 81% would be protected from acquiring the moderate clinical presentation. The likelihood that the vaccine effectiveness could even be lower has also been indirectly considered in our model through the epidemiological scenarios that assign an 80% vaccine coverage. In the model (see equations in *Annex 1*), this would be equivalent to reducing the VE parameter, thereby obtaining a lower protection against pertussis than the one mentioned above. In terms of the coverage provided by the different doses, this study included two cases: coverages of 95% and 80%. When considering the 95% coverage, it was assumed that 95% of the population receives the corresponding doses at 2, 4 and 6 months old, and at 6 years old, and that a smaller proportion (85%) receives the dose at 18 months old. For the 80% coverage, the same criterion was applied, assuming that 70% of the population receives the dose at 18 months old. It is worth mentioning that our study showed that, regardless of the coverage of the primary doses, the impact of vaccinating children at 11 years old is very low. Obviously, if a lower effectiveness was considered for the acellular vaccine, the effect would be even smaller.

Dra. Daniela Hozbor

Investigadora responsable PAE VacSal
Lab VacSal IBBM FCE UNLP

1. Shea K Global climate change and children's health. *Pediatrics* 2007;120:1359-67.
2. Hethcote HW. An age-structured model for pertussis transmission. *Mathematical Biosciences*, 1997;145:89-136.