



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

Editorial

- 98 Es necesario que en la práctica médica aceptemos la incertidumbre y nuestra ignorancia
J. M. Ceriani Cernadas

Comentario

- 100 El arte como instrumento para desarrollar el espíritu crítico
C. G. Musso, et al.

Artículos originales

- 101 Relación entre la práctica físico-deportiva y el consumo de alcohol en adolescentes escolarizados de Murcia (España)
F. J. López Villalba, et al.
- 107 Riesgo de afectación coronaria en la enfermedad de Kawasaki
M. Soriano-Ramos, et al.
- 114 Asociación entre cantidad de sueño y obesidad en escolares chilenos
S. Durán Agüero, et al.
- 120 Validez de criterio de las escalas de medición de esfuerzo percibido en niños sanos: una revisión sistemática y metaanálisis
I. Rodríguez, et al.
- 129 Diagnóstico de reflujo vesicoureteral según las guías de 1999 y de 2011 del Subcomité de Infección Urinaria de la Academia Americana de Pediatría
M. A. Capone, et al.
- 135 Percentiles de grasa corporal por bioimpedancia eléctrica en niños y adolescentes de Bogotá, Colombia: estudio FUPRECOL
G. D. Escobar-Cardozo, et al.

Comunicación breve

- 143 Evolución del índice de masa corporal en niñas con pubertad precoz en tratamiento
J. N. Zurita Cruz, et al.

Corrección

Artículos especiales

- 147 Día Mundial del Riñón 2016. Prevención del legado de la nefropatía, con enfoque en la niñez
J. R. Ingelfinger, et al.
- 154 Prevalencia de bajo peso, sobrepeso y obesidad en adolescentes escolarizados de la provincia de La Pampa
F. Catalani, et al.

Actualizaciones

- 159 Trombosis en el recién nacido
V. Bacciedoni, et al.
- 167 Malformaciones vasculares: actualización en diagnóstico por imágenes y tratamiento
S. Sierre, et al.
- 177 **Presentación de casos clínicos (versión electrónica)**
- e75 Infección diseminada por *Staphylococcus aureus* positivo para leucocidina de Pantón-Valentine en un niño
A. Karli, et al.
- e78 Pseudotumor cerebral secundario al consumo de minociclina en un paciente pediátrico
L. O. González Gili, et al.
- e84 Administración oral accidental de povidona yodada a un neonato: a propósito de un caso
T. Alarcon Martínez, et al.

- e87 Osteomielitis del maxilar secundaria a rinosinusitis en la infancia. Caso clínico
A. Martins, et al.
- e91 Diagnóstico diferencial de cetoacidosis hiperglicémica: intoxicación por plaguicidas. Caso clínico
P. Vélez, et al.
- e95 Linfoma plasmablasto oral en un paciente pediátrico con virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida: a propósito de un caso
M. F. Astolfo, et al.
- e100 Neuroblastoma y citometría de flujo multiparamétrica, una nueva y posible herramienta diagnóstica. Caso clínico
B. Manrique, et al.
- e104 Histiocitosis de células de Langerhans con debut neonatal atípico y precoz
E. García-Rodríguez, et al.
- e108 Ausencia segmentaria del músculo intestinal con membrana ileal en un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer. A propósito de un caso
M. Buyuktiryaki, et al.
- e111 Piel marmórea telangiectásica congénita y sindactilia en un recién nacido prematuro. A propósito de un caso
O. Ilhan, et al.
- e114 Síndrome del cascanueces anterior y posterior acompañado de vena renal izquierda circunscrita en un adolescente. A propósito de un caso
M. B. Özkan, et al.
- e117 Endocarditis micótica en un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer. A propósito de un caso
A. A. Ozdemir, et al.

Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- 180 Obesidad: guías para su abordaje clínico. Resumen ejecutivo
Comité Nacional de Nutrición
- 182 Consenso sobre mobiliario infantil seguro. Versión abreviada
Comité Nacional de Prevención de Lesiones
- 189 Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Resumen ejecutivo
Comité Nacional de Neumología y Comité Nacional de Infectología

Lecciones del pasado

- 191 Ayer y hoy de la exsanguinotransfusión en recién nacidos
H. S. Falciglia

Correo de la SAP (versión electrónica)

- e121 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años (versión electrónica)

- e128 El sulfato de magnesio asociado a la efedrina en el tratamiento de los ataques de asma infantil
A. Vidal Freyre

Libros (versión electrónica)

- e133 Cocinar y Comer en Argentina Hoy. P. Aguirre, et al.
- e134 El niño que fue prematuro. D. Fariña, et al.
- e135 Neumonías atípicas. F. Ferrero

Cartas al editor (versión electrónica)

- e136 Prematuros tardíos. M. Ithuralde
- e136 Acerca de las infecciones en ámbitos de cuidado infantil.
M. I. Herrera

Editorial

- 98 **Es necesario que en la práctica médica aceptemos la incertidumbre y nuestra ignorancia**
José M. Ceriani Cernadas

Comentario

- 100 **El arte como instrumento para desarrollar el espíritu crítico**
Carlos G. Musso y Paula A. Enz

Artículos originales

- 101 **Relación entre la práctica físico-deportiva y el consumo de alcohol en adolescentes escolarizados de Murcia (España)**
Francisco J. López Villalba, Pedro L. Rodríguez García, Eliseo García Cantó y Juan J. Pérez Soto
- 107 **Riesgo de afectación coronaria en la enfermedad de Kawasaki**
María Soriano-Ramos, Elena Martínez-del Val, Sagrario Negreira Cepeda, María I. González-Tomé, Pilar Cedená Romero, Elisa Fernández-Cooke, Leticia Albert de la Torre y Daniel Blázquez-Gamero
- 114 **Asociación entre cantidad de sueño y obesidad en escolares chilenos**
Samuel Durán Agüero y Pablo Haro Rivera
- 120 **Validez de criterio de las escalas de medición de esfuerzo percibido en niños sanos: una revisión sistemática y metaanálisis**
Iván Rodríguez, Lysien Zambrano y Carlos Manterola
- 129 **Diagnóstico de reflujo vesicoureteral según las guías de 1999 y de 2011 del Subcomité de Infección Urinaria de la Academia Americana de Pediatría**
Marina A. Capone, Alejandro Balestracci, Ismael Toledo y Sandra M. Martin
- 135 **Percentiles de grasa corporal por bioimpedancia eléctrica en niños y adolescentes de Bogotá, Colombia: estudio FUPRECOL**
Germán D. Escobar-Cardozo, Jorge E. Correa-Bautista, Emilio González-Jiménez, Jacqueline Schmidt-RioValle y Robinson Ramírez-Vélez

Comunicación breve

- 143 **Evolución del índice de masa corporal en niñas con pubertad precoz en tratamiento**
Jessie N. Zurita Cruz, Irene Díaz Rodríguez, Elisa Nishimura Meguro, Miguel A. Villasis Kever, Aleida De Jesús Rivera Hernández y Eulalia Garrido Magaña
- 146 **Corrección**

Artículos especiales

- 147 **Día Mundial del Riñón 2016. Prevención del legado de la nefropatía, con enfoque en la niñez**
Julie R. Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh y Franz Schaefer
- 154 **Prevalencia de bajo peso, sobrepeso y obesidad en adolescentes escolarizados de la provincia de La Pampa**
Fabrizio Catalani, Javier Fraire, Norma Pérez, Mónica Mazzola, Ana M. Martínez y Marcos A. Mayer

Actualizaciones

- 159 **Trombosis en el recién nacido**
Viviana Bacciedoni, Myriam Attie y Hugo Donato
- 167 **Malformaciones vasculares: actualización en diagnóstico por imágenes y tratamiento**
Sergio Sierre, Darío Teplisky y José Lipsich
- 177 **Presentación de casos clínicos (versión electrónica)**
- e75 **Infección diseminada por *Staphylococcus aureus* positivo para leucocidina de Pantón-Valentine en un niño**
Arzu Karli, Kerametin Yanik, Muhammet S. Paksu, Gulnar Sensoy, Alper Aykanat, Nazik Yener, Nursen Belet y Meltem Ceyhan
- e78 **Pseudotumor cerebral secundario al consumo de minociclina en un paciente pediátrico**
Lucas O. González Gili, Ignacio R. Buffone, Laura E. Carrara, María B. Coto, Eliana A. Fortunatti, Mabel Dejtera, María F. García Elliot, Alejandra Giaccone, Anabella C. Luncio, Sebastián D. Masnicoff, María B. Oviedo Crosta, Marianela Parrou y Mariana Romano

- e84 **Administración oral accidental de povidona yodada a un neonato: a propósito de un caso**
Tuğba Alarcon Martínez, Davut Bozkaya y Murat Yurdakök
- e87 **Osteomielitis del maxilar secundaria a rinosinusitis en la infancia. Caso clínico**
Andrea Martins, Lucas Bordino, Daniela Cohen, Daniel Cruz, María de los A. Fitz Maurice y Roxana G. Spini
- e91 **Diagnóstico diferencial de cetoacidosis hiperglicémica: intoxicación por plaguicidas. Caso clínico**
Paola Vélez, Patricio Paredes y Frances Fuenmayor
- e95 **Linfoma plasmablastico oral en un paciente pediátrico con virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida: a propósito de un caso**
María F. Astolfo, Federico D'Antonio, Juan B. Dartiguelongue, María N. Arabolaza, Ariel Cheistwoer, Elena De Matteo, Lidia Torrado y Emilio Martínez Iriart
- e100 **Neuroblastoma y citometría de flujo multiparamétrica, una nueva y posible herramienta diagnóstica. Caso clínico**
Belén Manrique, Jessica López Marti, Walter Cacciavillano y Jorge Rossi
- e104 **Histiocitosis de células de Langerhans con debut neonatal atípico y precoz**
Esther García-Rodríguez, José Bernabeu-Wittel, Gemma Calderón-López y Antonio Pavón-Delgado
- e108 **Ausencia segmentaria del músculo intestinal con membrana ileal en un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer. A propósito de un caso**
Mehmet Buyuktiryaki, Hayriye G. Kanmaz, Nilüfer Okur, Ufuk Ates, Ali L. Sirvan y Nurdan Uras
- e111 **Piel marmórea telangiectásica congénita y sindactilia en un recién nacido prematuro. A propósito de un caso**
Ozkan Ilhan, Esra A. Ozer, Senem A. Özdemir, Sinem Akbay, Seyma Memur, Berat Kanar, Melek Akar, Sumer Sutcuoglu y Mustafa M. Tatli
- e114 **Síndrome del cascanueces anterior y posterior acompañado de vena renal izquierda circunscrita en un adolescente. A propósito de un caso**
Mehmet B. Özkan, Meltem Ceyhan Bilgici y Emre Hayalioglu
- e117 **Endocarditis micótica en un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer. A propósito de un caso**
Abdurrahman A. Ozdemir, Tugce K. Oral y Aydin Varol

Sociedad Argentina de Pediatría**Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo**

- 180 **Obesidad: guías para su abordaje clínico. Resumen ejecutivo**
Comité Nacional de Nutrición
- 182 **Consenso sobre mobiliario infantil seguro. Versión abreviada**
Comité Nacional de Prevención de Lesiones
- 189 **Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Resumen ejecutivo**
Comité Nacional de Neumonología y Comité Nacional de Infectología

Lecciones del pasado

- 191 **Ayer y hoy de la exsanguinotransfusión en recién nacidos**
Horacio S. Falciglia

Correo de la SAP (versión electrónica)

- e121 **Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios**

Archivos hace 75 años (versión electrónica)

- e128 **El sulfato de magnesio asociado a la efedrina en el tratamiento de los ataques de asma infantil**
Alfredo Vidal Freyre

Libros (versión electrónica)

- e133 **Cocinar y Comer en Argentina Hoy.** *Patricia Aguirre et al.*
- e134 **El niño que fue prematuro.** *Diana Fariña y Gabriela Bauer*
- e135 **Neumonías atípicas.** *Fernando Ferrero*

Cartas al editor (versión electrónica)

- e136 **Prematuros tardíos.** *Mariano Ithuralde*
- e136 **Acerca de las infecciones en ámbitos de cuidado infantil.**
María I. Herrera

Editorial (full text in e-version)

- 98 **Embracing uncertainty and ignorance in medical practice**
José M. Ceriani Cernadas

Comment (full text in e-version)

- 100 **Art as an instrument to develop a critical approach**
Carlos G. Musso and Paula A. Enz

Original articles (full text in e-version)

- 101 **Relationship between sport and physical activity and alcohol consumption among adolescents students in Murcia (Spain)**

Francisco J. López Villalba, Pedro L. Rodríguez García, Eliseo García Cantó and Juan J. Pérez Soto

- 107 **Risk of coronary artery involvement in Kawasaki disease**

María Soriano-Ramos, Elena Martínez-del Val, Sagrario Negreira Cepeda, María I. González-Tomé, Pilar Cedená Romero, Elisa Fernández-Cooke, Leticia Albert de la Torre and Daniel Blázquez-Gamero

- 114 **Association between the amount of sleep and obesity in Chilean schoolchildren**

Samuel Durán Agüero and Pablo Haro Rivera

- 120 **Criterion-related validity of perceived exertion scales in healthy children: a systematic review and meta-analysis**

Iván Rodríguez, Lysien Zambrano and Carlos Manterola

- 129 **Diagnosis of vesicoureteral reflux according to the 1999 and 2011 guidelines of the Subcommittee on Urinary Tract Infection of the American Academy of Pediatrics**

Marina A. Capone, Alejandro Balestracci, Ismael Toledo and Sandra M. Martin

- 135 **Percentiles of body fat measured by bioelectrical impedance in children and adolescents from Bogotá, Colombia: The FUPRECOL Study**

Germán D. Escobar-Cardozo, Jorge E. Correa-Bautista, Emilio González-Jiménez, Jacqueline Schmidt-RioValle and Robinson Ramírez-Vélez

Brief report (full text in e-version)

- 143 **Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment**

Jessie N. Zurita Cruz, Irene Díaz Rodríguez, Elisa Nishimura Meguro, Miguel Á. Villasís Keever, Aleida De Jesús Rivera Hernández and Eulalia Garrido Magaña

- 146 **Correction**

Special articles (full text in e-version)

- 147 **World Kidney Day 2016. Averting the legacy of kidney disease-focus on childhood**

Julie R. Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh and Franz Schaefer

- 154 **Underweight, overweight and obesity prevalence among adolescent school children in the Province of La Pampa, Argentina**

Fabrizio Catalani, Javier Fraire, Norma Pérez, Mónica Mazzola, Ana M. Martínez and Marcos A. Mayer

Reviews (full text in e-version)

- 159 **Thrombosis in newborn infants**

Viviana Bacciedoni, Myriam Attie and Hugo Donato

- 167 **Vascular malformations: an update on imaging and treatment**

Sergio Sierre, Darío Teplisky and José Lipsich

Case reports

- e75 **Disseminated Pantón-Valentine Leukocidin-Positive *Staphylococcus aureus* infection in a child (full text in e-version)**

Arzu Karli, Keramettin Yanik, Muhammet S. Paksu, Gulnar Sensoy, Alper Aykanat, Nazik Yener, Nursen Belet and Meltem Ceyhan

- e78 **Pseudotumor cerebri secondary to consumption of minocycline in a pediatric patient**

Lucas O. González Gili, Ignacio R. Buffone, Laura E. Carrara, María B. Coto, Eliana A. Fortunatti, Mabel Dejtera, María F. García Elliot, Alejandra Giaccone, Anabella C. Luncio, Sebastián D. Masicoff, María B. Oviedo Crosta, Marianela Parrou and Mariana Romano

- e84 **Accidental oral administration of povidone iodine in a newborn. Case report (full text in e-version)**

Tuğba Alarcon Martínez, Davut Bozkaya and Murat Yurdakök

- e87 **Maxillary osteomyelitis secondary to rhinosinusitis in children. Case report**

Andrea Martins, Lucas Bordino, Daniela Cohen, Daniel Cruz, María de los Á. Fitz Maurice and Roxana G. Spini

- e91 **Differential diagnosis from hyperglycemic ketoacidosis: Pesticide poisoning. Clinical case**

Paola Vélez, Patricio Paredes and Frances Fuenmayor

- e95 **Oral plasmablastic lymphoma in a human immunodeficiency virus positive child: a case report**

María F. Astolfo, Federico D'Antonio, Juan B. Dartiguelongue, María N. Arabolaza, Ariel Cheistvoer, Elena De Matteo, Lidia Torrado and Emilio Martínez Iriart

- e100 **Multi-parametric Flow Cytometry for Neuroblastoma, a new and possible diagnostic tool. Case report (full text in e-version)**

Belén Manrique, Jessica López Marti, Walter Cacciavillano and Jorge Rossi

- e104 **Langerhans cell histiocytosis with atypical and early neonatal debut**

Esther García-Rodríguez, José Bernabeu-Wittel, Gemma Calderón-López and Antonio Pavón-Delgado

- e108 **Segmental absence of intestinal muscle with ileal web in an extremely low birth weight infant. Case report (full text in e-version)**

Mehmet Buyuktiryaki, Hayriye G. Kanmaz, Nilüfer Okur, Ufuk Ates, Ali L. Sirvan and Nurdan Uras

- e111 **Congenital cutis marmorata telangiectatica and syndactyly in a preterm. Case report (full text in e-version)**

Ozkan Ilhan, Esra A. Ozer, Senem A. Ozdemir, Sinem Akbay, Seyma Memur, Berat Kanar, Melek Akar, Sumer Sutcuoglu and Mustafa M. Tatli

- e114 **Anterior and posterior nutcracker syndrome accompanying left circumaortic renal vein in an adolescent. Case report (full text in e-version)**

Mehmet B. Özkan, Meltem Ceyhan Bilgici and Emre Hayalioglu

- e117 **Fungal endocarditis in an extremely low birth weight infant. Case report (full text in e-version)**

Abdurrahman A. Ozdemir, Tuğce K. Oral and Aydın Varol

Sociedad Argentina de Pediatría

Commissions, Committees and Working Groups

- 180 **Obesity: Guidelines for clinical management. Executive summary**
Committee on Nutrition

- 182 **Consensus on safe infant's furniture. Brief version**
Committee on Injury Prevention

- 189 **Diagnostic criteria and treatment of childhood tuberculosis. Executive summary**
Committee on Neumonology and Committee on Infectology

Lessons from the past (full text in e-version)

- 191 **Past and present in neonatal exchange transfusion**
Horacio S. Falciglia

Selected papers from current literature

- e121 **Abstracts and commentaries**

Archivos 75 years ago

- e40 **Magnesium sulfate associated with ephedrine for the treatment of childhood asthma exacerbations**
Alfredo Vidal Freyre

Books

- e133-e135

Letters

- e136 **Late preterm infants.** *Mariano Ithuralde*
e136 **About infections in child care centers.** *María I. Herrera*

Es necesario que en la práctica médica aceptemos la incertidumbre y nuestra ignorancia

Embracing uncertainty and ignorance in medical practice

En las últimas décadas, la práctica médica se modificó a un ritmo cada vez más acelerado.

Podemos decir, con cierta aproximación, que hasta la segunda guerra mundial los médicos ejercían una medicina con muy bajos recursos y escasos conocimientos. Paradójicamente, los años transcurridos desde la mitad del siglo 19 hasta entonces, fueron denominados *"la era dorada de la profesión médica"*. Esto se debió a un cambio en la actitud del médico, que comenzó a valorizar más la consulta con empatía, sin prisa y cauteloso con las escasas terapéuticas. Poco se podía hacer sobre la evolución natural de la enfermedad, excepto acompañar al paciente y a su familia, el don más esencial de nuestra profesión. Así, fueron ganando respetabilidad y progresivamente obtuvieron la confianza de la gente, alcanzando un gran reconocimiento en la sociedad. Debo señalar que hasta la penicilina (principios de los años 40) no hubo evidencias sólidas que algún medicamento produjese la curación de la enfermedad. En 1950, un prestigioso farmacólogo dijo: *"hay una docena de medicamentos eficaces, lo demás es producto del miedo de los enfermos y de los intereses de la industria farmacéutica"*.

En tiempos recientes fuimos observando la inclinación del péndulo de la medicina hacia los aspectos científicos y tecnológicos, dejando cada vez más de lado el humanismo, la segunda columna de nuestra profesión. Eso produjo, la progresiva pérdida del altruismo, la empatía, la humildad y asimismo, la no aceptación de la incertidumbre que fue llevando a la falsa y nefasta creencia que los conocimientos científicos eran suficientes para ejercer bien la medicina. Esto lleva a una frecuente y perjudicial consecuencia al suponer el médico erróneamente que el proceso de curación depende solo del conocimiento biológico y de la tecnología. Sin embargo, muchas veces el que más sabe de ciencia, no es el mejor médico, y mientras la ciencia crece constantemente parecería que los buenos médicos son cada vez más raros. (Jasper)

Los modelos tradicionales de educación médica refuerzan el concepto de infalibilidad; se supone que no podemos cometer errores y no somos preparados, ni en la Universidad ni en

los años de formación, para cultivar una actitud crítica que nos permita enfrentar el error.

El "aura" de infalibilidad en la práctica médica es sin duda falsa, debido a que al igual que todos los seres humanos, indefectiblemente nos vamos a equivocar más allá de nuestras capacidades.

Estos aspectos contribuyeron, y aun lo hacen, a que muchos médicos no puedan tolerar la incertidumbre y no sean concientes de que nuestra ignorancia es mucha.

Stuart Firestein, profesor de Neurociencias y Jefe del Departamento de Biología de la Universidad de Columbia, abordó el tema de la ignorancia muy originalmente. Dictaba un curso de varios meses denominado *"Neurociencia celular y molecular"*, que era formal y exigente. En una oportunidad, al final del curso, comenzó a ver que varios de los estudiantes creían que ya sabían "todo" acerca de las neurociencias y asimismo, suponían que el conocimiento científico aumentaba por acumulación de nuevos hechos, concepto equivocado ya que el saber principalmente crece mediante la identificación del error y el crecimiento de la ignorancia, ambos llevan a eliminar el antiguo conocimiento.

Luego de ese parecer, Firestein decidió crear un curso sobre ignorancia y comenzó a invitar a científicos para que en especial dieran charlas de lo que no saben, es decir que se refirieran a la importancia de la ignorancia en la ciencia.¹ Esa tan fascinante experiencia la volcó en un libro de publicación reciente.²

Este ejemplo nos ayuda a dilucidar cuáles son los motivos que en la práctica médica nos llevan a no cultivar la actitud crítica y la humildad elementos esenciales para aceptar la incertidumbre y reconocer todo lo que no sabemos. Para tratar de llegar al conocimiento y evitar en lo posible los errores, es imprescindible tolerar la incertidumbre, ya que ante situaciones complejas nos permitirá reflexionar acerca de cuáles serían las opciones más adecuadas antes de tomar decisiones.

Algunas frases son reflejo de varias reflexiones críticas sobre el saber. Un antiguo proverbio italiano dice así: *"Chi sa che non sa, sa. Chi sa che sa, non sa"* ("Quien sabe que no sabe, sabe. Quien sabe que sabe, no sabe"). Asimismo,

varios médicos dejaron ejemplos propios de su propia experiencia en la práctica profesional, cito solo a dos.

Bill Rogers, afamado clínico estadounidense, nos dejó una sabia reflexión: *"No es todo lo mucho que no conozco lo que me preocupa, son las cosas que creo que conozco las que me traen problemas"* y el Dr. Murray Enkin, Profesor Emérito de Obstetricia les decía a los alumnos de medicina en la clase inicial de su cátedra: *"La mitad de las cosas que les voy a decir son muy probablemente erróneas. El problema es que no se cuál mitad es"*.³

Tradicionalmente, la medicina se aprendía al lado del enfermo con el ejemplo de los maestros, eso fue y sigue siendo muy bueno y necesario, aunque es de notar que hay menos maestros. Los cambios tecnológicos llevaron progresivamente a acceder a copiosa información, aunque no se tiene en cuenta que la mayoría es irrelevante e innecesaria para ser un buen médico.

Un riesgo es que aquellos médicos en formación que sólo tengan abundante información supongan que también saben mucho, cuando es justo lo contrario.

Es necesario comprender que solo el espíritu crítico nos permitirá ser muy escépticos con los nuevos conceptos que parecen de una verdad irrefutable. Así, podremos tomar adecuadas decisiones y a saber lo que se debe hacer, pero muy en especial a lo que no debemos hacer, *"en medicina, no todo lo que se puede hacer, se debe hacer"*

Asimismo, debemos transmitir a los más jóvenes que en la ciencia el deslumbramiento por lo nuevo tiene "patas cortas"; lo que hoy es cierto, mañana ya no lo es.

Deseo brevemente referirme al pensamiento del médico cuando debe tomar decisiones y realizar un adecuado juicio clínico. En esos momentos cruciales, muchas veces el pensamiento

toma caminos inapropiados que llevan a no reconocer que el deslumbrante avance tecnológico y científico se desarrolla en situaciones de incertidumbre; y entonces, la información engaña al pensamiento y confunde el juicio clínico.⁴ Asimismo, en el desvío del pensamiento influye la muy extendida creencia de que la medicina es solo una ciencia, lo cual sin ninguna duda no representa la realidad y no hace justicia a lo que realmente es ni a lo que idealmente debería ser. La Dra. Katelyn Montgomery nos deja una excelente reflexión sobre este aspecto: *"La compleja empresa social que la medicina encarna está muy alejada de las visiones ingenuas de la ciencia biológica que aún erróneamente sobreviven en las mentes de muchos de sus defensores aunque no es un reflejo fiel de lo que es la medicina, siendo que está gobernada por la contingencia"*.⁴

Finalmente, deseo enfatizar algo que respalda nuestro compromiso para mejorar la práctica médica. Es necesario comprender que la educación médica es tanto intelectual como moral y por lo tanto debemos preparar al estudiante de medicina y al médico para que sepan convivir con la incertidumbre y nuestra ignorancia. ■

Dr. José M. Ceriani Cernadas
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.98>

1. La nueva ilustración evolucionista: la ignorancia y la ciencia. [Consulta 29 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://ilevolucionista.blogspot.com.es/2014/01/la-ignorancia-y-la-ciencia.html>
2. Firestein S. Ignorance: How it drives Science. Oxford: Oxford University Press, 2012.
3. Enkin MW. The seven stages of the ignorance. *Birth* 2008; 35(3):169-70.
4. Montgomery K. How doctors think: clinical judgment and the practice of medicine. Oxford: Oxford University Press, 2006.

Embracing uncertainty and ignorance in medical practice

Medical practice is changing with ever-increasing speed. It can be said, with certain caution, that up to the Second World War physicians practiced medicine with very few resources and limited knowledge. However, and paradoxically, the years elapsed between the mid-19th century and that time were referred to as “the golden age of medical practice”. To a great extent, this was because of a change in physicians’ attitudes, who started raising the value of office visits with empathy, unhurriedness and a considerable level of caution with limited therapeutic measures. Little was done regarding the natural course of disease, except accompanying patients and their families, the greatest gift of our profession. Thus, physicians gained respect and gradually earned people’s trust, achieving huge recognition from society. It is worth noting that until the introduction of penicillin (early 1940s), there was no solid evidence on a drug capable of curing a disease. In 1950, a prestigious pharmacologist stated: “There are a dozen effective drugs, the rest are the result of sick people fear and the interests of the pharmaceutical industry”.

Over the past decades, we have witnessed an inclination of the pendulum of medicine towards scientific and technological aspects, thus leaving aside its humanitarian aspect, another pillar of our profession. This led to a gradual loss of altruism, empathy, humility and also non-acceptance of uncertainty, which resulted in a false and disastrous belief that scientific knowledge was enough to conduct an appropriate medical practice. The most common and damaging consequence of this assumption is probably that physicians mistakenly believe that the healing process depends only on biological knowledge and technology. However, the one with more scientific knowledge is not usually the best physician. As science continues advancing steadily, it seems good physicians are becoming a rarity.

Traditional medical education models reinforce the concept of infallibility: physicians are not supposed to make mistakes. However, we do not get trained, either at the university or during our formative years, to cultivate a critical attitude that allows us to face mistakes.

There is no doubt that the “aura” of infallibility in medical practice is false because, as all human

beings, we will inevitably make mistakes, no matter what our skills are.

These features have resulted in many physicians being unaware of their ample ignorance and incapable of tolerating uncertainty.

Stuart Firestein, a Professor of Neuroscience and Chair of the Department of Biological Sciences at Columbia University, addressed ignorance in a very original manner. He used to teach a highly formal and demanding course called “Cellular and Molecular Neuroscience”, which lasted several months. Once, at the end of the course, he realized that many of his students thought that they “knew” all about neuroscience and even assumed that scientific knowledge increased by accumulating new facts. This is a misconception because knowledge basically increases by identifying errors and letting ignorance grow, and these require the elimination of old knowledge.

After this, Firestein decided to develop a new course on ignorance and started having special guest scientists speak about what they did not know, i.e., to discuss the importance of ignorance in the field of science.¹ Such fascinating experience turned into a recently published book.²

This example helps us elucidate the reasons why, in medical practice, we fail to cultivate a critical attitude and humility –both essential to embrace uncertainty and recognize what we do not know. In order to try and reach knowledge and avoid potential errors, it is fundamental to accept and tolerate uncertainty given that, when dealing with complex situations, it will allow us to reflect on the most adequate options available before making a decision.

Some phrases represent several critical reflections about knowledge. An anonymous Italian proverb states: “Chi sa che non sa, sa. Chi sa che sa, non sa”. (“He who knows he does not know, knows. He who knows he knows, does not”).

Many physicians have described their own experience in medical practice. Here I will quote only two.

Bill Rogers, a famous American clinician, left us a wise reflection: “I do not worry about all that I do not know, my problem are the things I think I know”. Also Murray Enkin, M.D., Professor Emeritus of Obstetrics, used to tell his medicine students on the first day of his course:

“Half of everything I am going to say here is very likely wrong. The problem is I do not know which half”.³

Traditionally, medicine was learnt at the side of patients and following the example of teachers; this was and still is a good and necessary approach, although it should be noted that at present there are not as many teachers. Changes have gradually led us to rely on technology because it allows us to access large amounts of information, although we should consider that most of it is irrelevant and unnecessary to be a good physician.

A risk would be that physicians who are still undergoing training and have access to plenty information believe that they know a lot, but it is quite the opposite.

It is necessary to develop a critical spirit that will make us be highly skeptical of the new concepts introduced as an undeniable truth. Thus, we will be able to make adequate decisions and know what to do, but especially what we should not do, because “not everything that can be done, should be done”.

It is worth noting that, in the field of science, bedazzlement for the new is short-lived; what is true today will not hold true tomorrow.

I would like to briefly refer to physicians' thought process when it comes to making decisions and an adequate clinical judgment. During these turning points, thinking usually takes the wrong path and does not let us recognize that dazzling technological and scientific advances take place in situations of uncertainty and, therefore, information deceives the thinking

process and clouds clinical judgment.⁴ Likewise, drifting thoughts are influenced by a highly widespread belief that medicine is only a science, which undoubtedly does not represent reality and does not do justice to what it really is or what it should ideally be. Kathryn Montgomery, Ph.D., left us an excellent reflection on this matter: “The complex social enterprise embodied by medicine is far away from the naïve visions of biological science still mistakenly surviving in the minds of many of its advocates, although it is not a true reflection of medicine, which is ruled by contingency”.⁴

Finally, I would like to highlight a concept that supports our commitment to improving medical practice. It is necessary to understand that medical education is both intellectual and moral; so we should prepare both medicine students and physicians to live with uncertainty, paradox and contradiction. ■

Jose M. Ceriani Cernadas, M.D.
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.98>

1. <http://ilevolucionista.blogspot.com.es/2014/01/la-ignorancia-y-la-ciencia.html>.
2. Firestein S. Ignorance: How it drives Science. Oxford: Oxford University Press, 2012.
3. Enkin MW. The seven stages of the ignorance. *Birth* 2008; 35(3):169-70.
4. Montgomery K. How doctors think: clinical judgment and the practice of medicine. Oxford: Oxford University Press, 2006.

El arte como instrumento para desarrollar el espíritu crítico

Art as an instrument to develop a critical approach

Continuamos con la serie de artículos relacionados con el arte como instrumento educativo en medicina, basada en la propuesta de utilizar el lenguaje simbólico del arte como recurso docente en la formación de los profesionales de la salud.¹

En esta oportunidad analizaremos la naturaleza y utilidad del espíritu crítico a la luz de un poema del genial escritor Fernando Pessoa, a través de su heterónimo Alexander Search, en las estrofas de su poema "Manía de la Duda":²

*"Todas las cosas son un enigma para mí
Que nace de repente de las mismas evidencias
Las cosas son y parecen, y nada nos revela
El secreto de la vida que la apariencia oculta
Al descubrir
Que cuanto más claras las cosas se revelan
Mayor misterio dentro de sí ocultan"*

El espíritu crítico consiste en la actitud de evaluar finamente no sólo la labor ajena sino especialmente la propia, siendo autoexigentes y perseverantes a la hora de dar lo mejor de nosotros.³ Resulta entonces que cultivar dicha actitud se traduce, como veremos a continuación, en beneficios tanto para el paciente como para el médico.

En un artículo anterior ("El arte como instrumento para comprender la diferencia entre el enfermo y la enfermedad"), analizamos la diferencia existente entre el proceso fisiopatológico que afecta a un individuo (el enfermo) y la construcción teórica que se elabora para su abordaje interpretativo (la enfermedad).⁴ Es precisamente el espíritu crítico del médico, mediante el replanteo continuo acerca de la exactitud de sus interpretaciones, quien reduce el margen de error en las mismas, aproximando así sus diagnósticos a la realidad, y por ende sus prescripciones al éxito terapéutico.

Por otra parte, el médico que valora el potencial de mejora que encierra el reconocimiento de la ignorancia y del error (propio o ajeno), aprende a pensar críticamente, a aprender y desaprender (Alvin Toffler), y transita de esta manera la única senda posible hacia la transformación y el crecimiento profesional y espiritual.^{5,6}

Finalmente, no debe olvidarse que la curiosa ignorancia (James Clerk Maxwell) es motor de la búsqueda y adquisición del conocimiento, el cuál en definitiva consiste en la obtención de respuestas que conducen a nuevas preguntas, es decir de la ignorancia a una docta ignorancia (Nicolás de Cusa).^{7,8}

Concluimos entonces que la adquisición de un espíritu crítico resulta fundamental para un óptimo ejercicio y desarrollo médico y personal, y que el arte puede llegar a ser un valioso recurso a tal fin. ■

Dr. Carlos G. Musso y Dra. Paula A. Enz
Escuela de Medicina, Instituto Universitario del
Hospital Italiano de Buenos Aires - Argentina

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.100>

REFERENCIAS

1. Musso CG, Enz PA. El arte como instrumento educativo en medicina. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):494-5.
2. Pessoa F. Máscaras y paradojas. Barcelona: Eldhasa; 1996.
3. Ceriani Cernadas JM. La actitud crítica en medicina: cada vez más necesaria. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):194-5.
4. Musso CG, Enz PA. El arte como instrumento para comprender la diferencia entre el enfermo y la enfermedad. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):292-3.
5. Bartels D. Las buenas preguntas: No es en el aula donde mejor se aprende a pensar de forma crítica. *Investigación y ciencia* 2013;444:56.
6. Jung C. El Libro Rojo. Buenos Aires: El hilo de Ariadna, 2012.
7. Palma H. Filosofía de la ciencia. San Martín: UNSAM. 2010.
8. Firestein S. Ignorance: How it drives Science. Oxford. Oxford University Press 2012.

Art as an instrument to develop a critical approach

We continue with our series of articles regarding Art as an educational tool in medicine, based on the proposal to use art's symbolic language as a teaching resource in health care professional training.¹

This time, we will analyze the nature and versatility of critical approach in light of a poem written by the great Fernando Pessoa, using his heteronym Alexander Search, "Mania of Doubt":²

*«All things unto me are queries
Emerging swiftly from evidence alike
Things are and seem, and nothing bears
The secret of the life it wears
Learning that the clearer all things reveal
The greater mystery they conceal.»*

A critical approach implies cleverly assessing not only other people's work, but particularly our own, through a self-demanding and persistent perspective so that we give our very best.³ As a result, practicing such approach translates into benefits for both patients and physicians, as we will see below.

In a previous article («Art as an instrument to understand the difference between disease and having a disease»), we analyzed the difference between the pathophysiological process that affects an individual (the sick person) and the theoretical construct developed to interpret it (the disease).⁴ A physician's critical approach is precisely what allows them to reduce their margin of error by means of a constant reexamination of the accuracy of their interpretations, therefore bringing their diagnoses closer to reality and, as a result, bringing their prescriptions closer to therapeutic success.

In addition, physicians capable of assessing potential improvements by admitting their own

and other's ignorance and errors learn to practice critical thinking, to learn and unlearn (Alvin Toffler), therefore pursuing the only possible path towards transformation and professional and spiritual growth.^{5,6}

Finally, it must not be forgotten that curious ignorance (James Clerk Maxwell) functions as an engine to look for and acquire knowledge; ultimately, such knowledge consists in getting answers that lead to new questions, that is to say, going from ignorance to *docta ignorantia* (Nicholas of Cusa).^{7,8}

To sum up, acquiring a critical approach is critical for an optimal medical and personal practice and development, and art may be a useful resource to this end. ■

Carlos G. Musso, M.D. and Paula A. Enz, M.D.
School of Medicine, Instituto Universitario del
Hospital Italiano de Buenos Aires - Argentina

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.100>

REFERENCES

1. Musso CG, Enz PA. El arte como instrumento educativo en medicina. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):494-5.
2. Pessoa F. Máscaras y paradojas. Barcelona: Eldhasa; 1996.
3. Ceriani Cernadas JM. La actitud crítica en medicina: cada vez más necesaria. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):194-5.
4. Musso CG, Enz PA. El arte como instrumento para comprender la diferencia entre el enfermo y la enfermedad. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):292-3.
5. Bartels D. Las buenas preguntas: No es en el aula donde mejor se aprende a pensar de forma crítica. *Investigación y ciencia* 2013;444:56.
6. Jung C. El Libro Rojo. Buenos Aires: El hilo de Ariadna, 2012.
7. Palma H. Filosofía de la ciencia. San Martín: UNSAM. 2010.
8. Firestein S. Ignorance: How it drives Science. Oxford: Oxford University Press; 2012.

Relación entre la práctica físico-deportiva y el consumo de alcohol en adolescentes escolarizados de Murcia (España)

Relationship between sport and physical activity and alcohol consumption among adolescents students in Murcia (Spain)

Dr. Francisco J. López Villalba^a, Dr. Pedro L. Rodríguez García^a,
Dr. Eliseo García Cantó^a y Dr. Juan J. Pérez Soto^a

RESUMEN

Introducción. La práctica físico-deportiva es un elemento importante de un estilo de vida saludable. El objetivo fue analizar la relación entre la práctica de actividad físico-deportiva y el hábito de consumo de alcohol en adolescentes escolarizados en función del género.

Población y métodos. Estudio descriptivo, transversal y comparativo realizado en adolescentes escolarizados (de entre 14 y 17 años de edad) de la Región de Murcia en 2014. Se evaluó la práctica de actividad físico-deportiva mediante una encuesta adaptada y validada, que incluyó el *International Physical Activity Questionnaire* y *Monitoring the Future*. Participó un total de 11 centros escolares de diferentes localidades de la Región de Murcia (España).

Resultados. Se incluyeron 564 adolescentes escolarizados. El 51,8% de los varones se consideraron regularmente activos frente al 21,8% de las mujeres. El consumo de alcohol mostró diferencias significativas en función del género (31,1% en varones y 48,2% en mujeres, $p=0,000$). Se encontró una relación inversa y significativa entre la práctica físico-deportiva y el consumo de alcohol en ambos géneros.

Conclusiones. Los adolescentes presentan un mayor nivel de práctica físico-deportiva que las mujeres. La práctica de actividad físico-deportiva se asocia positivamente a un menor consumo de alcohol en ambos géneros.

Palabras clave: consumo de bebidas alcohólicas, ejercicio físico, adolescentes, salud.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.101>

INTRODUCCIÓN

El alcohol es la sustancia psicoactiva cuyo consumo está más extendido entre los adolescentes españoles de 14 a 18 años.¹ El consumo de alcohol en la adolescencia es un importante problema de salud pública en España y en todos los países occidentales;² llega a convertirse en un medio de diversión ante la falta de alternativas de ocio.³ Para la Organización Mundial de la Salud,⁴

el consumo de alcohol ocupa el tercer lugar entre los factores de riesgo de la carga mundial de morbilidad. Es el primer factor de riesgo en el Pacífico Occidental y las Américas, y el segundo en Europa. Diversas investigaciones sobre las conductas sociales de consumo confirman un aumento paulatino en la instauración y desarrollo de dicha droga legalizada, que se ha consolidado progresivamente como hábito nocivo de vida de los adolescentes.^{5,6} Además, las conductas de consumo de alcohol a edades tempranas pueden repercutir y predecir problemas de salud relacionados con el consumo abusivo de alcohol en la edad adulta.⁷

La práctica de actividad físico-deportiva está considerada como uno de los hábitos más representativos de un estilo de vida saludable, por sus efectos positivos en la prevención de la mayoría de las patologías relacionadas con el sedentarismo.⁸ Diversos trabajos han establecido los efectos beneficiosos de una práctica de actividad física correctamente planificada y sistematizada.^{9,10}

Diferentes estudios evidencian un efecto protector de la práctica físico-deportiva sobre los hábitos nocivos en los adolescentes. La adopción de un estilo de vida activo que integre una práctica regular de actividad físico-deportiva se ha asociado a la reducción del consumo de sustancias tóxicas, entre ellas, el alcohol.¹¹⁻¹³ Esta relación inversa entre la práctica regular de actividad físico-deportiva y el consumo de alcohol no ha sido corroborada en todos los

a. Facultad de Educación, Área de Didáctica de la Expresión Corporal, Departamento de Expresión Plástica, Musical y Dinámica, Universidad de Murcia, Campus Universitario de Espinardo, Murcia, España.

Correspondencia:
Dr. Francisco J. López Villalba, paco.lopez@um.es

Financiamiento:
el trabajo cuenta con financiación interna de la Facultad de Educación.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 9-7-2015
Aceptado: 28-10-2015

estudios. Algunos autores refieren un consumo de alcohol similar o significativamente superior en adolescentes que practican actividades físico-deportivas respecto a sus iguales sedentarios.¹⁴⁻¹⁶ Sin embargo, todos los estamentos nacionales e internacionales consideran que la participación en programas de práctica de actividad físico-deportiva puede lograr que los adolescentes ocupen su tiempo libre en actividades físicas, menos relacionadas con el consumo de alcohol.⁶

Por todo ello, el objetivo del trabajo fue analizar la relación entre la práctica de actividad físico-deportiva y el hábito de consumo de alcohol en adolescentes escolarizados en función del género.

MATERIAL Y MÉTODO

Población

Estudio descriptivo, transversal y comparativo, realizado de septiembre a diciembre de 2014. De una población total de 40 000 adolescentes escolarizados de entre 14 y 17 años, seleccionamos una muestra aleatoria entre 11 centros escolares de diferentes localidades de la Región de Murcia (España). Para la determinación del tamaño muestral, la selección de la muestra se basó en un nivel de confianza del 95,5% y un error determinado de $\pm 4,2\%$ en las estimaciones; el número mínimo estimado se situó en 538 sujetos. La muestra fue seleccionada entre el alumnado matriculado en 3º y 4º de Educación Secundaria Obligatoria (E.S.O.) y 1º de Bachillerato. La selección se basó en un proceso aleatorio estratificado y polietápico con diferentes unidades de muestreo (comarcas, municipios y centros escolares).

Se consideraron, como criterios de inclusión, todos los adolescentes que cumplían con la población seleccionada y que, en el día del estudio, estaban presentes en el aula y prestaron el consentimiento informado para realizarlo. Como criterios de exclusión, se consideraron los adolescentes que manifestaron un desconocimiento del español. Finalmente, como criterios de eliminación, se consideraron aquellos adolescentes cuyos cuestionarios estaban incompletos.

Procedimiento

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Murcia. Previamente a la obtención de los datos, se consiguió el permiso de las autoridades escolares y de los directores de los centros educativos. Además, se informó

del estudio a los padres y escolares, y se obtuvo un consentimiento informado.

Todos los sujetos participaron voluntariamente en el estudio. El cuestionario final se diseñó para ser autoadministrado. El proceso de llenado del cuestionario se realizó bajo la supervisión de un investigador, que fue sometido a un proceso de entrenamiento para capacitarlo para resolver las dudas del alumnado.

Para el análisis de la muestra, se utilizaron tres tipos de variables: sociodemográficas (género, edad y curso), práctica de actividad físico-deportiva y consumo de alcohol. Se confeccionó un cuestionario con 25 ítems (4 ítems relacionados con la práctica físico-deportiva, 11 ítems relacionados con el consumo de alcohol y 10 ítems, con cuestiones generales), que fue sometido a un pretest cognitivo sobre una muestra piloto de 92 adolescentes (41 mujeres y 51 varones) para determinar el nivel de comprensión de los diferentes ítems, el tiempo necesario para su administración y las dificultades de su aplicación. Tras esto, se eliminaron algunos ítems y se modificó la redacción en algunos de ellos. Una vez establecidas las correcciones, se redactó el cuestionario definitivo (*Anexo en formato electrónico*).

Para evaluar la práctica de actividad físico-deportiva realizada de forma regular fuera del horario escolar, se utilizó el formato corto del *International Physical Activity Questionnaire*.¹⁷ En este, se les preguntaba por el tipo de actividad deportiva que realizaban fuera del horario escolar, el tiempo de práctica y los días a la semana que la realizaban. A partir de los datos obtenidos, se clasificó a los adolescentes en una de las siguientes tres categorías: inactivos (no realizaban práctica deportiva alguna), irregularmente activos (realizaban algún tipo de práctica físico-deportiva de 1 a 3 veces a la semana) y regularmente activos (realizaban más de 3 veces a la semana alguna actividad físico-deportiva).

Todo el proceso de adaptación se realizó siguiendo las recomendaciones de la Comisión Internacional de Tests (*International Tests Commission*; ITC, por sus siglas en inglés) para el diseño y adaptación del test.^{18,19}

Para determinar el consumo de alcohol, se utilizó el cuestionario *Monitoring the Future (MTF)*,²⁰ realizando las correspondientes adaptaciones al contexto de adolescentes españoles. De dicho cuestionario, se utilizaron los ítems relacionados con el hábito de consumo de alcohol. Se clasificó a los sujetos en una de las siguientes dos categorías:

1. Bebedor habitual: había consumido alcohol, al menos, 5 veces en las dos últimas semanas.
2. No consumía alcohol: no había consumido alcohol o había consumido menos de 5 bebidas en las últimas dos semanas previas a la encuesta.

Análisis de los datos

Para la obtención de los resultados, se realizó una estadística descriptiva utilizando, en el caso de variables categóricas, recuento numérico y porcentual en función del género. En variables continuas, se reflejó la media y la desviación típica.

La relación entre variables categóricas se realizó siguiendo tablas de contingencia y aplicando χ^2 de Pearson con el correspondiente análisis de residuos (y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$). Los residuos son las diferencias entre la frecuencia observada y la frecuencia esperada en cada casilla. En el caso de que el contraste de χ^2 haya resultado significativo, estos residuos indicarán qué casillas contribuyen en mayor grado al valor del estadístico. Cuanto mayor sea el valor de los residuos, mayor es la probabilidad de que una determinada combinación de valores de las variables, esto es, una casilla, sea significativa. Se aplicó la prueba V de Cramer y la *odds ratio* (OR), así como el intervalo de confianza (IC) del 95%, para establecer la asociación entre variables.

TABLA 1. Características de la población (n: 564)

	Total N (%)	Edad			
		14 N (%)	15 N (%)	16 N (%)	17 N (%)
	564 (100)	112 (19,9)	136 (24,1)	161 (28,5)	155 (27,5)
Varones	257 (45,6)	50 (8,9)	62 (11)	66 (11,7)	79 (14)
Mujeres	307 (54,4)	62 (11)	74 (13,1)	95 (16,8)	76 (13,5)

TABLA 2. Consumo habitual de alcohol según el género

	Total N (%)	Bebedor habitual	
		SÍ N (%)	NO N (%)
Total	564 (100)	228 (40,4)	336 (59,6)
Varones	257 (45,6)	80 (31,4)	117 (68,9)
Residuos corregidos		-4,1	4,1
Mujeres	307 (54,4)	148 (48,2)	159 (51,8)
Residuos corregidos		4,1	-4,1

$\chi^2 = 16,946$; $p = 0,000$.

Así mismo, para determinar el grado de influencia diferencial de las variables independientes que constituyen la presente investigación, se ha desarrollado un modelo de regresión logística binaria y se han establecido como centro de referencia de puntuación "dummy", en los niveles de actividad física habitual globales y de las diferentes subescalas, los puntos de corte centrales establecidos mediante percentiles. El procesamiento y análisis estadístico de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS, versión 15,0.

RESULTADOS

La muestra definitiva de sujetos fue de 564 (Tabla 1). Fueron encuestados todos los alumnos presentes en el aula el día de la encuesta. De esa muestra, se eliminaron las encuestas de 10 adolescentes (2%) por no haberlas cumplimentado adecuadamente.

En relación con el consumo de alcohol, el 40,4% de los adolescentes lo consumía de forma habitual, y las mujeres eran las que presentaban porcentajes superiores a los varones (Tabla 2). El test de independencia mostró una asociación significativa de proporción de mujeres que manifestaban un consumo habitual de alcohol respecto a los varones ($\chi^2 = 16,946$; $p = 0,000$). El tamaño del efecto de dicha relación fue de 0,173 ($p = 0,000$).

Respecto a la práctica físico-deportiva, un 35,5% se consideraban regularmente activos y un 17,2%, irregularmente activos, frente al 47,3%, que eran inactivos. Los niveles de práctica fueron superiores en los varones (Tabla 3), tal y como evidenció el test de independencia χ^2 de Pearson con análisis de residuos, y se observó una mayor asociación positiva hacia la práctica deportiva en los varones respecto a las mujeres ($\chi^2 = 75,106$; $p = 0,000$). El tamaño del efecto de dicha relación fue de 0,365 ($p = 0,000$).

TABLA 3. Práctica físico-deportiva en función del género

	Total N (%)	Varones N (%)	Mujeres N (%)
Inactivo	267 (47,3)	72 (28)	195 (63,5)
Residuos corregidos		-8,4	8,4
Irregularmente activo	97 (17,2)	52 (20,2)	45 (14,7)
Residuos corregidos		1,7	-1,7
Regularmente activo	200 (35,5)	133 (51,8)	67 (35,5)
Residuos corregidos		7,4	-7,4

$\chi^2 = 75,106$; $p = 0,000$.

Las tablas de contingencias y la prueba de χ^2 con análisis de residuos que relacionaban el hábito de práctica físico-deportiva con el consumo de alcohol (Tabla 4) establecieron una asociación positiva y significativa de los varones que afirmaban ser regularmente activos con una menor probabilidad de consumir alcohol ($\chi^2= 55,05$; $p= 0,000$). El tamaño del efecto de dicha relación fue de 0,463 ($p= 0,000$). La OR de la categoría regularmente activo asociada con no beber fue de 8,67 (IC 95%: de 4,69 a 16,0). En el caso de las mujeres, también se apreció esta relación entre ambas variables ($\chi^2= 65,05$; $p= 0,000$). El tamaño del efecto de dicha relación expresado por la V de Cramer fue de 0,460 ($p= 0,000$), con una OR de 8,79 (IC 95%: de 4,99 a 15,49). El consumo de alcohol, en ambos géneros, se asoció a la categoría inactivo.

Esta tendencia exploratoria diferenciada en la relación de las variables se confirmó en las pruebas de regresión logística binaria, en las que los valores de β (0,794) y $\text{Exp}\beta$ (2,212) con una matriz de correlación de -0,790 evidenciaron que los varones que tendían a la práctica regular de actividad físico-deportiva se orientaban hacia una menor probabilidad de consumo de alcohol ($p= 0,000$). En las mujeres, esta relación también fue significativa, con valores de β y $\text{Exp}\beta$ de 0,072 y 1,074, respectivamente, y una matriz de correlación de -0,521, por lo que esta relación fue positiva ($p= 0,000$).

DISCUSIÓN

Al igual que evidenciaron otros estudios de carácter nacional e internacional,^{6,12,13,21,22} esta investigación mostró que la práctica regular

de actividad físico-deportiva se relacionaba positivamente con una menor frecuencia de consumo habitual de alcohol entre los adolescentes encuestados. Así mismo, la mayoría de las investigaciones señalaron diferencias significativas en la frecuencia y porcentaje de participación en actividades físico-deportivas entre géneros, de modo que los varones realizaban más práctica deportiva que las mujeres,^{8,23-25} y estas diferencias podían afectar al hábito de consumo de alcohol.

Al analizar los datos de consumo de alcohol, encontramos que el 40,4% manifestaba consumirlo de forma habitual (el 31,1% de los varones frente al 48,2% de las mujeres). Porcentajes similares fueron referidos por Martinsen et al.,²⁶ en adolescentes noruegos, con un consumo habitual del 46% en las mujeres, frente al 31% de los varones. Por el contrario, otras investigaciones evidenciaron porcentajes de consumo superiores (63% en la Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias¹ y 53,9% según los datos de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia).²⁵ Otros estudios mostraron porcentajes en torno al 25%-27% de consumo habitual en adolescentes norteamericanos²⁰ e islandeses.¹²

El género se mostró como una variable que incidía en los patrones de consumo de alcohol. El presente estudio evidenció una mayor proporción estadísticamente significativa de mujeres bebedoras (un 17% más de mujeres que de varones). Una relación similar fue detectada en el estudio de Tur et al.,²¹ con un consumo del 65% en mujeres frente al 53% en los varones. Del mismo modo, en el estudio *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs* (ESPAD),²⁷

TABLA 4. Pruebas de asociación (chi cuadrado de Pearson completada con análisis de residuos) que relacionan la práctica regular de actividad físico-deportiva con el hábito de consumo de alcohol

Variables relacionadas	Varón Bebedor habitual			Mujer Bebedora habitual						
	Sí (n/%)	No (n/%)	Total	χ^2	p-valor	Sí (n/%)	No (n/%)	Total	χ^2	p-valor
	rtc	rtc				rtc	rtc			
Inactivo	47 (18,3) 7,4	25 (9,7) -7,4	72			128 (41,7) 8,1	67 (21,8) -8,1	195		
Irregularmente activo	7 (2,7) -3,1	45 (17,5) 3,1	52	55,05	,000	8 (2,6) -4,4	37 (12,1) 4,4	45	65,05	,000
Regularmente activo	26 (10,1) -4,2	107 (41,6) 4,2	133			12 (3,9) -5,6	55 (17,9) 5,6	67		
Total	80	177	257			148	159	307		

N = frecuencia de sujetos; % = porcentaje.

rtc = residuos tipificados corregidos.

χ^2 = chi cuadrado de Pearson.

realizado en diferentes países europeos (Suecia, Islandia, Noruega, Finlandia, Estonia y Lituania), se evidenció un mayor consumo de alcohol en las mujeres.

El análisis retrospectivo de las diferentes investigaciones que comparan el consumo en función del género muestra que se está produciendo una sensible disminución en las diferencias de género, de manera que existe una tendencia a encontrar consumos similares. Dicha tendencia puede estar ocasionada por el aumento de la independencia de la mujer.²⁸ No obstante, los varones siguen presentando mayores ingestas de alcohol que las mujeres.²⁹ Sin embargo, las mujeres presentan una mayor sensación subjetiva de estar embriagadas con el mismo nivel de alcohol en sangre que los varones.³⁰

Uno de los aspectos más importantes en la relación entre actividad físico-deportiva y consumo de alcohol es evaluar cómo interactúan ambas variables. El análisis realizado en el presente trabajo muestra que la práctica regular de actividad físico-deportiva se relaciona positivamente con una menor frecuencia de consumo habitual de alcohol entre los adolescentes y que dicha relación se diferencia en función del género. En este sentido, Ruiz-Juan et al.,⁶ en adolescentes de diferentes niveles educativos, encontraron una relación significativa en la etapa de Secundaria. Igualmente, Tur et al.,²¹ en 445 adolescentes de entre 14 y 18 años, encontraron que aquellos que realizaban un mayor nivel de práctica físico-deportiva consumían menos cantidad de alcohol. Del mismo modo, Terry-McElrath et al.,¹³ encontraron una relación positiva entre la práctica deportiva y el consumo de alcohol en estudiantes norteamericanos de 13-14 años de edad. Por el contrario, en adolescentes que participaban frecuentemente en deportes colectivos, no hallaron dicha relación. Además, Werch et al.,²² aplicaron un programa de intervención que incluía actividades físico-deportivas en un grupo de adolescentes norteamericanos. Al comparar los resultados respecto a un grupo control que no había realizado dicho programa, encontraron que, en el grupo de intervención, el consumo de alcohol había sido inferior. En este sentido, Kristjansson et al.,¹² realizaron un estudio en 3117 adolescentes de Islandia con edades entre 14 y 15 años, divididos en dos grupos: un grupo de intervención, en el que los adolescentes participaban en deportes y recibían charlas de salud, y un grupo control. Tras el análisis de los datos, encontraron cómo el

grupo de intervención tenía un menor consumo de alcohol que el grupo control.

Del análisis de estas investigaciones, se puede sugerir que la práctica físico-deportiva en la adolescencia podría asociarse a una menor prevalencia de consumo de alcohol en estas edades. Dicha práctica podría tener un elemento protector y preventivo hacia conductas poco saludables en los adolescentes.²⁹ En nuestra investigación, hemos encontrado cómo los adolescentes que manifiestan realizar práctica físico-deportiva se asocian a un hábito negativo de alcohol, tanto en varones como en mujeres. Por ello, podríamos afirmar que la práctica de actividad físico-deportiva puede ser un indicador válido para promover un estilo de vida saludable en los adolescentes, aunque algunos estudios encuentran una relación inversa.^{14,16} En este sentido, Lisha et al.,¹⁵ en una revisión de estudios sobre la participación en actividades deportivas y el consumo de alcohol, solo encontraron 2 estudios de un total de 29 en los que hubiera una relación positiva entre ambas variables.

Este estudio presenta diversas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, se trata de un estudio descriptivo y, por lo tanto, no pueden establecerse inferencias causales a partir de los datos obtenidos. En segundo lugar, el carácter transversal del estudio supone una limitación a la hora de establecer una direccionalidad en las asociaciones observadas. Es necesario profundizar en otras variables que pueden interactuar en la relación entre la práctica físico-deportiva y el consumo de alcohol.

La práctica físico-deportiva puede tener un efecto inhibitor del consumo de alcohol en los adolescentes. Puede sugerirse que la práctica habitual de actividad físico-deportiva fuera del horario escolar es un elemento que se relaciona con una menor prevalencia en el uso de alcohol, por lo que existe una menor probabilidad de encontrar adolescentes bebedores entre aquellos que dedican más tiempo a realizar actividad física en su tiempo de ocio. Es necesario, desde las instituciones públicas, fomentar la práctica físico-deportiva entre los adolescentes, fundamentalmente entre las mujeres, y crear escuelas de promoción de la salud a través de la práctica físico-deportiva orientada hacia el incremento del bienestar de los adolescentes con el propósito de incrementar el tiempo de ocio destinado a dicha práctica.^{3,22}

En conclusión, casi la mitad de los adolescentes ingieren alcohol y los valores de

consumo son mayores en las mujeres. Por el contrario, las mujeres presentan niveles de práctica físico-deportiva inferiores a los varones. La práctica de actividad físico-deportiva se asocia a un hábito negativo de consumo de alcohol en ambos géneros. ■

Agradecimientos

A todo el profesorado de los centros de Educación Secundaria donde se realizaron las encuestas. A la Consejería de Educación, Formación y Empleo, que nos facilitó los permisos para realizar el estudio en los centros seleccionados.

REFERENCIAS

- España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Secundaria (ESTUDES), 1994-2010. [Acceso: 30 de octubre de 2015]. Disponible en: http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2010.pdf.
- Sánchez-Ventura JG, Grupo PrevInfad. Prevención del consumo de alcohol en la adolescencia. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2012;14(56):335-42.
- Orgaz Gallego MP, Segovia Jiménez M, López de Castro F, Tricio Armero MA. Consumo de alcohol en escuelas toledanas: motivos y alternativas. *Aten Primaria* 2005;36(6):297-302.
- Organización Mundial de la Salud. Alcohol. Nota descriptiva N° 349. Ginebra, 2015. [Acceso: 28 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/>.
- Galán I, Rodríguez-Artalejo F, Díez-Gañán L, Tobías A, et al. Clustering of behavioural risk factors and compliance with clinical preventive recommendations in Spain. *Prev Med* 2006;42(5):343-7.
- Ruiz-Juan F, De la Cruz-Sánchez E, García-Montes ME. Motivos para la práctica deportiva y su relación con el consumo de alcohol y tabaco en jóvenes españoles. *Salud Pública Méx* 2009;51(6):496-504.
- Riala K, Hakko H, Isohanni M, Järvelin MR, et al. Teenage smoking and substance use as predictors of severe alcohol problems in late adolescence and in young adulthood. *J Adolesc Health* 2004;35(3):245-54.
- Rodríguez García PL, López Villalba FJ, López Miñarro PA, García Cantó E. Práctica de ejercicio físico y su relación con el consumo de tabaco en adolescentes. Diferencias entre géneros. *Adicciones* 2013;25(1):29-36.
- Pate RR, Saunders R, Dishman RK, Addy C, et al. Long-term effects of a physical activity intervention in high school girls. *Am J Prev Med* 2007;33(4):276-80.
- Telama R, Yang X, Viikari J, Välimäki I, et al. Physical activity from childhood to adulthood: a 21-year tracking study. *Am J Prev Med* 2005;28(3):267-73.
- Pastor Y, Balaguer I, García-Merita M. Relaciones entre el autoconcepto y el estilo de vida saludable en la adolescencia media: un modelo exploratorio. *Psicothema* 2006;18(1):18-24.
- Kristjansson AL, James JE, Allegrante JP, Sigfusdottir ID, et al. Adolescent substance use, parental monitoring, and leisure-time activities: 12-year outcomes of primary prevention in Iceland. *Prev Med* 2010;51(2):168-71.
- Terry-McElrath YM, O'Malley PM, Johnston LD. Exercise and substance use among American Youth, 1991-2009. *Am J Prev Med* 2011;40(5):530-40.
- Dever BV, Schulenberg JE, Dworkin JB, O'Malley PM, et al. Predicting risk-taking with and without substance use: the effects of parental monitoring, school bonding, and sports participation. *Prev Sci* 2012;13(6):605-15.
- Lisha NE, Sussman S. Relationship of high school and college sports participation with alcohol, tobacco, and illicit drug use: a review. *Addict Behav* 2010;35(5):399-407.
- Rupps E, Haenle MM, Steinacker J, Mason RA, et al. Physical exercise in southern Germany: a cross-sectional study of an urban population. *BMJ Open* 2012;2(2):e000713.
- Craig CL, Marshal AL, Sjöström M, Bauman AE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(8):1381-95.
- Comisión Internacional de Tests. Directrices internacionales para el uso de los tests. Madrid: Colegio Oficial de Psicólogos; 2000.
- Muñiz J, Elosua P, Hamblenton RK. Directrices para la traducción y adaptación de los tests: segunda edición. *Psicothema* 2013;25(2):151-7.
- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring the future. National results on drug use: 2012 overview of key findings on adolescent drug use. Ann Arbor: Institute for Social Research; 2013.
- Tur JA, Puig MS, Pons A, Benito E. Alcohol consumption among school adolescents in Palma de Mallorca. *Alcohol Alcohol* 2003;38(3):243-8.
- Werch Ch, Moore MJ, DiClemente CC, Bledsoe R, et al. A multihealth behavior intervention integrating physical activity and substance use prevention for adolescents. *Prev Sci* 2005;6(3):213-26.
- Gómez LF, Duperly J, Lucumi DI, Gámez R, et al. Nivel de actividad física global en la población adulta de Bogotá (Colombia). Prevalencia y factores asociados. *Gac Sanit* 2005;19(3):206-13.
- Levin S, Lowry R, Brown DR, Dietz WH. Physical activity and body mass index among US adolescents: youth risk behavior survey, 1999. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(8):816-20.
- Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia. Consumo de drogas en estudiantes de la Región de Murcia, 2010. *Bol Epidemiol Murcia* 2012;32(754):61-6.
- Martinsen M, Sundgot-Borgen J. Adolescent elite athletes' cigarette smoking, use of snus, and alcohol. *Scand J Med Sci Sports* 2014;24(2):439-46.
- Hibell B, Guttormsson U, Ahlström S, Balakireva O, et al. The 2011 ESPAD report. Substance use among students in 36 European countries. Stockholm: Swedish Council for Information on Alcohol and other Drug; 2012. [Acceso: 28 de octubre de 2015]. Disponible en: http://www.espad.org/Uploads/ESPAD_reports/2011/The_2011_ESPAD_Report_FULL_2012_10_29.pdf.
- Kerr-Corrêa F, Tucci AM, Hegedus AM, Trinca LA, et al. Drinking patterns between men and women in two distinct Brazilian communities. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30(3):235-42.
- Ruiz-Juan F, Ruiz-Risueño J. Variables predictoras de consumo de alcohol entre adolescentes españoles. *An Psicol* 2011;27(2):350-9.
- Salamó Avellaneda A, Gras Pérez ME, Font-Mayolas S. Patrones de consumo de alcohol en la adolescencia. *Psicothema* 2010;22(2):189-95.

Anexo

Las siguientes preguntas están relacionadas con el consumo de alcohol.
Esperamos que contestes a todas las preguntas.

1. **¿Has recibido suficiente información en tu centro sobre el perjuicio del alcohol?**
Mucha.
Bastante.
Poca.
Nada.

 2. **¿Crees que el alcohol es una droga?**
Sí.
No.

 3. **¿Qué personas de las que conoces consumen alcohol habitualmente? (Señala cuantas consideres necesarias).**
Mi padre.
Mi madre.
Mis hermanos/hermanas.
Mi novio/a.
Mis amigos.
Otros (señala quién/es)

 4. **¿Has consumido, alguna vez, bebidas alcohólicas? (Señala "No" si lo único que hiciste fue probarlas, dar un sorbo o un trago).**
Sí.
No.
- Si has contestado "No", pasa a la pregunta número 12.*
5. **¿Cuántos años tenías cuando tomaste por primera vez bebidas alcohólicas? (No consideres que tomaste bebidas alcohólicas si lo único que hiciste fue probarlas, dar un sorbo o un trago).**
. años.

 6. **¿En qué lugar tomaste por primera vez alcohol? (Señala solo una).**
En la calle.
En mi casa o en la de un amigo.
En un bar/discoteca.
Otro (señala cuál)

 7. **¿Quién te ofreció por primera vez alcohol? (Señala solo una).**
Mi padre.
Mi madre.
Un amigo/a.
Un familiar (hermano/a, primo/a, tío/a).
Otro (señala quién)

 8. **¿Has consumido, al menos, 5 bebidas en las últimas dos semanas? Entendemos por bebida el tomar una copa completa con contenido de alcohol, tal como cerveza, vino, combinados de alcohol, cócteles, champagne/sidra, chupitos, sangría, etc.**
Sí.
No bebo.

Si has contestado "Sí", pasa a la pregunta número 9.

Si has contestado "No bebo", pasa a la pregunta número 12.

9. ¿Te has emborrachado alguna vez? (Hasta tal punto de no acordarte de lo que hiciste la noche anterior).

Sí.

No. ==> Pasa a la pregunta 11.

10. ¿Qué edad tenías cuando te emborrachaste por primera vez?

.....años.

11. ¿Por qué tomas bebidas alcohólicas? (Señala cuantas sean necesarias).

Porque me hace estar más feliz.

Porque me facilita tener más amigos.

Porque me ayuda a ser más adulto.

Porque me ayuda a pasarlo mejor con mis amigos.

Porque mis amigos beben.

Porque mis padres beben.

Otras (señala cuáles)

Seguidamente, te vamos a plantear una serie de cuestiones relativas a la actividad física habitual que realizas durante tu vida cotidiana.

Deporte: se entenderá como "deporte" toda actividad tanto física (aerobic, *footing*, musculación, etc.) como deportiva (fútbol, baloncesto, natación, etc.) que se realice fuera del horario escolar.

Actividad físico-deportiva habitual:

12. ¿Prácticas algún deporte o actividad física habitualmente (en un club, en un gimnasio, al aire libre, etc.), al menos, una vez por semana?

Sí.

No.

Si has contestado "No", pasa a la pregunta 16.

13. ¿De qué deporte o actividad física se trata?

.....

14. ¿Cuántos días a la semana, aproximadamente, lo practicas?

De 1 a 2 días.

3 días.

4 días.

5 o más días.

15. ¿Cuántas horas al día, aproximadamente, lo practicas?

30 minutos.

De 30 minutos a 1 hora.

De 1 a 2 horas.

Más de 2 horas.

Las siguientes preguntas están relacionadas con el conocimiento de algunas características básicas sobre ti y tu entorno próximo. Esperamos que contestes a todas las preguntas.

16. ¿Cuál es tu sexo?

- Masculino.
- Femenino.

17. ¿Cuántos años tienes?

.....años.

18. ¿En qué curso estás?

- 3º de E.S.O.
- 4º de E.S.O.
- 1º de Bachillerato.

19. ¿De cuánto dinero dispones a la semana?

- Menos de 10 euros.
- Entre 10 y 15 euros.
- Entre 15 y 20 euros.
- Más de 20 euros.

20. Actualmente, ¿estás federado en algún club deportivo?

- Sí.
- No.

21. ¿Has repetido algún curso escolar?

- Sí.
- No.

22. Comparándote con tus compañeros de clase, ¿cómo crees que es tu salud?

- Mejor.
- Igual.
- Peor.

23. En general, las edades de tus amigos son:

- Mayores que la mía.
- Iguals a la mía.
- Menores que la mía.

24. ¿Has suspendido, alguna vez, la asignatura de Educación Física?

- Sí.
- No.

MUCHAS GRACIAS POR TU COLABORACIÓN.

Relationship between sport and physical activity and alcohol consumption among adolescent students in Murcia (Spain)

Francisco J. López Villalba, M.D.^a, Pedro L. Rodríguez García, M.D.^a,
Eliseo García Cantó, M.D.^a, and Juan J. Pérez Soto, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Sports and physical activity are major components of a healthy lifestyle. The objective of this study was to analyze the relationship between sport and physical activity and alcohol consumption among adolescent students based on gender.

Population and methods. Descriptive, cross-sectional, comparative study conducted in adolescent students (aged between 14 and 17 years old) from the Region of Murcia in 2014. Sport and physical activity was assessed using a validated, adapted survey that included both the International Physical Activity Questionnaire and the Monitoring the Future survey. Eleven school facilities from different districts of the Region of Murcia (Spain) participated.

Results. Five hundred and sixty-four adolescent students were included. Among boys, 51.8% reported to be regularly active, versus 21.8% of girls. Significant differences were observed in terms of alcohol consumption by gender (31.1% for boys versus 48.2% for girls, $p = 0.000$). A significant, reverse relationship between sport and physical activity and alcohol consumption was observed among both boys and girls.

Conclusions. The level of sport and physical activity is higher among adolescent boys than girls. Sport and physical activity shows a positive association with a lower level of alcohol consumption among both genders.

Key words: alcohol consumption, physical exercise, adolescents, health.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.101>

INTRODUCTION

Alcohol is a psychoactive substance extensively consumed by 14-18 year-old Spanish adolescents.¹ Alcohol consumption during adolescence is a major public health problem in Spain and in all Western countries,² and has even become a means of entertainment due to the few leisure options available.³ According to the World Health Organization,⁴ alcohol consumption is the third largest risk factor for the global burden of disease. It is the leading risk factor in the

Western Pacific and the Americas and the second in Europe. Several investigations on social behaviors related to consumption have confirmed the establishment and development of this legal drug, which has progressively become consolidated as a harmful life habit among adolescents.^{5,6} In addition, alcohol consumption at an early age may have an impact and predict health problems related to alcohol abuse during adulthood.⁷

Sport and physical activity is considered one of the most representative habits of a healthy lifestyle thanks to its positive effects for the prevention of most medical conditions related to a sedentary lifestyle.⁸ Several studies have established the beneficial effects of an adequately planned and systematized sport and physical activity.^{9,10}

Different studies have evidenced the protective effect of sport and physical activity against harmful habits among adolescents. Adopting an active lifestyle with regular sport and physical activity is associated with a reduced consumption of toxic substances, including alcohol.¹¹⁻¹³ Such reverse relationship between regular sport and physical activity and alcohol consumption has not been corroborated by all studies.

Some authors have described a similar or significantly higher level of alcohol consumption among physically active adolescents compared to their sedentary peers.¹⁴⁻¹⁶

However, all national and international entities consider that participating in sport and physical activity programs may encourage adolescents to spend their leisure

a. School of Education,
Area of Didactics of
Physical Expression,
Department of
Dynamics, Musical
and Artistic
Expression,
Universidad de
Murcia, Espinardo
Campus, Murcia,
Spain.

E-mail address:
Francisco J. López
Villalba, M.D.:
paco.lopez@um.es

Funding: This study
was internally funded
by the School of
Education.

Conflict of interest:
None.

Received: 07-09-2015
Accepted: 10-28-2015

time doing physical activity instead of doing things related to alcohol consumption.⁶

For all these reasons, the objective of this study was to analyze the relationship between sport and physical activity and alcohol consumption among adolescent students based on gender.

MATERIAL AND METHODS

Population

Descriptive, cross-sectional, comparative study conducted between September and December 2014. Out of a population of 40 000 adolescent students aged between 14 and 17 years old, a random sample was selected among 11 school facilities from different districts in the Region of Murcia (Spain). Based on a 95.5% confidence level and a $\pm 4.2\%$ error in calculations, the minimum sample size was estimated to be 538 subjects. The sample was selected out of all students enrolled at 3rd and 4th grades of Obligatory Secondary Education (OSE) and at 1st grade of high school. Selection was based on a random, stratified and multiple stage process with different sampling units (regions, municipalities, school facilities).

The following inclusion criteria were considered: all adolescents who met the selected population requirements, who were present in the classroom on the study day and who had submitted the study informed consent were considered. Adolescents who referred that they did not understand Spanish were considered for exclusion criteria. Finally, having submitted an incomplete questionnaire was considered an elimination criterion.

Procedure

The study was approved by the Ethics Committee of Universidad de Murcia. Before collecting data, permission was obtained from education authorities and the deans of school facilities. In addition, the study was introduced and described to parents and students, and their informed consent was obtained.

All subjects participated in the study voluntarily. The final questionnaire was designed for self-administration. An investigator who had received training on how to solve students' questions supervised the questionnaire administration process.

For sample analysis, three types of outcome measures were used: sociodemographic (gender, age and grade), sport and physical activity, and alcohol consumption. A 25-item questionnaire was prepared (4 items in relation

to physical exercise, 11 items regarding alcohol consumption and 10 items associated with general matters). The questionnaire was first cognitively pretested with a pilot sample of 92 adolescents (41 girls and 51 boys) to determine the level of comprehension of the different items, the time required to administer it and any complications related to its implementation. As a result, certain items were removed and others, modified. Once corrections were made, the definite version of the questionnaire was developed (*Annex*).

The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - short form was used to assess sport and physical activity done regularly out of school.¹⁷ This questionnaire asked about the type of sport activity done out of school, time spent doing it and the day of the week on which it was done. Based on collected data, adolescents were classified into one of the following three categories: inactive (no sport and physical activity at all), irregularly active (some sort of sport and physical activity one to three times a week), and regularly active (sport and physical activity more than three times a week).

The adaptation process was done following the International Test Commission (ITC) recommendations for design and test adaptation.^{18,19}

The Monitoring the Future (MTF) survey²⁰ was adapted to the context of Spanish adolescents and used to determine alcohol consumption. MTF items related to alcohol consumption were used. Subjects were classified into one of two categories:

1. Regular drinker: subjects who had consumed alcohol at least five times in the past two weeks.
2. Non-alcohol user: subjects who had not consumed alcohol at all or who had consumed less than five alcoholic beverages in the past two weeks.

Data analysis

For results, descriptive statistics were collected using numeric and percentage count based on gender for categorical outcome measures. For continuous outcome measures, mean and standard deviation values were expressed.

The relationship among categorical outcome measures was established using contingency tables with Pearson's χ^2 test with residual analysis (a value of $p < 0.05$ was considered significant). Residues account for the differences between observed and expected frequency for each questionnaire box. If χ^2 contrast was significant, residues indicate

what boxes make the greater contribution to the statistical value. A higher residue value describes a higher probability of a certain outcome measure combination, i.e., a box, being significant. Cramer's V test, odds ratios (ORs) and a 95% confidence interval (CI) were applied to establish the association among outcome measures.

In addition, to establish the degree of differential influence of independent outcome measures included in this study, a binary logistic regression model was developed and central cut-off points determined by percentile values were established as reference centers for "dummy"

scores in overall regular sport and physical activity levels and the different sub-scales. Data were processed and subjected to statistical analysis using the SPSS statistical package, version 15.0.

RESULTS

The definite sample was made up of 564 subjects (Table 1). All students present in the classroom on the day of the survey completed the questionnaire. Questionnaires completed by 10 adolescents (2%) were removed because they were not adequately filled in.

TABLE 1. Characteristics of the population (n: 564)

	Total N (%)	Age			
		14 N (%)	15 N (%)	16 N (%)	17 N (%)
	564 (100)	112 (19.9)	136 (24.1)	161 (28.5)	155 (27.5)
Boys	257 (45.6)	50 (8.9)	62 (11)	66 (11.7)	79 (14)
Girls	307 (54.4)	62 (11)	74 (13.1)	95 (16.8)	76 (13.5)

TABLE 2. Regular alcohol consumption by gender

	Total N (%)	Regular drinker	
		YES N (%)	NO N (%)
Total	564 (100)	228 (40.4)	336 (59.6)
Boys	257 (45.6)	80 (31.4)	117 (68.9)
Residual correction		-4.1	4.1
Girls	307 (54.4)	148 (48.2)	159 (51.8)
Residual correction		4.1	-4.1

$\chi^2 = 16.946; p = 0.000.$

TABLE 3. Sport and physical activity by gender

	Total N (%)	Boys N (%)	Girls N (%)
	564 (100)	257 (45.6)	195 (63.5)
Inactive	267 (47.3)	72 (28)	195 (63.5)
Residual correction		-8.4	8.4
Irregularly active	97 (17.2)	52 (20.2)	45 (14.7)
Residual correction		1.7	-1.7
Regularly active	200 (35.5)	133 (51.8)	67 (35.5)
Residual correction		7.4	-7.4

$\chi^2 = 75.106; p = 0.000.$

In relation to alcohol consumption, 40.4% of adolescents drank alcohol regularly, and the percentage of girls was higher than that of boys (Table 2). The test of independence showed a significant association in the proportion of girls who stated to be regular alcohol drinkers in relation to boys ($\chi^2 = 16.946$, $p = 0.000$). The size of the effect of such relationship was 0.173 ($p = 0.000$).

In relation to sport and physical activity, 35.5% reported being active on a regular basis and 17.2% were irregularly active, versus 47.3% who considered themselves inactive. The levels of physical exercise were higher among boys (Table 3), as evidenced by Pearson's χ^2 test of independence with residual analysis; a greater positive association with sport activity was observed among boys when compared to girls ($\chi^2 = 75.106$, $p = 0.000$). The size of the effect of such relationship was 0.365 ($p = 0.000$).

Contingency tables and the χ^2 test with residual analysis for establishing a relationship between sport and physical activity and alcohol consumption (Table 4) found a positive and significant relationship between boys who reported to be regularly active and a lower probability of alcohol consumption ($\chi^2 = 55.05$, $p = 0.000$). The size of the effect of such relationship was 0.463 ($p = 0.000$). The OR for the association between the regularly active category and no alcohol consumption was 8.67 (95% CI: 4.69-16.0). The same relationship between both outcome measures was observed among girls ($\chi^2 = 65.05$, $p = 0.000$). The size of the effect of such relationship as expressed by Cramer's V test was 0.460 ($p = 0.000$), with an OR of 8.79

(95% CI: 4.99-15.49). Alcohol consumption was associated with the inactive category among both boys and girls.

Such distinct exploratory trend in the relationship among outcome measures was confirmed by means of binary logistic regression tests, where b (0.794) and $\text{Exp}b$ (2.212) values with a -0.790 correlation matrix evidenced that boys who tended to a regular sport and physical activity had a lower probability of alcohol consumption ($p = 0.000$). Such relationship was also significant among girls, with b and $\text{Exp}b$ values of 0.072 and 1.074, respectively, and a correlation matrix of -0.521, so this relationship turned out positive ($p = 0.000$).

DISCUSSION

As evidenced by other national and international studies,^{6,12,13,21,22} this investigation demonstrated that regular sport and physical activity is positively related to a lower frequency of alcohol consumption among surveyed adolescents. Likewise, most studies have pointed out significant differences in the frequency and percentage of sport and physical activity between boys and girls, indicating that boys did more sport activity than girls;^{8,23-25} such differences may have an effect on alcohol consumption habits.

The analysis of alcohol consumption data showed that 40.4% of adolescents stated that they consumed alcohol regularly (31.1% of boys versus 48.2% of girls). Similar percentages were referred by Martinsen et al.²⁶ for Norwegian adolescents, who evidenced a regular consumption of 46% among girls and of 31% among boys. On the contrary, other studies have evidenced higher

TABLE 4. Association tests (Pearson's χ^2 test with residual analysis) that establish a relationship between regular sport and physical activity and a habit of alcohol consumption

Related outcome	Boy Regular drinker					Girl Regular drinker				
	Yes (n/%) ctr	No (n/%) ctr	Total	χ^2	p -value	Yes (n/%) ctr	No n (%) ctr	Total	χ^2	p -value
Inactive	47 (18.3) 7.4	25 (9.7) -7.4	72			128 (41.7) 8.1	67 (21.8) -8.1	195		
Irregularly active	7 (2.7) -3.1	45 (17.5) 3.1	52	55.05	0.000	8 (2.6) -4.4	37 (12.1) 4.4	45	65.5	0.000
Regularly active	26 (10.1) -4.2	107 (41.6) 4.2	133			12 (3.9) -5.6	55 (17.9) 5.6	67		
Total	80	177	257			148	159	307		

N = subject frequency; % = percentage.

ctr = corrected typified residuals.

χ^2 = Pearson's χ^2 test.

consumption percentages (63% according to the State Survey on the Use of Drugs in Secondary Education [*Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias*]¹ and 53.9% according to the data collected by the Health Board of the Murcia Region).²⁵ Other studies indicated a 25-27% regular alcohol consumption among North American²⁰ and Icelandic¹² adolescents.

Gender acted as an outcome measure that had an impact on alcohol consumption patterns. This study evidenced a higher and statistically significant proportion of girls who drink alcohol (17% more among girls than boys). A similar relationship was observed in a study conducted by Tur et al.,²¹ who demonstrated that 65% of girls consumed alcohol versus 53% of boys. Likewise, in the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD) study, conducted in different European countries (Sweden, Iceland, Norway, Finland, Estonia and Lithuania), a higher level of alcohol consumption was observed among women.

A retrospective analysis of the different studies comparing consumption based on gender shows that there has been a sensitive reduction in gender differences, resulting in a trend towards similar consumption rates. Such trend may be the consequence of increased independence of women.²⁸ Not with standing this, boys continue to show a higher alcohol consumption rate than girls.²⁹ However, the subjective feeling of intoxication is greater among girls with the same level of blood alcohol than boys.³⁰

One of the most important aspects in the relationship between sport and physical activity and alcohol consumption is the interaction between these outcome measures. The analysis conducted in this study evidences that regular sport and physical activity is positively related to a lower regular alcohol consumption among adolescents, and that such relationship differs depending on gender. In this regard, Ruiz-Juan et al.⁶ conducted a study in adolescents from different education levels and found a significant relationship during the secondary school stage. Likewise, Tur et al.²¹ studied 445 adolescents aged between 14 and 18 years old and found that those who did more sport and physical activity consumed less alcohol. Similarly, Terry-McElrath et al.¹³ observed a positive relationship between sport activity and alcohol consumption among North American 13-14 year-old students. On the contrary, such relationship was not observed among adolescents who frequently

took part in group sports. In addition, Werch et al.²² implemented an intervention program that included sport and physical activity in a group of North American adolescents. When results were compared against a control group who had not taken part in the program, Werch et al. found that alcohol consumption had been lower in the intervention group. In this regard, Kristjansson et al.¹² conducted a study in 3117 Icelandic adolescents aged between 14 and 15 years old who were separated into two groups: an intervention group with adolescents who did sports and received health-related information, and a control group. Following data analysis, the intervention group evidenced a lower alcohol consumption level than the control group.

Based on the analysis of these investigations, it may be suggested that sport and physical activity is associated with a lower prevalence of alcohol consumption in these age groups. Such practice may have a protective and preventive effect against unhealthy habits among adolescents.²⁹ In our study, it was observed that adolescents who reported to do sport and physical activity are associated with a negative alcohol use, among both girls and boys. For this reason, we may state that sport and physical activity may be a valid indicator to promote a healthy lifestyle among adolescents, although certain studies have found a reverse association.^{14,16} In this regard, Lisha et al.¹⁵ reviewed studies on the participation in sport activity and alcohol consumption and found only two out of 29 studies had shown a positive relationship between both outcome measures.

This study poses several limitations that should be taken into consideration. First of all, this is a descriptive study and, therefore, no causative assumptions may be made based on collected data. Secondly, the study's cross-sectional nature is a limitation for establishing directionality in observed associations. It is necessary to focus more deeply on other outcome measures that may interact in the relationship between sport and physical activity and alcohol consumption.

Sport and physical activity may have an inhibitory effect against alcohol consumption among adolescents. It may be suggested that regular sport and physical activity out of school is related to a lower prevalence of alcohol consumption; therefore, there is a lower probability of finding adolescents who drink alcohol among those who spend more time doing physical activity during their leisure time.

It is necessary for public organizations to foster sport and physical activity among adolescents, especially girls, and to create health promotion centers by means of sport and physical activity aimed at improving adolescent well-being so as to increase leisure time spent doing it.^{3,22}

To sum up, almost half of adolescents consume alcohol, and consumption rates are higher among girls. On the contrary, girls have evidenced lower levels of sport and physical activity than boys. Sport and physical activity is negatively associated with alcohol consumption among both girls and boys. ■

Acknowledgments

To the entire faculty of the Secondary Education facilities where surveys were administered. To the Education, Training and Labor Board for facilitating the authorization to conduct the study at the selected facilities.

REFERENCES

- España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Secundaria (ESTUDES), 1994-2010. [Accessed on: October 30, 2015]. Available at: http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2010.pdf.
- Sánchez-Ventura JG, Grupo Prev Infad. Prevención del consumo de alcohol en la adolescencia. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2012;14(56):335-42.
- Orgaz Gallego MP, Segovia Jiménez M, López de Castro F, Tricio Armero MA. Consumo de alcohol en escolares toledanos: motivos y alternativas. *Aten Primaria* 2005;36(6):297-302.
- Organización Mundial de la Salud. Alcohol. Nota descriptiva N° 349. Ginebra, 2015. [Accessed on: October 28, 2015]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/>.
- Galán I, Rodríguez-Artalejo F, Díez-Gañán L, Tobías A, et al. Clustering of behavioural risk factors and compliance with clinical preventive recommendations in Spain. *Prev Med* 2006;42(5):343-7.
- Ruiz-Juan F, De la Cruz-Sánchez E, García-Montes ME. Motivos para la práctica deportiva y su relación con el consumo de alcohol y tabaco en jóvenes españoles. *Salud Pública Méx* 2009;51(6):496-504.
- Riala K, Hakko H, Isohanni M, Järvelin MR, et al. Teenage smoking and substance use as predictors of severe alcohol problems in late adolescence and in young adulthood. *J Adolesc Health* 2004;35(3):245-54.
- Rodríguez García PL, López Villalba FJ, López Miñarro PA, García Cantó E. Práctica de ejercicio físico y su relación con el consumo de tabaco en adolescentes. Diferencias entre géneros. *Adicciones* 2013;25(1):29-36.
- Pate RR, Saunders R, Dishman RK, Addy C, et al. Long-term effects of a physical activity intervention in high school girls. *Am J Prev Med* 2007;33(4):276-80.
- Telama R, Yang X, Viikari J, Välimäki I, et al. Physical activity from childhood to adulthood: a 21-year tracking study. *Am J Prev Med* 2005;28(3):267-73.
- Pastor Y, Balaguer I, García-Merita M. Relaciones entre el autoconcepto y el estilo de vida saludable en la adolescencia media: un modelo exploratorio. *Psicothema* 2006;18(1):18-24.
- Kristjansson AL, James JE, Allegrante JP, Sigfusdottir ID, et al. Adolescent substance use, parental monitoring, and leisure-time activities: 12-year outcomes of primary prevention in Iceland. *Prev Med* 2010;51(2):168-71.
- Terry-McElrath YM, O'Malley PM, Johnston LD. Exercise and substance use among American Youth, 1991-2009. *Am J Prev Med* 2011;40(5):530-40.
- Dever BV, Schulenberg JE, Dworkin JB, O'Malley PM, et al. Predicting risk-taking with and without substance use: the effects of parental monitoring, school bonding, and sports participation. *Prev Sci* 2012;13(6):605-15.
- Lisha NE, Sussman S. Relationship of high school and college sports participation with alcohol, tobacco, and illicit drug use: a review. *Addict Behav* 2010;35(5):399-407.
- Rupps E, Haenle MM, Steinacker J, Mason RA, et al. Physical exercise in southern Germany: a cross-sectional study of an urban population. *BMJ Open* 2012;2(2):e000713.
- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(8):1381-95.
- Comisión Internacional de Tests. Directrices internacionales para el uso de los tests. Madrid: Colegio Oficial de Psicólogos; 2000.
- Muñiz J, Elosua P, Hamblenton RK. Directrices para la traducción y adaptación de los tests: segunda edición. *Psicothema* 2013;25(2):151-7.
- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring the future. National results on drug use: 2012 overview of key findings on adolescent drug use. Ann Arbor: Institute for Social Research; 2013.
- Tur JA, Puig MS, Pons A, Benito E. Alcohol consumption among school adolescents in Palma de Mallorca. *Alcohol Alcohol* 2003;38(3):243-8.
- Werch Ch, Moore MJ, DiClemente CC, Bledsoe R, et al. A multihealth behavior intervention integrating physical activity and substance use prevention for adolescents. *Prev Sci* 2005;6(3):213-26.
- Gómez LF, Duperly J, Lucumi DI, Gámez R, et al. Nivel de actividad física global en la población adulta de Bogotá (Colombia). Prevalencia y factores asociados. *Gac Sanit* 2005;19(3):206-13.
- Levin S, Lowry R, Brown DR, Dietz WH. Physical activity and body mass index among US adolescents: youth risk behavior survey, 1999. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(8):816-20.
- Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia. Consumo de drogas en estudiantes de la Región de Murcia, 2010. *Bol Epidemiol Murcia* 2012;32(754):61-6.
- Martinsen M, Sundgot-Borgen J. Adolescent elite athletes' cigarette smoking, use of snus, and alcohol. *Scand J Med Sci Sports* 2014;24(2):439-46.
- Hibell B, Guttormsson U, Ahlström S, Balakireva O, et al. The 2011 ESPAD report. Substance use among students in 36 European countries. Stockholm: Swedish Council for Information on Alcohol and other Drug; 2012. [Accessed on: October 28, 2015]. Available at: http://www.espad.org/Uploads/ESPAD_reports/2011/The_2011_ESPAD_Report_FULL_2012_10_29.pdf.
- Kerr-Corrêa F, Tucci AM, Hegedus AM, Trinca LA, et al. Drinking patterns between men and women in two distinct Brazilian communities. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30(3):235-42.
- Ruiz-Juan F, Ruiz-Risueño J. Variables predictoras de consumo de alcohol entre adolescentes españoles. *An Psicol* 2011;27(2):350-9.
- Salamó Avellaneda A, Gras Pérez ME, Font-Mayolas S. Patrones de consumo de alcohol en la adolescencia. *Psicothema* 2010;22(2):189-95.

ANNEX

The following questions are related to alcohol consumption.
We expect you to answer all questions.

1. Have you received sufficient information about the harmful effects of alcohol at your school?

- A lot
- Pretty much.
- Little
- Not at all

2. Do you think alcohol is a drug?

- Yes
- No

3. What persons in your circle drink alcohol regularly? (Indicate as many as you think necessary)

- My father
- My mother
- My siblings
- My boyfriend/girlfriend
- My friends
- Other persons (indicate who)

4. Have you ever drunk alcohol? (Indicate "No" if you have only tasted or taken a sip of alcohol)

- Yes
- No

If you answered "No", skip to question 12.

5. How old were you when you first tried alcohol? (Consider that you have not tried alcohol if you have only tasted or taken a sip of alcohol).

..... years old

6. Where did you first try alcohol? (Indicate only one place)

- On the street
- At home or at a friend's house
- In a bar/disco
- Other (indicate where)

7. Who offered you alcohol for the first time? (Indicate only one place)

- My father
- My mother
- A friend
- A family member (sibling, cousin, aunt/uncle)
- Other person (indicate who)

8. Have you drunk at least five alcoholic beverages in the past two weeks? One beverage refers to a glass of alcohol, such as beer, wine, alcohol combinations, cocktail, champagne/cider, a shot, sangria, etc.

- Yes
- I do not drink

If you answered "Yes", skip to question 9.

If you answered "I do not drink", skip to question 12.

9. Have you ever got drunk? (to the point that you do not remember what you did the night before)

- Yes
No ==> Skip to question 11.

10. How old were you when you first got drunk?

..... years old

11. Why do you drink alcohol? (Indicate as many as you think necessary)

- Because it makes me happier
Because it makes it easier to make friends
Because it helps me act like an adult
Because it helps me have a good time with my friends
Because my friends drink
Because my parents drink
Other (indicate your reasons)

Below you will find a series of issues related to regular physical activity you do in your daily life.

Sport: sport refers to both physical activity (aerobics, footing, muscle-building, etc.) and sports (soccer, basketball, swimming, etc.) done out of school.

Regular sport and physical activity:

12. Do you do any sport or physical activity regularly (at a club, gym, outdoors, etc.) at least once a week?

- Yes
No

If you answered "No", skip to question 16.

13. What sport or physical activity is it?

.....

14. How often do you practice it on a weekly basis?

- 1-2 days
3 days
4 days
5 or more days

15. Approximately how many hours a day do you spend doing it?

- 30 minutes
30 minutes-1 hour
1-2 hours
More than 2 hours

The following questions are related to some basic characteristics about you and your immediate environment. We expect you to answer all questions.

16. What is your gender?

Male

Female

17. How old are you?

..... years old

18. What grade are you in?

3rd grade of OSE

4th grade of OSE

1st grade of high school

19. How much money do you have available every week?

Less than 10 Euros

10-15 Euros

15-20 Euros

More than 20 Euros

20. At present, are you a member of a sports club?

Yes

No

21. Have you ever repeated a grade?

Yes

No

22. Compared to your classmates, how do you think your health status is?

Better

The same

Worse

23. In general, how old are your friends?

Older than me

The same as me

Younger than me

24. Have you ever failed Physical Education?

Yes

No

THANK YOU FOR YOUR HELP.

Riesgo de afectación coronaria en la enfermedad de Kawasaki

Risk of coronary artery involvement in Kawasaki disease

Lic. María Soriano-Ramos,^a Máster Elena Martínez-del Val,^a

Dra. Sagrario Negreira Cepeda,^a Dra. María I. González-Tomé,^a Lic. Pilar Cedena Romero,^a

Dra. Elisa Fernández-Cooke,^a Lic. Leticia Albert de la Torre^a y Lic. Daniel Blázquez-Gamero^a

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica con riesgo de afectación coronaria. Nuestro objetivo es identificar los factores de riesgo asociados a la afectación coronaria en pacientes con enfermedad de Kawasaki completa e incompleta.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes diagnosticados con enfermedad de Kawasaki en un hospital terciario entre 2008 y 2014. Se utilizaron los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Cardiología para definir la enfermedad de Kawasaki en su forma completa e incompleta.

Resultados: Treinta y un niños fueron diagnosticados con enfermedad de Kawasaki; 24 cumplían criterios para la forma completa y 7, para la incompleta. Cinco presentaban afectación coronaria. Uno de ellos presentaba enfermedad de Kawasaki incompleta (1/7= 14,3%), y los 4 restantes, enfermedad de Kawasaki completa (4/24= 16,7%). No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de afectación coronaria entre ambos grupos ($p= 1,0$). Los pacientes con afectación coronaria tenían una proteína C reactiva mayor (mediana: 16,2 mg/dl vs. 8,4 mg/dl; $p= 0,047$) y una menor albuminemia (mediana: 3,2 mg/dl vs. 3,99 mg/dl; $p= 0,002$). **Conclusiones:** El riesgo de afectación coronaria de la enfermedad de Kawasaki incompleta es similar al de la enfermedad de Kawasaki completa, por lo que, en pacientes con la forma incompleta de la enfermedad, no se debería demorar el tratamiento con inmunoglobulina. En nuestra población, los valores de proteína C reactiva y de albúmina se relacionan con un mayor riesgo de afectación coronaria.

Palabras clave: enfermedad de Kawasaki, factores de riesgo, enfermedad de la arteria coronaria.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.107>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK), descrita en 1967 por Tomisaku Kawasaki, es una vasculitis sistémica de etiología desconocida que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. Es un proceso inflamatorio agudo,

autolimitado, pero potencialmente grave por las complicaciones cardíacas que se pueden producir.¹ Aunque la EK es más frecuente en países asiáticos, especialmente en Japón, con una incidencia anual de 239,6/100 000 niños menores de 5 años, la enfermedad tiene una distribución universal y se puede manifestar en niños de cualquier grupo étnico.² En Estados Unidos, la EK tiene una tasa global de hospitalización de 17,1/100 000 niños. En Europa, algunos estudios establecen la incidencia de EK entre 4,9 por 100 000 niños menores de 5 años en Dinamarca y 9/100 000 niños en Francia.²

El pronóstico de la enfermedad depende del grado de afectación coronaria (AC). Hasta un 15%-25% de los pacientes no tratados presentan AC, lo que disminuye a menos de un 5% en los pacientes que reciben tratamiento con gammaglobulina antes del décimo día de enfermedad.^{1,3} Actualmente, la EK se considera la principal causa de cardiopatía adquirida en la infancia en los países desarrollados.^{3,4} La forma de presentación incompleta de la EK se ha relacionado con un mayor retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento, que, a su vez, podrían ocasionar un mayor riesgo de AC.^{5,6}

El objetivo de este estudio es identificar los factores de riesgo asociados a la afectación coronaria en pacientes con EK completa e incompleta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo que recoge las historias clínicas de los niños

a. Servicio de Pediatría, Fundación para la Investigación Biomédica Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Correspondencia:
Lic. María Soriano-Ramos,
sorianoramosmaria@gmail.com.

Financiamiento:
ninguno.

Conflicto de intereses:
ninguno que declarar.

Recibido: 6-8-2015
Aceptado: 16-10-2015

menores de 18 años diagnosticados con EK en un hospital terciario entre enero de 2008 y diciembre de 2014.

El diagnóstico de EK en sus formas completa e incompleta se estableció de acuerdo con los criterios definidos por la Asociación Americana de Cardiología (*American Heart Association*; AHA, por sus siglas en inglés).⁷ Los criterios diagnósticos de la EK completa fueron fiebre de, al menos, 5 días de duración y presencia de, al menos, 4 de los siguientes 5 criterios: (1) cambios en las extremidades: eritema de palmas y plantas o edema de manos y pies en fase aguda y/o descamación periungueal de manos y/o pies en fase subaguda; (2) exantema polimorfo; (3) inyección conjuntival bilateral no exudativa; (4) cambios en los labios y la mucosa oral: labios fisurados y eritematosos, lengua aframbuesada e hiperemia faríngea; (5) adenopatía cervical (> 1,5 cm de diámetro), excluidas otras enfermedades con clínica similar. Los criterios diagnósticos de la EK incompleta fueron los siguientes:⁷ fiebre de, al menos, 5 días de duración y presencia de 2 o 3 de los criterios clínicos de la enfermedad previamente referidos, junto con proteína C reactiva (PCR) ≥ 3 mg/dl y/o velocidad de sedimentación globular (VSG) ≥ 40 mm/h y, al menos, 3 de las siguientes alteraciones analíticas: albúmina ≤ 3 g/dl, anemia para la edad, elevación de transaminasa glutámico-pirúvica (*glutamic pyruvic transaminase*; GPT, por sus siglas en inglés), plaquetas tras el 7º día $\geq 450\,000/\text{mm}^3$, leucocitos totales $\geq 15\,000/\text{mm}^3$ y piuria ≥ 10 leucocitos/campo de gran aumento. Se definió el primer día de la enfermedad como el primer día de fiebre con temperatura corporal ≥ 38 °C.

Se consideró tratamiento estándar al recogido en el consenso de la Academia Americana de Pediatría,⁷ que consiste en la administración de una dosis de gammaglobulina por vía intravenosa (2 g/kg) asociada a ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis antiinflamatorias (80-100 mg/kg) hasta 48-72 horas después del cese de la fiebre y la normalización de la PCR, para continuar con AAS en dosis antiagregantes (3-5 mg/kg), al menos, durante 2 semanas y, si existen alteraciones coronarias, hasta que estas desaparezcan.

Se realizó ecocardiografía en las primeras 48 horas tras el diagnóstico de EK completa o incompleta. De acuerdo con el grupo de estudio de la EK de la AHA,⁷ se consideraron los siguientes grados de estratificación de riesgo: (I) sin cambios coronarios; (II) dilatación o ectasia

coronaria transitoria que desaparecía en 6-8 semanas; (III) aneurisma único > 3 mm, pero < 6 mm en ≥ 1 arteria coronaria; (IV) ≥ 1 aneurisma de ≥ 6 mm o múltiples aneurismas en una misma arteria coronaria; y (V) obstrucción coronaria en la angiografía. Se consideró ectasia coronaria a toda dilatación ≤ 3 mm con puntaje Z > 2.

La base de datos del estudio se realizó utilizando el programa Microsoft Access 2010 y, para el análisis estadístico, se usó el programa IBM SPSS Statistics 20.0.

La descripción de las variables cuantitativas se realizó usando la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) según la distribución de cada variable. Las variables cualitativas se expresaron en forma de recuentos (n) y porcentajes (%). La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba T de Student si la distribución de la variable cumplía los criterios de normalidad o la prueba U de Mann-Whitney si la distribución no era normal. Las comparaciones entre dos variables cualitativas se realizaron mediante la prueba chi cuadrado. Se ha considerado una $p < 0,05$ como límite de la significación estadística.

Este estudio se ha realizado siguiendo los principios de buenas prácticas recogidos en la Declaración de Helsinki. El Comité de Ética del Hospital autorizó la realización del trabajo.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, 35 niños fueron diagnosticados con EK; 24 (77,4%) cumplían criterios para la forma completa y 7 (22,6%), para la forma incompleta. Cuatro niños fueron excluidos porque no cumplían los criterios diagnósticos de EK (completa o incompleta) o estos no figuraban correctamente identificados en las historias clínicas.

Las características generales de los 31 pacientes incluidos como género y edad al momento del diagnóstico aparecen en la *Tabla 1*. Las edades en los 5 pacientes con AC fueron de 3,2; 5,6; 6,8; 12,1 y 58,3 meses. La mediana de edad de este grupo de pacientes fue de 6,8 meses (RIQ: 4,4-35,2).

El 32,2% de los casos se presentaron en invierno; 25,8%, en verano; 22,6%, en primavera; y 19,3%, en otoño. La mediana del número de visitas al Servicio de Urgencias previas al diagnóstico fue de 1,00 (RIQ: 1-3). Dieciocho pacientes (58,1%) habían recibido antibioterapia previa al diagnóstico de EK por sospecha de una enfermedad bacteriana.

Manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas

Las manifestaciones clínicas que presentaban los pacientes en el momento del diagnóstico de la EK se recogen en la *Tabla 1*. Junto con estos criterios diagnósticos de la EK, se debe destacar que 3 pacientes presentaron hepatomegalia y 1, hidrops vesicular. La irritabilidad estuvo presente, sobre todo, en los pacientes de menor

TABLA 1. Características generales y manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico

	Número absoluto	Frecuencia (%)
Características generales		
Género (varones); n (%)	19	61,3
Edad en meses; mediana (RIQ)	18	12,2-40,3
Menores de 5 años; n (%)	27	87
Menores de 1 año; n (%)	7	22,6
Fiebre \geq 5 días*		
Duración media: 7,71 (5-25); DE: 4,82		
Mediana: 1 (RIQ: 1-3)	31	100
Temperatura máxima media: 39,5 °C; DE: 0,5		
Adenopatía (> 1,5 cm)*		
Izquierda	5	29,4
Derecha	10	58,8
Bilateral	2	11,8
Exantema*		
Maculopapuloso	6	21,4
Escarlatiniforme	14	50
Urticarioforme	2	7,1
Otros (excepto petequeal o vesiculoampoloso)	6	21,4
Hiperemia conjuntival sin secreciones*		
	28	90,3
Afectación de labios/cavidad oral*		
Labios rojos/fisurados	26	100
Lengua aframbuesada	18	78,3
Hiperemia faríngea	24	77,4
Cambios en las extremidades*		
Fase aguda: eritema/edema en manos-pies	16	100
Fase subaguda: descamación periungueal	26	89,7
Descamación perineal		
	5	26,3
Irritabilidad		
	20	69
Afectación gastrointestinal (vómitos, diarrea, dolor abdominal, hepatomegalia, ictericia, hidrops vesicular)		
	15	48,4
Afectación articular (artralgias, artritis)		
	4	15,4
Estado general al momento del diagnóstico		
Bueno	19	61,3
Regular o malo	12	37,7

* Criterios clínicos diagnósticos.
DE: desvío estándar; RIQ: rango intercuartílico.

edad. En concreto, el 75% de los menores de 2 años, así como el 100% de los menores de un año, presentaron este síntoma como hallazgo característico. Se detectó piuria estéril en 9 casos (29%). En cuanto a las diferencias clínicas principales entre EK incompleta y completa, encontramos que, en los 7 pacientes con EK incompleta, los hallazgos más comunes fueron la descamación periungueal y los síntomas gastrointestinales, ambos en 5 de los pacientes. Cambios en las extremidades, como eritema y/o edema, así como la presencia de adenopatía > 1,5 cm, tan solo estuvieron presentes en 2 de los 7 niños con EK incompleta. Los valores analíticos al momento del ingreso de la EK están recogidos en la *Tabla 2*.

Tratamiento

La gammaglobulina se administró a los 31 pacientes (100%) y, en 3 casos, no figuraba en la historia si habían recibido o no AAS. Ocho casos presentaron fiebre más de 24 horas tras la primera dosis de gammaglobulina, por lo que, en 5 de ellos, se aplicó una segunda dosis. En 6 casos, se administraron corticoides durante el tratamiento, dos de los cuales ya habían recibido una segunda dosis de gammaglobulina. La mediana del tiempo desde el inicio de la clínica hasta el inicio del tratamiento con gammaglobulina fue de 7 días (RIQ: 7-10) en los pacientes con EK incompleta, una mediana de 1 día más con respecto a las formas completas de la enfermedad (mediana 6; RIQ: 5-7,25).

TABLA 2. Datos analíticos

Datos de laboratorio	Mediana	Rango intercuartílico
Leucocitos totales (cél./mm ³)	15 800	11 400-20 800
Neutrófilos (cél./mm ³)	10 200	7 900-14 220
Linfocitos (cél./mm ³)	3 800	1 700-5 313
Plaquetas (cél./mm ³)	388 000	274 000-514 000
Hemoglobina (g/dl)	11,3	10,4-11,8
Albumina (g/dl)	3,91	3,60-4,05
Bilirrubina (mg/dl)	0,37	0,20-0,57
GPT (U/L)	29	16,8-123,3
Sodio (mEq/L)	137	135-138
Potasio (mEq/L)	4,3	4,13-5,05
PCR (mg/dl)	9,73	7,11-16,10
PCT (ng/ml)	2,24	0,18-4,43
VSG en la 1. ^a h (mm)	70	25-102

Datos analíticos:

GPT (ALT): piruvato-glutamato transaminasa (alanina aminotransferasa); PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Complicaciones

Se detectó AC en 5 pacientes (16,1%). Se presentó en 4 (16,7%) de las EK completas y en 1 (14,3%) de las EK incompletas. De los 5 casos, uno presentaba dos aneurismas de 5 y 3,4 mm de diámetro en la arteria coronaria izquierda y un aneurisma de 6 mm en la coronaria derecha (riesgo IV). Otros dos pacientes presentaban exclusivamente dilatación de arterias coronarias: uno de ellos, de la coronaria derecha de hasta 3 mm (puntaje Z: +4,7) y el otro paciente, de coronaria derecha (3 mm; puntaje Z: +3,27) e izquierda (2,8 mm; puntaje Z: +2,42), ambos casos con grado de riesgo II. Los dos restantes presentaban grado de riesgo III: en uno de ellos, se evidenció una dilatación de la coronaria izquierda de 2,7 mm (puntaje Z: +3,25) junto con una imagen aneurismática de 3,6 mm de diámetro máximo en descendente anterior. El otro niño presentaba aneurisma en el tronco de la coronaria izquierda de 4,7 mm y ectasia coronaria del tronco izquierdo (descendente anterior: 3,3 mm; circunfleja: 3,2 mm). En 2 casos, la AC se localizó en el lado izquierdo, mientras que, en el resto, fue bilateral (3/5). Asimismo, se pudieron evidenciar otras alteraciones cardíacas, como el derrame pericárdico, que estuvo presente en 6 pacientes, de los cuales 1 tenía AC.

Dos pacientes presentaron resolución completa de la AC en el control ecocardiográfico de las 6 semanas. Tres pacientes presentaron persistencia de las alteraciones coronarias, que no se resolvieron al año de seguimiento.

Factores de riesgo para la afectación coronaria

Los resultados del análisis estadístico de los parámetros clínicos y analíticos estudiados en los pacientes sin y con AC se muestran en la *Tabla 3*. Los pacientes con AC presentaban una menor albuminemia (3,2 vs. 3,99 mg/dl; $p=0,002$) y, para un punto de corte $< 3,5$ mg/dl de albuminemia, una sensibilidad del 100%, una especificidad del 92,3%, un valor predictivo positivo (VPP) del 71,4% y un valor predictivo negativo (VPN) del 100%.

Los pacientes con AC tenían una PCR mayor (mediana: 16,2 mg/dl frente a 8,4 mg/dl; $p=0,047$) y presentaban, para un punto de corte de PCR > 12 mg/dl, una sensibilidad del 100%, una especificidad del 69,2%, un VPP del 38,5% y un VPN del 100%.

El área bajo la curva (*Receiver Operator Characteristic*; ROC, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico de AC de la PCR (*Figura 1*) y la albúmina (*Figura 2*) fue de 0,785 (IC 95%: 0,63-0,94) y 0,938 (IC 95%: 0,85-1,00), respectivamente.

En el subgrupo de pacientes con EK completa, la presencia de síntomas gastrointestinales al momento del ingreso se relacionó con el desarrollo de AC ($p=0,02$), así como los mayores valores de bilirrubina, con una mediana de 0,65 mg/dl (RIQ: 0,57-0,98; $p=0,02$) frente a una mediana de 0,3 mg/dl (RIQ: 0,2-0,4) en los pacientes sin AC.

No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de AC entre las formas completas e incompletas al momento del diagnóstico ($p=1,0$), y se halló una prevalencia de lesiones coronarias

Tabla 3. Resultados del análisis estadístico en pacientes sin y con afectación coronaria

Datos clínicos o de laboratorio	Sin AC (n= 26) Mediana (RIQ)	Con AC (n= 5) Mediana (RIQ)	p-valor
Género*	14/26 varones	5/5 varones	0,056
Nº de días de fiebre	6,0 (5-7,5)	7,0 (6,5-14)	0,172
Leucocitos totales (cél./mm ³)	15250 (11375-20125)	19800 (14950-22250)	0,248
Neutrófilos totales (cél./mm ³)	9990 (6818-13700)	14220 (9050-15937)	0,179
Linfocitos totales (cél./mm ³)	4200 (2150-5320)	3400 (1168-5620)	0,747
Hemoglobina (g/dl)	11,3 (10,4-12,03)	10,4 (9,8-11,5)	0,170
Plaquetas (cél./mm ³)	411000 (268250-522250)	342000 (233000-576000)	0,707
Albúmina (g/dl)	3,99 (3,78-4,10)	3,23 (2,42-3,29)	0,002
Bilirrubina (mg/dl)	0,3 (0,2-0,48)	0,63 (0,35-1,31)	0,066
GPT (U/L)	22 (14-123,5)	75 (29-109,5)	0,231
Na (mEq/L)	137 (135-138)	134 (131-138)	0,189
K (mEq/L)	4,3 (4,1-5)	4,2 (3,5-4,7)	0,472
PCR (mg/dl)	8,42 (5,85-15,07)	16,2 (12,17-19,0)	0,047
PCT (ng/ml)	1,73 (0,12-3,52)	4,05 (1,22-)	0,355

* Género: los datos se muestran en cociente de valores absolutos.

AC: afectación coronaria; RIQ: rango intercuartílico; GPT: piruvato-glutamato transaminasa; Na: sodio; K: potasio; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

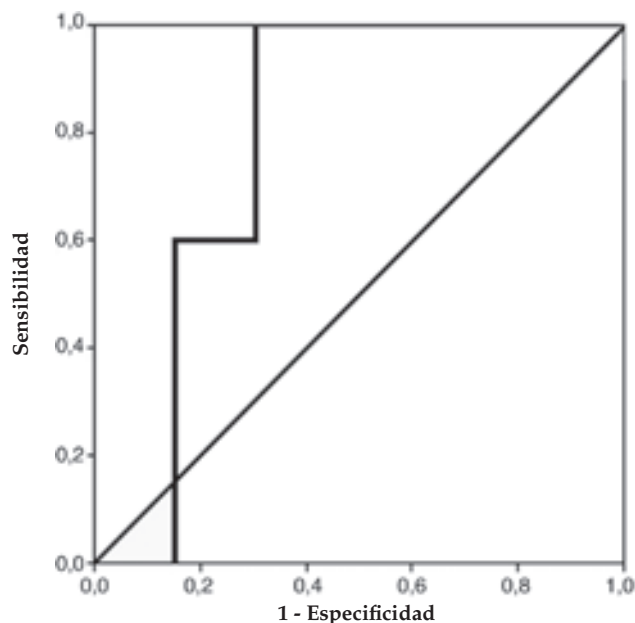
similar entre ambos grupos ($1/7= 14,3\%$ en las formas incompletas y $4/24= 16,7\%$ en las completas).

DISCUSIÓN

La etiología de la EK es desconocida, y no existe ningún dato clínico o de laboratorio

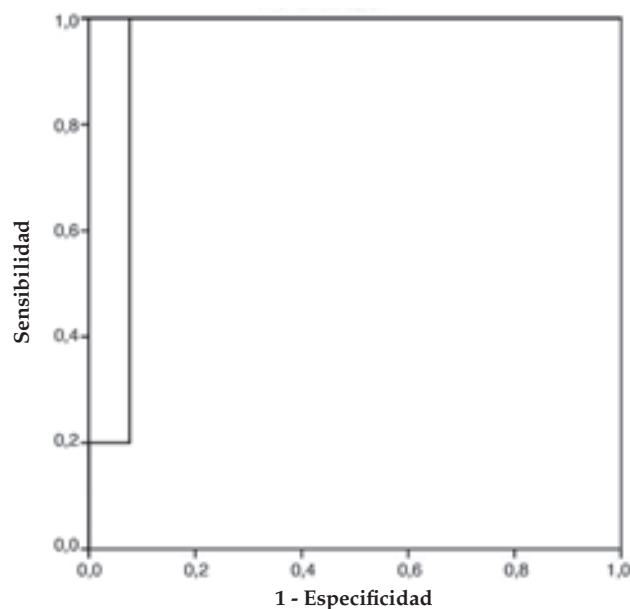
patognomónico para su diagnóstico, por lo que dependemos de los criterios clínicos. Sin embargo, existen niños con una EK incompleta que no cumplen todos los criterios, pero que pueden presentar alteraciones coronarias. La prevalencia de la forma incompleta de la EK en diversos estudios oscila entre un 15% y un

FIGURA 1. Curva ROC para el diagnóstico de afectación coronaria de la proteína C reactiva.



Área bajo la curva: 0,785. Intervalo de confianza del 95% (0,627-0,942).

FIGURA 2. Curva ROC para el diagnóstico de afectación coronaria de la albúmina



Área bajo la curva: 0,938. Intervalo de confianza del 95% (0,850-1,000).

36,2%⁵ de los casos de EK. La definición que los diferentes autores hacen de la forma incompleta de la EK condiciona la prevalencia de AC que se encuentra en los estudios publicados. Sudo et al.^{5,8} utilizaron como criterio diagnóstico obligado en la EK incompleta la presencia de AC en la ecocardiografía, por lo que el 100% de los casos de EK incompleta presentaban AC. Manlhiot et al.^{5,9} definieron la EK incompleta como fiebre \geq 5 días y 2 o 3 de los criterios clásicos, sin tener en cuenta los hallazgos ecocardiográficos. Encontraron una incidencia de AC similar a los pacientes con EK completa. En nuestro estudio, la prevalencia de AC en las formas incompletas y completas es similar (14,3% y 16,7%; $p=1,0$).

Se ha visto, gracias a la ecocardiografía, que un número sustancial de niños con EK y AC no cumplen los criterios diagnósticos clásicos.¹⁰ Dado que la presencia de AC es un criterio demasiado restrictivo y específico de EK incompleta, la AHA ha creado un algoritmo con criterios clínicos y analíticos para la evaluación y el tratamiento de los pacientes con sospecha de EK incompleta, que hemos utilizado como referencia en este estudio. Al igual que en otros trabajos,¹¹ hemos encontrado un mayor retraso diagnóstico de las formas incompletas, que, en nuestro caso, ha sido de 24 horas (7 vs. 6 días) y que podría relacionarse con un mayor riesgo de desarrollo de AC en las formas incompletas.

En nuestra serie, la PCR y los valores de albúmina se han relacionado con el riesgo de presentar AC, al igual que se ha observado en otros estudios.¹² En el nuestro, la albuminemia ha mostrado un AUC de 0,938, lo que indica que existe una excelente correlación entre los menores valores de albúmina (punto de corte $<3,5$ mg/dl) y el riesgo de AC. Otros factores de riesgo previamente descritos para el desarrollo de AC, como la edad menor de un año o mayor de 9 años, la leucocitosis o la hiponatremia, no se confirmaron en nuestro estudio, probablemente debido a la limitación que supone el tamaño muestral. N. Kitano et al,¹³ en una cohorte de casos consecutivos formada por 1415 pacientes con EK, encontraron que la proporción de pacientes con AC era significativamente menor en el grupo de edad de 11 a 48 meses (2%, 17/859), comparada con el grupo formado por los menores de 11 y los mayores de 48 meses (5,2%, 29/556), respectivamente ($p=0,001$). Estos resultados son concordantes con nuestros datos, ya que, de los 5 pacientes con AC, tres eran menores de 11 meses y uno era mayor de 48 meses. El otro paciente

presentaba una edad comprendida en el rango intermedio (12,1 meses).

Aunque la presencia de afectación gastrointestinal (vómitos, diarrea, dolor abdominal, ictericia, hidrops vesicular) y los niveles mayores de bilirrubina no son factores clásicamente relacionados con el riesgo de AC, D. Y. Yi et al.¹⁴ estudiaron esta posible asociación y encontraron que el hidrops vesicular y las cifras mayores de bilirrubina se relacionaban de forma significativa. En nuestro estudio, en las formas completas, los síntomas gastrointestinales y las cifras mayores de bilirrubina también se relacionaron significativamente con AC. De forma similar, K. H. Cho et al.,¹⁵ analizaron retrospectivamente los factores predictores de resistencia al tratamiento con inmunoglobulina en 311 pacientes con EK completa e incompleta y encontraron que niveles de bilirrubina total $>0,56$ mg/dl eran significativamente predictores de resistencia en los pacientes con EK completa.

En nuestro Centro, a los pacientes con EK se les realiza ecocardiografía al momento del diagnóstico y a las 6-8 semanas de evolución. Si presentan AC, se realizan de forma seriada según los hallazgos. Si ambas son normales, se interrumpe el seguimiento. Sin embargo, en el estudio de V. Shah et al,¹⁶ se analizaron los marcadores de daño endotelial en 92 pacientes con EK 8,3 años después de haber padecido la enfermedad y se los comparó con pacientes controles. Encontraron que, en los pacientes con EK, varios de estos marcadores persistían significativamente elevados, tanto en los pacientes con AC como en los que no tenían AC, lo que sugirió la necesidad de un seguimiento a largo plazo en todos los pacientes que habían padecido EK, aunque no tuvieran AC.

La principal limitación del estudio consiste en su carácter retrospectivo, con los sesgos inherentes a este tipo de estudios. Otra es que no existe una única definición de "EK incompleta" y esta variabilidad puede hacer que los resultados difieran de unos a otros estudios. La definición que hemos utilizado es la propuesta por la AHA en las guías clínicas de referencia a nivel mundial. La EK viene definida por criterios diagnósticos clínicos, y su diagnóstico viene condicionado por diversos factores, como puede ser la experiencia del médico que atiende al paciente. En el estudio, hemos intentado incluir solo a aquellos pacientes en los que la historia clínica reflejaba claramente los criterios clínicos establecidos definidos, y los 4 casos dudosos fueron excluidos.

En conclusión, el riesgo de AC de la EK incompleta es similar al de la EK completa. En los pacientes que cumplan los criterios definidos de EK incompleta, no se debería demorar el tratamiento con inmunoglobulina para evitar que un retraso diagnóstico aumentara el riesgo de AC. En nuestra población, los valores elevados de PCR y bajos de albúmina, así como la presencia de alteraciones gastrointestinales y los mayores niveles de bilirrubina, se relacionan con un mayor riesgo de AC. ■

Agradecimientos

Al Dr. Jesús Ruiz Contreras, al Dr. Pablo Rojo Conejo y al Dr. Enrique Salcedo Lobato por su contribución al trabajo. Al Dr. Miguel Ángel Granados Ruiz y a la Dra. Belén Toral Vázquez de Cardiología Infantil de nuestro Centro por su colaboración.

REFERENCIAS

1. Bou R. Enfermedad de Kawasaki. En: Asociación Española de Pediatría, ed. *Protocolos de Reumatología*. 2.ª ed. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2014. Págs.117-29.
2. Sánchez-Manubens J, Bou R, Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun* 2014;48-49:113-7.
3. Caballero-Mora FJ, Alonso-Martín B, Tamariz-Martel-Moreno A, Cano-Fernández J, et al. Enfermedad de Kawasaki en 76 pacientes. Factores de riesgo de aparición de aneurismas coronarios. *An Pediatr (Barc)* 2011;74(4):232-8.
4. Martínez Ruiz M, del Castillo Martín F, Borque Andrés C, García Miguel MJ, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc)* 2003;59(4):323-7.
5. Yu JJ. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2012;55(3):83-7.
6. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics* 2007;120(6):e1434-40.
7. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110(17):2747-71.
8. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Mieno MN, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr* 2012;171(4):651-6.
9. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, et al. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr* 2012;171(4):657-62.
10. Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics* 1999;104(1):e10.
11. Chang FY, Hwang B, Chen SJ, Lee PC, et al. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(3):241-4.
12. González Jiménez D, Alcántara Canabal L, Jiménez Treviño S, Ramos Polo E, et al. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en nuestro hospital. *Bol Pediatr* 2010;50(211):4-10.
13. Kitano N, Suzuki H, Takeuchi T, Suenaga T, et al. Epidemiologic features and prognostic factors of coronary artery lesions associated with Kawasaki disease based on a 13-year cohort of consecutive cases identified by complete enumeration surveys in Wakayama, Japan. *J Epidemiol* 2014;24(5):427-34.
14. Yi DY, Kim JY, Choi EY, Choi JY, et al. Hepatobiliary risk factors for clinical outcome of Kawasaki disease in children. *BMC Pediatr* 2014;14:51.
15. Cho KH, Kang SJ. Clinically useful predictors of resistance to intravenous immunoglobulin and prognosis of coronary artery lesions in patient with incomplete Kawasaki disease. *Korean Circ J* 2014;44(5):328-35.
16. Shah V, Christov G, Mukasa T, Brogan KS, et al. Cardiovascular status after Kawasaki disease in the UK. *Heart* 2015;101(20):1646-55.

Risk of coronary artery involvement in Kawasaki disease

María Soriano-Ramos, B.S.^a, Elena Martínez-del Val, Magister^a,
Sagrario Negreira Cepeda, M.D.^a, María I. González-Tomé, M.D.^a,
Pilar Cedena Romero, B.S.^a, Elisa Fernández-Cooke, M.D.^a, Leticia Albert de la Torre, B.S.^a
and Daniel Blázquez-Gamero, B.S.^a

ABSTRACT

Introduction: Kawasaki disease refers to systemic vasculitis with risk of coronary artery disease. Our objective is to identify risk factors associated with coronary artery disease in patients with complete and incomplete Kawasaki disease.

Material and methods: Descriptive, retrospective study conducted in patients diagnosed with Kawasaki disease in a tertiary-care hospital between 2008 and 2014. The American Heart Association diagnostic criteria were used to define complete and incomplete Kawasaki disease.

Results: Thirty-one children were diagnosed with Kawasaki disease; 24 met the criteria for the complete form, and 7, for the incomplete form of this condition. Five had coronary artery disease. One of them had incomplete Kawasaki disease (1/7= 14.3%), and the remaining four had the complete form (4/24= 16.7%). No significant differences were found between both groups ($p= 1.0$). Patients with coronary artery involvement had a higher C-reactive protein level (median: 16.2 mg/dL versus 8.4 mg/dL, $p= 0.047$) and lower albuminemia (median: 3.2 mg/dL versus 3.99 mg/dL, $p= 0.002$).

Conclusions: The risk of coronary artery involvement in incomplete Kawasaki disease is similar to that in complete Kawasaki disease; therefore, in patients with the incomplete form, immunoglobulin therapy should not be delayed. In our population, C-reactive protein and albumin levels were related to a higher risk of coronary artery involvement.

Key words: Kawasaki disease, risk factors, coronary artery disease.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.107>

INTRODUCTION

Kawasaki disease (KD), described by Tomisaku Kawasaki in 1967, is a systemic vasculitis of unknown etiology that involves small- and medium-caliber vessels. It is an acute, self-limited inflammatory but potentially severe process because of the heart complications that might occur.¹ Although KD is more frequent in Asian countries, especially in Japan, with an annual incidence of

239.6/100 000 children younger than 5 years old, the distribution pattern of the disease is universal and can be found in children of any ethnic group.² In the United States, KD has an overall hospitalization rate of 17.1/100 000 children. In Europe, some studies have established KD incidence to be between 4.9/100 000 children younger than 5 years old in Denmark and 9/100 000 children in France.²

The prognosis of the disease depends on the degree of coronary artery disease (CAD). Up to 15-25% of untreated patients have CAD. Such percentage decreases to less than 5% in patients receiving gammaglobulin treatment before day 10 of the disease.^{1,3} Currently, KD is considered the main cause of acquired heart disease during childhood in developed countries.^{3,4} Incomplete KD has been related to a greater delay in diagnosis and treatment onset, which, in turn, could result in a higher CAD risk.^{5,6}

Our objective is to identify risk factors associated with coronary artery disease in patients with complete and incomplete KD.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective, descriptive study has been performed in which medical records of children younger than 18 years old, diagnosed with KD, have been collected in a tertiary care hospital, between January 2008 and December 2014.

KD diagnosis in its complete and incomplete form was established according to the criteria defined by the American Heart Association (AHA).⁷ Complete KD diagnostic

a. Department of Pediatrics, Fundación para la Investigación Biomédica (Foundation for Biomedical Research), Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain.

E-mail address:
María Soriano-Ramos, B.S.:
sorianoramosmaria@gmail.com.

Funding:
None.

Conflict of interest:
None

Received: 08-06-2015
Accepted: 10-16-2015

criteria were fever persisting at least 5 days and the presence of at least 4 of the following 5 criteria: (1) changes in limbs: erythema of the palms and soles or swelling of the hand and feet in the acute phase and/or fingers and toes periungual desquamation in the subacute phase; (2) polymorphous exanthema; (3) bilateral non-exudative conjunctival injection; (4) changes in lips and oral cavity: erythema and cracking of lips, strawberry tongue and pharyngeal hyperemia; (5) cervical lymph node enlargement (>1.5 cm in diameter), excluding other diseases with similar clinical features. Incomplete KD diagnostic criteria were the following:⁷ fever of, at least, 5 days long and the presence of 2 or 3 of the previously mentioned clinical criteria of the disease, together with C-reactive protein (CRP) ≥ 3 mg/dL and/or erythrocyte sedimentation rate (ESR) ≥ 40 mm/h and, at least, 3 of the following analytical abnormalities: albumin ≤ 3 g/dL, anemia for the age, increased level of the glutamic pyruvic transaminase (GPT), platelet level after day 7 $\geq 450\,000/\text{mm}^3$, total leukocytes $\geq 15\,000/\text{mm}^3$ and pyuria ≥ 10 leukocytes/high power field. The first day of the disease was defined as the first day with a body temperature $\geq 38^\circ\text{C}$.

The standard treatment was that recommended by the American Academy of Pediatrics⁷ consensus that consists of the administration of an IV gammaglobulin dose (2 g/kg) combined with acetylsalicylic acid (ASA) in anti-inflammatory doses (80-100 mg/kg) up to 48-72 hours after the fever had stopped and CRP levels had normalized, to continue with ASA in antiplatelet dose (3-5 mg/kg), at least during 2 weeks, and if there are coronary artery abnormalities, until they are no longer present.

An echocardiography was done within the first 48 hours after the diagnosis of complete or incomplete KD. According to the study group of KD of the AHA,⁷ the following grades of risk stratification were considered: (I) no coronary artery changes; (II) transient coronary artery ectasia or dilation that resolved in 6-8 weeks; (III) single aneurysm >3 mm, but <6 mm in ≥ 1 coronary artery; (IV) ≥ 1 aneurysm ≥ 6 mm or multiple aneurysms in the same coronary artery; and (V) coronary artery obstruction observed during angiography. Any dilation ≤ 3 mm with a Z score >2 was considered coronary ectasia.

The study database was developed using Microsoft Access 2010, and IBM SPSS Statistics 20.0 was used for the statistical analysis.

Quantitative outcome measures were

described using the mean and standard deviation (SD), or the median and the interquartile range (IQR) based on the distribution of each outcome measure. Qualitative outcome measures were stated as counts (n) and percentages (%). Quantitative outcome measures were compared by means of the Student's t test if outcome measure distribution met normality criteria, or by the Mann-Whitney test if the distribution was abnormal. Comparisons between the two qualitative outcome measures were done with the χ^2 test. A $p < 0.05$ was considered as the limit of statistical significance.

This study was conducted following the principles of good practices outlined in the Declaration of Helsinki. The hospital Ethics Committee approved the conduction of this study.

RESULTS

During the study period, 35 children were diagnosed with KD; 24 (77.4%) met the criteria for the complete form, and 7 (22.6%), for the incomplete form. Four children were excluded because they did not meet KD (complete or incomplete) diagnostic criteria or they had not been correctly identified in the medical records.

Overall characteristics of the 31 patients included, like gender and age at the time of the diagnosis, can be seen in *Table 1*. Ages of the 5 patients with CAD were 3.2, 5.6, 6.8, 12.1 and 58.3 months old. The median age of this group of patients was 6.8 months old (IQR: 4.4-35.2).

Of all cases, 32.2% occurred in winter; 25.8%, in summer; 22.6%, in spring; and 19.3%, in autumn. The median number of visits to the Emergency Department prior to the diagnosis was 1.00 (IQR: 1-3). Eighteen (58.1%) patients had received antibiotic treatment prior to KD diagnosis due to suspected bacterial disease.

Clinical manifestations and laboratory findings

Clinical manifestations that patients had at the time of KD diagnosis are described in *Table 1*. Together with KD diagnostic criteria, it is worth pointing out that 3 patients had liver enlargement and 1, gallbladder hydrops. Irritability was especially present in younger patients. In short, 75% of children under 2 years old, and 100% of those under 1 year old had this symptom as a characteristic finding. Sterile pyuria was detected in 9 cases (29%). Regarding the main clinical differences between incomplete and complete KD, we have found that in the 7

patients with incomplete KD, the most common findings were periungual desquamation and gastrointestinal symptoms, both present in 5 of the patients. Changes in the limbs, like erythema and/or edema, and the presence of lymph node enlargement >1.5 cm were only present in 2 of the 7 children with incomplete KD. Analytical values at the time of KD diagnosis are shown in Table 2.

TABLE 1. General characteristics and clinical manifestations at the time of diagnosis

	Absolute number	Frequency (%)
General characteristics		
Sex (male); n (%)	19	61.3
Age in months old; median (IQR)	18	12.2-40.3
Younger than 5 years old; n (%)	27	87
Younger than 1 year old; n (%)	7	22.6
Fever ≥5 days*		
Mean duration: 7.71 (5-25); SD: 4.82		
Median: 1 (IQR: 1-3)	31	100
Mean maximum temperature: 39.5 °C; SD: 0.5		
Lymph node enlargement (>1.5 cm)*		
Left	5	29.4
Right	10	58.8
Bilateral	2	11.8
Rash*		
Maculopapular	6	21.4
Scarlatiniform	14	50
Urticarial	2	7.1
Others (except petechiae or vesiculobullous disease)	6	21.4
Conjunctival hyperemia without discharge*		
	28	90.3
Lip/oral cavity involvement*		
Redness/cracking of the lips	26	100
Strawberry tongue	18	78.3
Pharyngeal hyperemia	24	77.4
Changes in limbs*		
Acute phase:	16	100
Sub-acute phase: membranous desquamation of fingertips	26	89.7
Perineal desquamation		
	5	26.3
Irritability		
	20	69
Gastrointestinal involvement (vomiting, diarrhea, abdominal pain, liver enlargement, jaundice, gallbladder hydrops)		
	15	48.4
Joint involvement (arthralgias, arthritis)		
	4	15.4
General status at the time of diagnosis		
Adequate	19	61.3
Fair or poor	12	37.7

* Diagnostic clinical criteria.
SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

Treatment

Gammaglobulin was administered to all 31 patients (100%) and, in three cases, medical records did not show whether they had received ASA. Eight patients had fever longer than 24 hours after receiving the first dose of gammaglobulin, therefore, a second dose was administered to 5 of them. In 6 cases, corticosteroids were administered during treatment, two of them had already received a second dose of gammaglobulin. The median time since the onset of symptoms and the administration of gammaglobulin treatment was 7 days (IQR: 7-10) in patients with incomplete KD, a median of 1 day more compared to the complete form of the disease (median: 6; IQR: 5-7.25).

Complications

CAD was detected in 5 patients. It was present in 4 of complete KD cases, and in 1 of incomplete KD. Of the 5 cases, one had two aneurysms with a diameter of 5 mm and 3.4 mm in the left coronary artery and a 6 mm aneurysm in the right coronary artery (risk IV). Another 2 patients had exclusive dilatation of the coronary arteries: one of them, of the right coronary artery of up to 3 mm (Z score: +4.7) and the other patient of the right coronary artery (3 mm; Z score: +3.27) and left coronary artery (2.8 mm; Z score: +2.42), both cases with a grade II risk. The two remaining patients had a grade III risk: in one of them, a dilatation of 2.7 mm of the left coronary artery was seen (Z score: +3.25) together with a 3.6-mm aneurysm in the anterior descending artery. The other child had a 4.7-mm aneurysm in the left main

TABLE 2. Analytical data

Laboratory data	Median	Interquartile range
Total leukocytes (cells/mm ³)	15800	11 400-20 800
Neutrophils (cells/mm ³)	10200	7900-14220
Lymphocytes (cells/mm ³)	3800	1700-5313
Platelets (cells/mm ³)	388 000	274 000-514 000
Hemoglobin (g/dL)	11.3	10.4-11.8
Albumin (g/dL)	3.91	3.60-4.05
Bilirubin (mg/dL)	0.37	0.20-0.57
GPT (U/L)	29	16.8-123.3
Sodium (mEq/L)	137	135-138
Potassium (mEq/L)	4.3	4.13-5.05
CRP (mg/dL)	9.73	7.11-16.10
PCT (ng/ml)	2.24	0.18-4.43
ESR after 1 hour (mm)	70	25-102

Analytical data:

GPT (ALT): pyruvate-glutamate transaminase (alanine aminotransferase); CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; ESR: erythrocyte sedimentation rate.

coronary artery and coronary ectasia of the left main coronary artery (left anterior descending: 3.3 mm; left circumflex artery: 3.2 mm). In 2 cases, the CAD was on the left side, while in the rest it was bilateral (3/5). Likewise, other heart abnormalities were seen, e.g. pericardial effusion, which was present in 6 patients, of whom one had CAD.

Two patients had complete resolution of their CAD in the ultrasonographic follow-up at 6 weeks. Three patients had coronary changes persistence that did not disappear after one year follow-up.

Risk factors for coronary involvement

The results of the statistical analysis of clinical and analytical parameters studied in patients with and without CAD are shown in *Table 3*. Patients with CAD had a lower albuminemia (3.2 versus 3.99 mg/dL, $p=0.002$) and had, for a cut-off point <3.5 mg/dL of albuminemia, 100% sensitivity, 92.3% specificity, a positive predictive value (PPV) of 71.4% and a negative predictive value (NPV) of 100%.

Patients with CAD had a higher CRP (median: 16.2 mg/dL versus 8.4 mg/dL, $p=0.047$) and had, for a cut-off point of CRP >12 mg/dL, 100% sensitivity, 69.2% specificity, a PPV of 38.5% and a NPV of 100%.

The area under the curve (Receiver Operating Characteristic, ROC) for the diagnosis of CAD for CRP (*Figure 1*) and albumin (*Figure 2*) was 0.785 (95% confidence interval [CI]: 0.63-0.94) and 0.938 (95% CI: 0.85-1.00), respectively.

In the subset of patients with complete KD, the presence of gastrointestinal symptoms at the time of admission was related to CAD development ($p=0.02$), as well as higher bilirubin levels with a median of 0.65 mg/dL (IQR: 0.57-0.98, $p=0.02$) versus a median of 0.3 mg/dL (IQR: 0.2-0.4) in patients without CAD.

No significant differences were found in the risk of CAD among the complete and incomplete forms of KD at the time of the diagnosis ($p=1.0$), and a similar coronary injury prevalence was found between both groups (1/7=14.3% in the incomplete form and 4/24=16.7% in the complete form).

DISCUSSION

Kawasaki disease etiology is unknown and there are no clinical or pathognomonic laboratory data for its diagnosis, therefore we depend on clinical criteria. However, there are children with incomplete KD that do not meet all criteria but who might have some coronary artery abnormalities. In different studies, the prevalence of the incomplete KD form ranges from 15% to 36.2%⁵ of KD cases. The definitions posed by the different authors regarding the incomplete KD form conditions the prevalence of CAD found in the published studies. Sudo et al.^{5,8} indicated the presence of CAD in an echocardiography as a mandatory criterion for incomplete KD, so 100% of cases of incomplete KD had CAD. Manlhiot et al.^{5,9} defined incomplete KD as fever for ≥ 5 days and 2 or 3 of the standard criteria, disregarding echocardiographic findings. A similar CAD

TABLE 3. Results of the statistical analysis in patients with and without coronary artery involvement

Laboratory clinical data	Without CAD (n= 26) Median (IQR)	With CAD (n= 5) Median (IQR)	p-value
Sex*	14/26 male	5/5 male	0.056
No. of days with fever	6.0 (5-7.5)	7.0 (6.5-14)	0.172
Total leukocytes (cells/mm ³)	15250 (11375-20125)	19800 (14950-22250)	0.248
Total neutrophils (cells/mm ³)	9990 (6818-13700)	14220 (9050-15937)	0.179
Total lymphocytes (cells/mm ³)	4200 (2150-5320)	3400 (1168-5620)	0.747
Hemoglobin (g/dL)	11.3 (10.4-12.03)	10.4 (9.8-11.5)	0.170
Platelets (cells/mm ³)	411000 (268250-522250)	342000 (233000-576000)	0.707
Albumin (g/dL)	3.99 (3.78-4.10)	3.23 (2.42-3.29)	0.002
Bilirubin (mg/dL)	0.3 (0.2-0.48)	0.63 (0.35-1.31)	0.066
GPT (U/L)	22 (14-123.5)	75 (29-109.5)	0.231
Na (mEq/L)	137 (135-138)	134 (131-138)	0.189
K (mEq/L)	4.3 (4.1-5)	4.2 (3.5-4.7)	0.472
CRP (mg/dL)	8.42 (5.85-15.07)	16.2 (12.17-19.0)	0.047
PCT (ng/mL)	1.73 (0.12-3.52)	4.05 (1.22-)	0.355

* Sex: data are shown in absolute value ratio.

CAD: coronary artery disease; IQR: interquartile range; GPT: pyruvate-glutamate transaminase; Na: sodium; K: potassium; CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin.

incidence was found in patients with complete KD. In our study, CAD prevalence in incomplete and complete forms was similar (14.3% and 16.7%, $p= 1.0$).

Echocardiography has allowed to detect a considerable number of children with KD and CAD who do not meet the standard criteria.¹⁰

Given that the presence of CAD is a very restrictive and specific criterion of incomplete KD, the AHA has developed an algorithm with clinical and analytical criteria for the evaluation and treatment of patients in whom incomplete KD is suspected, which we have used as a gold standard in this study. As in other studies,¹¹ we have found

FIGURE 1. ROC curve for the diagnosis of coronary involvement based on C-reactive protein

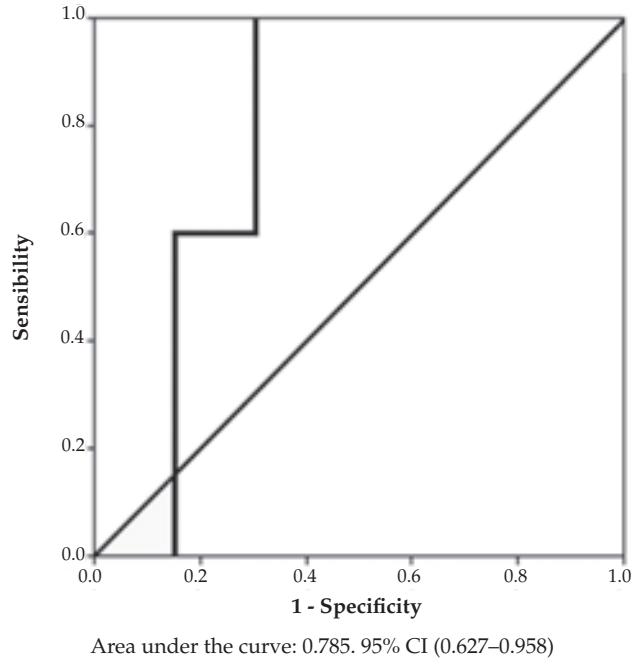
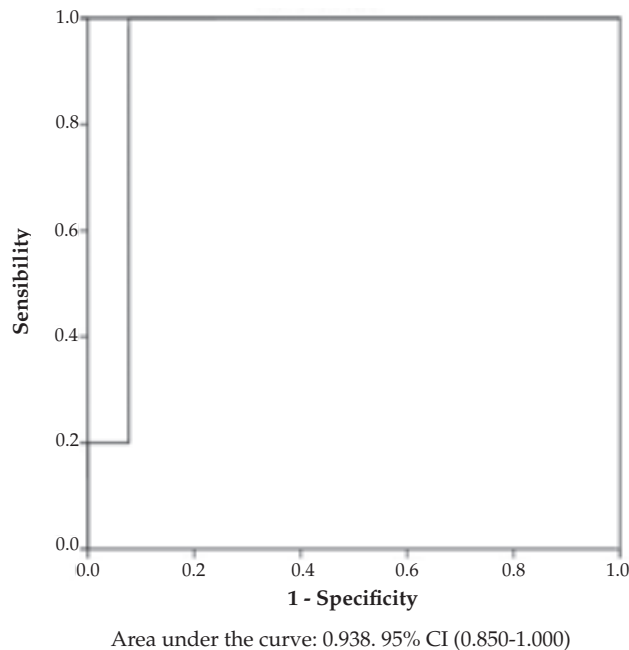


FIGURE 2. ROC curve for the diagnosis of coronary involvement based on albumin



a longer diagnostic delay in incomplete forms, which, in our case, has been 24 hours (7 versus 6 days) and that in incomplete forms could be related to a higher risk of developing CAD.

In our series, CRP and albumin levels have been related to the risk of developing CAD, as observed in other studies.¹² In our study, albuminemia has shown an AUC of 0.938, indicating that there is an excellent correlation among the lower albumin values (cut-off point <3.5 mg/dL) and CAD risk. Other previously described risk factors for the development of CAD, like age under 1 year old or older than 9 years old, leukocytosis or hyponatremia were not confirmed in our study, probably because of the sample size limitation. N. Kitano et al,¹³ in a cohort of consecutive cases consisting of 1415 patients with KD, found that a rate of patients with CAD was significantly lower in the 11 to 48 month old age group (2%, 17/859), compared to the group of children younger than 11 months old and older than 48 months old (5.2%, 29/556), respectively ($p=0.001$). These findings agree with our data because 3 out of the 5 patients with CAD were younger than 11 months old and one was older than 48 months old. The other patient was in the intermediate age range (12.1 months old).

Although the presence of gastrointestinal involvement (vomiting, diarrhea, abdominal pain, jaundice, gallbladder hydrops) and higher bilirubin levels in general are not factors related to the risk of CAD. Yi et al.¹⁴ studied such possible association and found that gallbladder hydrops and higher bilirubin levels were significantly related. In our study, in the complete form of KD, gastrointestinal symptoms and higher bilirubin levels were also significantly related to CAD. Similarly, K. H. Cho et al.,¹⁵ retrospectively analyzed predictive factors of resistance to immunoglobulin therapy in 311 patients with complete and incomplete KD and found that, in patients with complete KD, total bilirubin levels >0.56 mg/dL were significant predictors of resistance.

In our center, patients with KD are subjected to an echocardiography at the time of the diagnosis and in the course of 6-8 weeks. If they have CAD, they are done serially based on findings. If both are normal, follow-up is discontinued. However, in the study by V. Shah et al,¹⁶ in 92 patients with KD, markers of endothelial damage were examined 8.3 years after having had the disease, and they were compared to the control group. They found that in patients with KD, several of

these markers persisted significantly increased both in patients with CAD as well as in those without CAD, which suggested the need of a long term follow-up of all patients who had had KD, even though they did not have CAD.

The main limitation of the study is its retrospective nature, with the inherent biases of this kind of studies. There is not a single definition of "incomplete KD" and this variability might make results differ from one to another study. We have used the definition proposed by the AHA in their worldwide known clinical guidelines. KD is defined by clinical diagnostic criteria, and its diagnosis is conditioned by several factors, e.g. the experience of the doctor taking care of the patient. In this study we tried to include only those patients whose medical records clearly reflected the defined clinical criteria, and the 4 doubtful cases were excluded.

To conclude, the risk of CAD in incomplete KD is similar to that in complete KD. In those patients who meet the defined criteria of incomplete KD, treatment with immunoglobulin should not be delayed so as to avoid a diagnostic delay that would eventually increase CAD risk. In our population, high CRP and low albumin levels and the presence of gastrointestinal involvement and higher bilirubin levels are related to a higher CAD risk. ■

Acknowledgments

To Jesús Ruiz Contreras, M.D., to Pablo Rojo Conejo, M.D., and to Enrique Salcedo Lobato, M.D., for their contribution to this study. To Miguel Ángel Granados Ruiz, M.D., and to Belén Toral Vázquez, M.D., of the Pediatric Cardiology Department in our center for their collaboration.

REFERENCES

1. Bou R. Enfermedad de Kawasaki. In: Asociación Española de Pediatría, ed. *Protocolos de Reumatología*. 2.a ed. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2014. Págs.117-29.
2. Sánchez-Manubens J, Bou R, Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun* 2014;48-49:113-7.
3. Caballero-Mora FJ, Alonso-Martín B, Tamariz-Martel-Moreno A, Cano-Fernández J, et al. Enfermedad de Kawasaki en 76 pacientes. Factores de riesgo de aparición de aneurismas coronarios. *An Pediatr (Barc)* 2011;74(4):232-8.
4. Martínez Ruiz M, del Castillo Martín F, Borque Andrés C, García Miguel MJ, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc)* 2003;59(4):323-7.
5. Yu JJ. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2012;55(3):83-7.
6. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics* 2007;120(6):e1434-40.

7. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110(17):2747-71.
8. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Mieno MN, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr* 2012;171(4):651-6.
9. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, et al. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr* 2012;171(4):657-62.
10. Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics* 1999;104(1):e10.
11. Chang FY, Hwang B, Chen SJ, Lee PC, et al. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(3):241-4.
12. González Jiménez D, Alcántara Canabal L, Jiménez Treviño S, Ramos Polo E, et al. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en nuestro hospital. *Bol Pediatr* 2010;50(211):4-10.
13. Kitano N, Suzuki H, Takeuchi T, Suenaga T, et al. Epidemiologic features and prognostic factors of coronary artery lesions associated with Kawasaki disease based on a 13-year cohort of consecutive cases identified by complete enumeration surveys in Wakayama, Japan. *J Epidemiol* 2014;24(5):427-34.
14. Yi DY, Kim JY, Choi EY, Choi JY, et al. Hepatobiliary risk factors for clinical outcome of Kawasaki disease in children. *BMC Pediatr* 2014;14:51.
15. Cho KH, Kang SJ. Clinically useful predictors of resistance to intravenous immunoglobulin and prognosis of coronary artery lesions in patient with incomplete Kawasaki disease. *Korean Circ J* 2014;44(5):328-35.
16. Shah V, Christov G, Mukasa T, Brogan KS, et al. Cardiovascular status after Kawasaki disease in the UK. *Heart* 2015;101(20):1646-55.

Asociación entre cantidad de sueño y obesidad en escolares chilenos

Association between the amount of sleep and obesity in Chilean schoolchildren

Dr. Samuel Durán Agüero^a y M. Cs. Pablo Haro Rivera^b

RESUMEN

Introducción. Estudios mayoritariamente en adultos han mostrado una asociación entre cantidad de sueño y obesidad.

Objetivo. Determinar si existe una asociación entre la privación de sueño nocturno durante la semana y el fin de semana, los hábitos alimentarios y la actividad física con el estado nutricional en escolares chilenos.

Población, material y métodos. Estudio transversal. En estudiantes de 6 a 11 años, se realizó la evaluación antropométrica; a sus padres se les aplicó la encuesta de sueño de Pittsburg para evaluar la calidad de sueño de su hijo y se consultó sobre hábitos alimentarios y actividad física.

Resultados. Se evaluaron 1810 escolares de ambos sexos, pertenecientes a escuelas públicas de Santiago. El 49,9% de los escolares dormía menos de lo recomendado en la semana. Se observó una asociación en el modelo crudo (OR crudo 1,82; IC 95%: 1,29-2,56), el modelo 2 ajustado por bebidas cola (OR 1,83; IC 95%: 1,30-2,59) y el modelo 3 ajustado por consumo de cena, bebidas cola, bebidas con cafeína y nicturia (OR 1,85; IC 95%: 1,30-2,62). Se observó que realizar ejercicios era un factor protector frente al sobrepeso y la obesidad; en cambio, presentar movimientos de piernas durante la noche era un factor de riesgo.

Conclusiones. Hay una asociación entre menos horas de sueño e incremento del riesgo de sobrepeso/obesidad en la muestra estudiada.

Palabras clave: *obesidad, sueño, estudiantes.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.114>

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad infantil presentan una preocupante tendencia al aumento tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo.¹⁻³ Chile no es una excepción, donde la obesidad infantil en escolares de primer año básico casi se ha triplicado en los últimos 22 años: ha aumentado de 8,7% en 1989 a 23,1% en 2011.⁴ La obesidad infantil determina un aumento importante del riesgo de síndrome metabólico en los niños e incrementa el riesgo de patologías crónicas en la edad adulta,

como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares.⁵

Las causas de la epidemia de obesidad no están completamente explicadas por los cambios en los factores de estilo de vida tradicionales, como la dieta (aumento de la ingesta alimentaria, aumento de tamaños de las porciones, incremento del consumo de azúcares, en especial, por bebidas azucaradas y bocadillos dulces) y una disminución de la actividad física.⁶ Recientemente, se ha propuesto que una reducción en la cantidad de sueño también puede ser una de las vías causales de la obesidad.⁷ Entre los posibles mecanismos, se pueden nombrar (a) la alteración en la regulación neuroendócrina y apetito y saciedad,⁸ (b) la alteración del metabolismo glucídico⁹ y (c) la disregulación del sistema nervioso autónomo.¹⁰

El sueño del recién nacido se considera policíclico, ya que hay múltiples períodos de sueño y vigilia durante las 24 horas. En promedio, un lactante duerme 15 horas con cortos períodos de vigilia.¹¹ Esta cantidad se reduce a medida que aumenta la edad. La recomendación de sueño para un escolar de entre 5 y 10 años es de más de 10 horas.¹² El sueño adecuado en la infancia y la niñez es importante para el crecimiento, el desarrollo físico y psicosocial. Una serie de estudios tanto transversales como longitudinales han vinculado el sueño de corta duración con el desarrollo de la obesidad.^{13,14} Estos estudios se han realizado, en su mayoría, en países desarrollados, pero hay muy poca información en países en vías de desarrollo.

a. Dr. M. Cs. Nta.
Carrera de Nutrición
y Dietética. Facultad
de Ciencias de la
Salud. Universidad
San Sebastián.
Providencia, Chile.

b. M. Cs. Nta. Carrera
de Nutrición
y Dietética.
Facultad de Salud.
Universidad Santo
Tomás, Viña del
Mar, Chile.

Correspondencia:
Dr. Samuel Durán Agüero,
samuel.duran@uss.cl

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 1-7-2015
Aceptado: 19-10-2015

El objetivo del presente estudio es determinar si existe una asociación entre la privación de sueño nocturno durante la semana y el fin de semana (FDS), los hábitos alimentarios y la actividad física con el estado nutricional en escolares chilenos.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal. Se evaluaron escolares de ambos sexos, entre marzo y julio de 2014, pertenecientes a escuelas públicas de Santiago de Chile.

El criterio de inclusión fue ser escolares de entre 6 y 11 años de edad, y los criterios de exclusión correspondieron a aquellos escolares que no completaron la evaluación (antropométrica o la encuesta de sueño), escolares que presentaron trastornos de sueño en tratamiento médico y niños(as) que no vivían con sus padres.

El tamaño muestral se calculó con un poder del 95%, un nivel de significancia del 5%. Se utilizó el artículo de Durán y cols.,¹⁵ que dio un número mínimo de 347 escolares.

El protocolo fue revisado y aprobado por la Universidad San Sebastián. A los padres se les pidió que firmaran un consentimiento y los escolares dieron su asentimiento para la evaluación.

Cuestionario de sueño

Se utilizó el Cuestionario *Pediatric Sleep Questionnaire* (PSQ), cuyas medidas de validez,

fiabilidad y sensibilidad son superiores a 0,80,¹⁶ validada en español (*ver Anexo en formato electrónico*).¹⁷ La encuesta se realizó a los padres de los escolares para determinar el comportamiento durante el sueño de sus hijos.

Antropometría

Las variables antropométricas estudiadas fueron peso, talla y pliegue cutáneo tricípital. La determinación del peso (kg) se efectuó mediante una balanza mecánica, marca SECA, de precisión de 100 g, previamente calibrada con el mínimo de ropa posible.¹¹ La estatura (cm) se obtuvo al medir al sujeto con un tallímetro portátil, marca SECA, de precisión 1 mm. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso por la talla al cuadrado $-IMC = \text{peso (kg)}/\text{talla}^2 \text{ (metros)}^-$.

Estado nutricional

Se clasificó según la norma técnica de evaluación del estado nutricional del niño de 6 a 18 años y se consideró normopeso al escolar que se encontraba entre el P10 y menos que el P85, sobrepeso al escolar que estaba entre el P85 y menos que el P95 y con obesidad al escolar que se encontraba en el P95 o superior.

Las mediciones descritas fueron realizadas mediante la estandarización de profesionales nutricionistas (utilizando técnicas internacionales).¹⁸

Alimentación

Se consultó, además, si consumían bebidas con cafeína (café, té o bebidas cola) antes de dormir

TABLA 1. Características generales de la muestra (n: 1810)

	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad
Mujeres	n= 374	n= 210	n= 224
Edad (años)	7,8 ± 1,2 ^a	7,8 ± 1,2 ^b	7,5 ± 1,1 ^{a,b}
Peso (kg)	25,4 ± 5,3 ^{a,b}	30,7 ± 8,5 ^{b,c}	36,5 ± 10,1 ^{a,c}
Talla (cm)	125,1 ± 10,3 ^{a,b}	128,4 ± 9,2 ^b	128,5 ± 9,3 ^a
IMC (kg/m ²)	16,2 ± 1,3 ^{a,b}	19,2 ± 1,3 ^{b,c}	22,4 ± 2,8 ^{a,c}
Horas de sueño por semana	9,8 ± 1,0	9,9 ± 1,1 ^a	9,6 ± 1,0 ^a
Horas de sueño por FDS	10,8 ± 1,1	10,9 ± 1,1	10,6 ± 1,1
Compensación (horas)	1,0 ± 1,2	1,0 ± 1,3	1,0 ± 1,3
Varones	n= 437	n= 241	n= 324
Edad (años)	7,8 ± 1,2	7,7 ± 1,2	7,8 ± 1,2
Peso (kg)	25,7 ± 5,9 ^{a,b}	30,1 ± 7,4 ^{b,c}	37,0 ± 11,3 ^{a,c}
Talla (cm)	132,1 ± 71,9	132,8 ± 76,2	130,9 ± 9,4
IMC (kg/m ²)	16,2 ± 1,2 ^{a,b}	18,7 ± 1,1 ^{b,c}	22,2 ± 2,5 ^{a,c}
Horas de sueño por semana	9,9 ± 1,0 ^a	9,9 ± 1,1	9,7 ± 1,0 ^a
Horas de sueño por FDS	11,0 ± 1,2 ^a	10,8 ± 0,9	10,7 ± 1,1 ^a
Compensación (horas)	1,0 ± 1,2	0,9 ± 1,1	0,9 ± 1,1

Datos expresados en media ± DE. Prueba Anova, *post hoc* Bonferroni, letras iguales indican diferencias significativas (p < 0,05). IMC: índice de masa corporal; FDS: fin de semana.

(consumo ≥ 1 taza/vaso/día) y si cenaban en horario posterior a las 21. Se consideró perjudicial el consumo de cualquier bebida con cafeína aunque fuese de forma ocasional (1-3 veces a la semana), ya que la cafeína afecta la cantidad de sueño.

Estadística

Los datos fueron procesados en una planilla de Excel y en el programa estadístico SPSS 22.0. Para evaluar la normalidad de las variables continuas (edad, peso, talla, horas de sueño), se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables normales, se utilizó la prueba estadística t de Student y, para las no normales, la prueba U de Mann-Whitney. Además, se llevó a cabo un análisis de regresión logística para evaluar la asociación existente entre la cantidad de sueño durante la semana y el FDS y el estado nutricional, ajustando las variables bebidas cola, bebidas con cafeína, consumo de cena, nicturia, edad, actividad física, movimientos de piernas y ronquidos, y eligiendo 2 modelos de ajuste: uno solo con bebidas con cafeína (se utilizó esta variable, ya que los chilenos son uno de los mayores consumidores de bebidas cola del mundo) y el segundo sumando las otras variables. En todos los casos, se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se evaluaron 1810 escolares; 25 se excluyeron ya que sus padres no firmaron el consentimiento informado, y 2 de ellos estaban en tratamiento médico. El 44,5% era de sexo femenino; promedio de edad: $7,7 \pm 1,2$ años; peso: $30,2 \pm 9,4$ kg; talla: $129,9 \pm 45,6$ cm; IMC: $18,7 \pm 3,1$ kg/m²; horas de sueño durante la semana: $9,8 \pm 1,0$ horas; y durante el FDS: $10,8 \pm 1,1$ horas.

Se observan, en la *Tabla 1*, las variables antropométricas y las horas de sueño durante la semana y el FDS.

El 49,9% de los escolares duerme menos de lo recomendado en la semana; este valor disminuye el FDS a un 16,7%. El 51,1% de los escolares consume bebidas cola durante la tarde-noche; el 63,2% toma café o té antes de dormir.

En la *Tabla 2*, se muestra el número y porcentaje de escolares que duermen menos de lo recomendado según la edad. Se puede observar que la restricción de sueño es mayor en la semana que en el FDS y que el porcentaje de alumnos que duerme menos de lo recomendado se incrementa a medida que aumenta la edad y se duplica la cifra entre los 6 y los 10 años.

En la *Tabla 3*, se presentan los datos correspondientes a días de semana con los modelos de OR obtenidos del análisis univariado

TABLA 2. Número y porcentaje de escolares que duerme menos de lo recomendado en la semana y el fin de semana según la edad

Edad (años)	Duerme < 10 h en días de semana n (%)	Tiempo de sueño (media y DE)	Duerme < 10 h el FDS n (%)	Tiempo de sueño el FDS (media y DE)
6 años	110 (37,0%)	$10,1 \pm 1,0$	40 (13,4%)	$11,0 \pm 1,1$
7 años	210 (41,8%)	$9,9 \pm 1,0$	92 (18,3%)	$10,8 \pm 1,2$
8 años	186 (48,0%)	$9,8 \pm 1,1$	40 (10,3%)	$10,9 \pm 1,0$
9 años	236 (59,8%)	$9,6 \pm 1,0$	86 (21,8%)	$10,6 \pm 1,1$
10 años	124 (62,0%)	$9,4 \pm 0,7$	38 (19,0%)	$10,8 \pm 1,2$

DE: desvío estándar; FDS: fin de semana.

TABLA 3. Factores asociados a sueño corto durante la semana

	Modelo crudo OR (IC 95%)	Modelo ajustado 2	Modelo ajustado 3
Estado nutricional			
Normal	1	1	1
Sobrepeso/obesidad	1,82 (1,29-2,56)*	1,83 (1,30-2,59)*	1,85 (1,30-2,62)
Edad < 10 años	-	0,75 (0,52-1,08)	0,78 (0,54-1,12)
Sexo (mujer)	-	1,30 (1,01-1,67)*	1,28 (1,00-1,65)*
Roncar	-	1,17 (0,91-1,51)	1,09 (0,85-1,41)
Realizar ejercicios	-	-	0,72 (0,54-0,97)*
Movimientos de piernas (noche)	-	-	1,57 (1,21-2,03)*

Modelo 2 ajustado por bebidas cola. Modelo 3 ajustado por consumo de cena, bebidas cola, bebidas con cafeína y nicturia.

* $p < 0,05$. OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

y luego ajustados por bebidas cola en el modelo 2 y consumo de cena, bebidas cola, café y té y nicturia en el modelo 3. Se observa una asociación en los modelos crudo, modelo 2 y 3 entre la menor cantidad de sueño durante la semana y el riesgo de sobrepeso/obesidad (OR crudo 1,82; IC 95%: 1,29-2,56, ajustado modelo 2 OR 1,83; IC 95%: 1,30-2,59 y modelo 3 OR 1,85; IC 95%: 1,30-2,62). En este último modelo, aparecen otros factores que se asocian positivamente, como ser de sexo femenino (OR 1,28; IC 95%: 1,00-1,65) y presentar movimientos de piernas durante el sueño (OR 1,57; IC 95%: 1,21-2,03), y negativamente, como realizar ejercicio (OR 0,72; IC 95%: 0,54-0,97).

En la *Tabla 4*, se presentan los datos correspondientes a FDS con modelos de OR obtenidos del análisis univariado y luego ajustados por bebidas cola en el modelo 2 y consumo de cena, bebidas cola, café y té y nicturia en el modelo 3. No se observa una asociación en los modelos crudo, modelo 2 y 3 entre la menor cantidad de sueño durante el FDS y el riesgo de sobrepeso/obesidad. En este último modelo 2 y 3, aparecen otros factores que se asocian positivamente con el sobrepeso/obesidad, como roncar (OR 1,42; IC 95%: 1,17-1,74), mover las piernas durante el sueño (OR 1,31; IC 95%: 1,08-1,59), consumir bebidas cola (OR 1,45; IC 95%: 1,19-1,76), y negativamente, como realizar ejercicio (OR 0,87; IC 95%: 0,74-0,99).

DISCUSIÓN

El principal resultado del presente trabajo es que hay una asociación entre menos horas de sueño durante la semana e incremento del riesgo de sobrepeso/obesidad.

Muchos países reportan una alta incidencia de trastornos del sueño en la juventud¹⁹ y, específicamente, en los niños, quienes, en la vida

moderna, es poco probable que logren horarios de sueño y vigilia suficientes o regulares. Los problemas de salud asociados a esta falta de sueño, así como los posibles mecanismos de esta asociación, también han sido documentados.^{20,21}

En general, se ha descrito que tanto niños como adolescentes presentan una cantidad insuficiente de sueño por las noches. En nuestro estudio, la mitad de los escolares dormía menos de lo recomendado, por lo que eran más propensos a experimentar consecuencias al día siguiente (por ejemplo, sentirse demasiado cansados o con sueño al día siguiente, quedarse dormidos en la escuela o presentar alteraciones en el estado de ánimo).²² Junto con lo anterior, los estudios de laboratorio y la evidencia epidemiológica convergen para señalar que la reducción del sueño parece ser un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y metabólicas en adultos, como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial, con sus consecuentes implicancias para la salud pública.^{23,24}

Específicamente en pacientes pediátricos, los estudios transversales de todo el mundo muestran un aumento en el riesgo constante de la obesidad entre los niños con una corta duración del sueño.²⁵ Una revisión de 22 estudios longitudinales sugirió una asociación inversa entre la duración del sueño y el IMC en niños y adolescentes. Un metaanálisis de 11 estudios longitudinales, que comprendía 24 821 participantes, reveló que los sujetos que dormían en rangos considerados de corta duración tenían el doble de riesgo de tener sobrepeso u obesidad, en comparación con los sujetos que dormían en períodos considerados de larga duración (OR 2,15; IC 95%: 1,64-2,81).²⁶

Además, hay estudios que sugieren que la falta de sueño crónica desde la infancia a la edad escolar se asocia con un mayor riesgo metabólico

TABLA 4. Factores asociados a sueño corto durante el fin de semana

	Modelo crudo OR (IC 95%)	Modelo ajustado 2	Modelo ajustado 3
Estado nutricional			
Normal	1	1	1
Sobrepeso/obesidad	1,22 (0,95-1,57)	1,20 (0,93-2,59)	1,19 (0,92-1,54)*
Edad < 10 años	-	0,56 (0,39-0,70)*	0,54 (0,40-0,73)*
Sexo (mujer)	-	1,19 (0,98-1,43)	1,17 (0,96-1,41)
Roncar	-	1,49 (1,23-1,81)*	1,42 (1,17-1,74)*
Realizar ejercicios	-	-	0,87 (0,74-0,99)*
Movimiento de piernas (noche)	-	-	1,31 (1,08-1,59)*
Consumo de bebidas cola	-	-	1,45 (1,19-1,76)*

Modelo 2 ajustado por bebidas cola. Modelo 3 ajustado por consumo de cena, bebidas con cafeína, siesta y nicturia.

* p < 0,05. OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

en los niños²⁷ y que la duración del sueño predice inversamente el riesgo cardiometabólico en adolescentes obesos.²⁸

La importante función del sueño en la modulación de la liberación hormonal podría explicar la asociación entre el sueño disminuido y la obesidad. El mayor riesgo de obesidad está, posiblemente, relacionado con el efecto del sueño disminuido en las hormonas asociadas al control del apetito y el gasto energético, de manera específica, la disminución de los niveles plasmáticos de leptina y el aumento concomitante en los niveles plasmáticos de grelina en sujetos con sueño restringido, con el consecuente incremento del apetito subjetivo.^{8,29,30} Junto con lo anterior, se ha sugerido una asociación entre la restricción del sueño y las diversas alteraciones metabólicas y endócrinas, que incluyen la resistencia a la insulina sin incremento compensatorio en su secreción, lo que resulta en la alteración de la tolerancia a la glucosa y el aumento del riesgo de diabetes tipo 2.^{31,32}

En conjunto, la evidencia sugiere que es probable que la restricción crónica del sueño contribuya a la actual epidemia de obesidad y diabetes tipo 2 en la población.

Chile es el noveno país del mundo con más niños con exceso de peso. Esto se ha asociado, fundamentalmente, a cambios demográficos, socioeconómicos, en los hábitos alimentarios y de actividad física;³³ sin embargo, es necesario tener en consideración otros factores que pueden estar contribuyendo a esta elevada prevalencia en Chile.

Se observa, en el estudio, que la ingesta de bebidas cola a la tarde/noche está asociada a un mayor riesgo de sobrepeso/obesidad. Es posible que, por mecanismos distintos, por su contenido de cafeína, que podría alterar los patrones de sueño,³⁴ y por el consumo de bebidas azucaradas (independiente de si son cola o no), se haya asociado a un incremento en el riesgo de obesidad.³⁵ El consumo de bebidas cola antes de dormir se presenta en un 96,7% de los escolares; Chile presenta uno de los mayores consumos de este tipo de bebidas, solo superado por México y Estados Unidos.

Entre las fortalezas del presente estudio, podemos nombrar que se utilizó una encuesta validada internacionalmente y que se realizó la antropometría a cada escolar y, entre las debilidades, podemos mencionar que es un estudio transversal, por lo que no podemos hablar de causalidad.

Es necesario realizar estudios longitudinales y de intervención que puedan mostrar el efecto sobre una mejora del estado nutricional cuando hay una adecuada higiene de sueño, considerando la insuficiente cantidad de sueño por las noches, descrita en niños y adolescentes.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio encontró una asociación entre menos horas de sueño e incremento del riesgo de sobrepeso/obesidad. Ser mujer y tener movimientos de piernas durante la noche están asociados al sueño de corta cantidad; en cambio, realizar ejercicio aparece como un factor protector. ■

REFERENCIAS

- González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García López PA, Schmidt Río-Valle J, et al. Análisis del estado nutricional y composición corporal de una población de escolares de Granada. *Nutr Hosp* 2012;27(5):1496-504.
- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1(1):11-25.
- Wojcicki JM. The double burden household in sub-Saharan Africa: maternal overweight and obesity and childhood undernutrition from the year 2000: results from World Health Organization Data (WHO) and Demographic Health Surveys (DHS). *BMC Public Health* 2014;14:1124.
- Burrows RA, Leiva LB, Weisstaub G, Lera LM, et al. High HOMA-IR, adjusted for puberty, relates to the metabolic syndrome in overweight and obese Chilean youths. *Pediatr Diabetes* 2011;12(3 Pt 2):212-8.
- Gupta N, Goel K, Shah P, Misra A. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. *Endocr Rev* 2012;33(1):48-70.
- Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, Kelly S, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD001871.
- Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(11):1585-94.
- Knutson KL. Impact of sleep and sleep loss on glucose homeostasis and appetite regulation. *Sleep Med Clin* 2007;2(2):187-97.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354(9188):1435-9.
- Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010;137(1):95-101.
- Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev* 2012;16(3):213-22.
- Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(2):265-74.
- Carter PJ, Taylor BJ, Williams SM, Taylor RW. Longitudinal analysis of sleep in relation to BMI and body fat in children: the FLAME study. *BMJ* 2011;342:d2712.
- Nielsen LS, Danielsen KV, Sorensen TI. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev* 2011;12(2):78-92.
- Durán S, Fuentes N, Vásquez S, Cediel G, et al. Relación entre estado nutricional y sueño en escolares de la comuna de San Miguel, Santiago, Chile. *Rev Chil Nutr* 2012;39(1):30-7.

16. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med* 2000;1(1):21-32.
17. Tomas Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B. Versión española del Pediatric Sleep Questionnaire. Un instrumento útil en la investigación de los trastornos del sueño en la infancia. Análisis de su fiabilidad. *An Pediatr (Barc)* 2007;66(2):121-8.
18. De Onis M, Onyango AW, Van den Broeck J, Chumlea WC, et al. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food Nutr Bull* 2004;25(1 Suppl):S27-36.
19. Matos MG, Gaspar T, Tome G, Paiva T. Sleep variability and fatigue in adolescents: associations with school-related features. *Int J Psychol* 2015. Epub 2015 May 4.
20. Sekine M, Yamagami T, Handa K, Saito T, et al. A dose-response relationship between short sleeping hours and childhood obesity: results of the Toyama Birth Cohort Study. *Child Care Health Dev* 2002;28(2):163-70.
21. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, et al. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5762-71.
22. Hoban TF. Sleep disorders in children. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19:185-98.
23. Briancon-Marjollet A, Weissenstein M, Henri M, Thomas A, et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:25.
24. Chaput JP, McNeil J, Despres JP, Bouchard C, et al. Short sleep duration as a risk factor for the development of the metabolic syndrome in adults. *Prev Med* 2013;57(6):872-7.
25. Miller AL, Lumeng JC, LeBourgeois MK. Sleep patterns and obesity in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(1):41-7.
26. Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16(2):137-49.
27. Cespedes EM, Rifas-Shiman SL, Redline S, Gillman MW, et al. Longitudinal associations of sleep curtailment with metabolic risk in mid-childhood. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(12):2586-92.
28. Iglayreger HB, Peterson MD, Liu D, Parker CA, et al. Sleep duration predicts cardiometabolic risk in obese adolescents. *J Pediatr* 2014;164(5):1085-90.
29. Kim TW, Jeong JH, Hong SC. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. *Int J Endocrinol* 2015;2015:591729.
30. St-Onge MP, O'Keefe M, Roberts AL, RoyChoudhury A, et al. Short sleep duration, glucose dysregulation and hormonal regulation of appetite in men and women. *Sleep* 2012;35(11):1503-10.
31. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 2008;9(Suppl 1):S23-8.
32. Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(5):731-43.
33. Vio F, Albala C, Kain J. Nutrition transition in Chile revisited: mid-term evaluation of obesity goals for the period 2000-2010. *Public Health Nutr* 2008;11(4):405-12.
34. Tran J, Lertmaharit S, Lohsoonthorn V, Pensuksan WC, et al. Daytime sleepiness, circadian preference, caffeine consumption and use of other stimulants among Thai college students. *J Public Health Epidemiol* 2014;8(6):202-10.
35. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84(2):274-88.

Archivos hace 75 años

El sulfato de magnesio asociado a la efedrina en el tratamiento de los ataques de asma infantil (*)

por el

Dr. Alfredo Vidal Freyre

Agregado al Dispensario de Lactantes N.º 5

El motivo de esta comunicación es presentar ante ustedes, los resultados obtenidos en el tratamiento de los ataques de asma infantil por el sulfato de magnesio asociado a la efedrina. Si bien el número exigido de niños tratados podría restar valor a las conclusiones de este trabajo, el éxito brillante obtenido en todos ellos por una parte, la real eficacia demostrada por sus componentes, por otra, y los excelentes resultados obtenidos en adultos, afectados de asma crónico, inveterado, nos sirve de estímulo para seguir empleando esta asociación, seguros de la bondad de la misma.

Han transcurrido más de cinco años desde que se nos ocurrió ensayar el sulfato de magnesio por vía hipodérmica, como sedante de la tos. A nuestra experiencia con el mismo, ya vasta, se suma hoy día la de numerosos autores que están contestes en afirmar junto con nosotros la eficacia de su acción.

El sulfato de magnesio por sí solo, como sedante, antiespasmódico y desensibilizante se ha mostrado particularmente activo en el tratamiento del asma infantil. Algunos fracasos no invalidan esta afirmación, y precisamente es, que teniendo en cuenta estos casos y los de adultos arriba mencionados, fué que se nos ocurrió asociar al sulfato de magnesio la efedrina, antialérgico y broncodilatador conocido, resultando de dicha sinergia medicamentosa la mayor eficacia del producto.

(*) Trabajo presentado a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del día 22 de octubre de 1940

El texto completo se encuentra disponible en la versión electrónica de este número.

ANEXO. Cuestionario pediátrico de sueño

A. Conducta durante la noche y mientras duerme				
Cuando duerme su hijo/a...			<i>No rellene este cuadro</i>	
... ronca alguna vez?	S	N	NS	A1
... ronca más de la mitad del tiempo?	S	N	NS	A2
... ronca siempre?	S	N	NS	A3
... ronca de forma ruidosa?	S	N	NS	A4
... tiene una respiración ruidosa o profunda?	S	N	NS	A5
... tiene problemas o dificultad para respirar?	S	N	NS	A6
Alguna vez...				
... ha visto a su hijo parar de respirar por la noche?	S	N	NS	A7
Si es así, por favor describa lo que ocurrió:				
... ha estado preocupado por la respiración de su hijo durante el sueño?	S	N	NS	A8
... ha tenido que mover o sacudir a su hijo mientras estaba durmiendo para conseguir que respire o se despierte y vuelva a respirar?	S	N	NS	A9
... ha visto a su hijo despertarse con un bufido?	S	N	NS	A11
Su hijo...				
... tiene un sueño inquieto?	S	N	NS	A12
... refiere inquietud o desasosiego en las piernas cuando está en la cama?	S	N	NS	A13
... tiene dolores de crecimiento (dolores de piernas sin causa clara)?	S	N	NS	A13a
... tiene dolores de crecimiento que empeoran cuando está en la cama?	S	N	NS	A13b
Mientras su hijo duerme, ha visto alguna vez...				
... pequeñas patadas en una o ambas piernas?	S	N	NS	A14
... patadas repetidas o sucesivas de las piernas con intervalos regulares (p. ej., cada 20 o 40 s)?	S	N	NS	A14a
Por la noche, su hijo habitualmente...				
... sudá o moja los pijamas por la transpiración?	S	N	NS	A15
... se levanta de la cama (por el motivo que sea)?	S	N	NS	A16
... se levanta de la cama para orinar?	S	N	NS	A17
Si es así, ¿cuántas veces lo hace por la noche por término medio?	(n.º de veces)			A17a
¿Su hijo duerme habitualmente con la boca abierta?	S	N	NS	A21
¿Su hijo tiene habitualmente la nariz congestionada o tapada durante la noche?	S	N	NS	A22
¿Su hijo tiene algún tipo de siera que le dificulta respirar por la nariz?	S	N	NS	A23
Su hijo...				
... tiene tendencia a respirar con la boca abierta durante el día?	S	N	NS	A24
... tiene la boca seca cuando se despierta por las mañanas?	S	N	NS	A25
... tiene molestias en el estómago por las noches?	S	N	NS	A27
... tiene sensación de quemazón en la garganta por la noche?	S	N	NS	A29
... le rechinan los dientes por la noche?	S	N	NS	A30
... se ve en cuando moja la cama?	S	N	NS	A32
¿Alguna vez su hijo ha caminado mientras dormía (sonambulismo)?	S	N	NS	A33
¿Alguna vez ha oído hablar a su hijo cuando está durmiendo?	S	N	NS	A34
¿Tiene su hijo pesadillas una o más veces por semana (por término medio)?	S	N	NS	A35
¿Alguna vez su hijo se ha despertado chillando por la noche?	S	N	NS	A36
¿Alguna vez su hijo, se ha movido o comportado de una forma que a Ud. le ha hecho pensar que no estaba ni completamente dormido ni despierto?	S	N	NS	A37
Si es así, describa qué ocurrió:				
¿Le cuesta a su hijo dormirse por las noches?	S	N	NS	A40
¿Cuánto tiempo tarda su hijo en dormirse por las noches? (aproximadamente)	minutos			A41
A la hora de irse a dormir, ¿tiene su hijo "rutinas" o "rituales" problemáticos, discute mucho o se porta mal?	S	N	NS	A42
Su hijo...				
... golpea su cabeza contra algo o balancea su cuerpo cuando está durmiéndose?	S	N	NS	A43
... se despierta más de dos veces por noche (por término medio)?	S	N	NS	A44
... si se despierta por las noches, le cuesta volverse a dormir?	S	N	NS	A45
... se despierta muy temprano por las mañanas y le cuesta volverse a dormir?	S	N	NS	A46
¿La hora a la que se acuesta su hijo, cambia mucho de un día para otro?	S	N	NS	A47
¿Se levanta cada día a una hora diferente?	S	N	NS	A48
A qué hora su hijo, habitualmente...				
... se acuesta entre semana?				A49
... se acuesta los fines de semana o en vacaciones?				A50
... se levanta entre semana?				A51
... se levanta los fines de semana o en vacaciones?				A52

B. Conducta durante el día y otros problemas posibles					
Su hijo...					<i>No rellene este cuadro</i>
... se despierta cansado por las mañanas?	S	N	NS		B1
... se va durmiendo durante el día?	S	N	NS		B2
... se queja de que tiene sueño durante el día?	S	N	NS		B3
¿Su profesor o cualquier otro cuidador le ha comentado alguna vez que su hijo parece que está dormido durante el día?	S	N	NS		B4
¿Su hijo duerme la siesta durante el día?	S	N	NS		B5
¿Le cuesta despertar a su hijo por la mañana?	S	N	NS		B6
¿Su hijo se queja de dolor de cabeza por las mañanas, cuando se despierta?	S	N	NS		B7
¿Su hijo se queja de dolor de cabeza, como mínimo una vez al mes como media?	S	N	NS		B8
¿Alguna vez su hijo, desde que nació, ha tenido un "parón" en su crecimiento?	S	N	NS		B9
Si ha sido así, describa qué ocurrió:					
¿Su hijo conserva todavía sus amígdalas?	S	N	NS		B10
Si no, ¿cuándo y por qué fue operado de amígdalas?					
Alguna vez su hijo					
... ha tenido algún problema médico que le causara dificultad para respirar?	S	N	NS		B11
Si es así, por favor descríbalos:					
... ha sido operado de algo?	S	N	NS		B12
Si ha sido operado, ¿tuvo algún problema respiratorio antes, durante o después de la operación?	S	N	NS		B12a
... ha tenido de forma repentina debilidad en las piernas o en alguna otra parte después de nacer o de haber sido sorprendido por algo?	S	N	NS		B13
... ha tenido la sensación de no poder moverse durante un periodo como de tiempo, estando en la cama, a pesar de estar despierto y estar viendo lo que había a su alrededor?	S	N	NS		B15
¿Ha sentido alguna vez su hijo una necesidad incontrolable de dormir una siesta, teniendo incluso que dejar de hacer lo que estaba haciendo con tal de poder dormir?	S	N	NS		B16
¿Ha sentido alguna vez su hijo la sensación de estar soñando (ver imágenes o escuchar sonidos) mientras estaba despierto?	S	N	NS		B17
¿Su hijo bebe bebidas con cafeína en un día normal (cola, café o té)?	S	N	NS		B18
Si es así, ¿cuántas tazas o latas toma al día?					
¿Su hijo consume algún tipo de droga?	S	N	NS		B19
Si es así, ¿cuáles y con qué frecuencia?					
¿Su hijo fuma?	S	N	NS		B20
Si es así, ¿cuántos cigarrillos fuma al día por día?					
¿Su hijo tiene sobrepeso (pesa más de lo normal para su edad)?	S	N	NS		B21
Si es así, ¿a qué edad empezó a ocurrirle?					
¿Alguna vez algún doctor le ha dicho que su hijo tiene el paladar (el techo de la boca) arqueado?	S	N	NS		B23
¿Ha tomado alguna vez su hijo antibióticos por problemas de conducta?	S	N	NS		B24
¿Alguna vez algún profesional le ha dicho que su hijo padecía déficit de atención o déficit de atención con hiperactividad (TDAH)?	S	N	NS		B25
C. Por favor marque con una x la casilla correspondiente --					
	Nunca	Algunas veces	Muchas veces	Casi siempre	No rellene este cuadro
No pone atención en los detalles, comete errores por descuido en sus tareas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C1
Tiene dificultad para mantener la atención en las tareas y en los juegos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C2
No parece escuchar lo que se le dice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C3
No sigue las instrucciones o no termina las tareas en la escuela o en casa a pesar de comprender las órdenes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C4
Tiene dificultad para organizar sus actividades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C5
Evita hacer tareas o cosas que le exijan un esfuerzo mental sostenido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C6
Pierde sus útiles o las cosas necesarias para hacer sus actividades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C7
Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C8
Es descuidado en las actividades diarias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C9
Molesta moviendo las manos y los pies mientras está sentado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C10
Se levanta del puesto en la clase o en otras situaciones donde debe estar sentado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C11
Corre o salta en situaciones inadecuadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C12
Dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C13
Está permanentemente en marcha como si tuviera un motor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C14
Habla demasiado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C15
Comienza o actúa antes de que se termine de realizar la pregunta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C16
Tiene dificultades para guardar su turno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C17
Interrumpe las conversaciones o los juegos de los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C18

Association between the amount of sleep and obesity in Chilean schoolchildren

Samuel Durán Agüero M.D.^a and Pablo Haro Rivera M.Sc.^b

ABSTRACT

Introduction. Studies mainly performed in adults have shown an association between the amount of sleep and obesity.

Objective. To determine if there is an association between nocturnal sleep deprivation during the week and the weekend, eating habits, physical activity and nutritional status among Chilean schoolchildren.

Population, Material and Methods. Cross-sectional study. An anthropometric assessment was done among 6-11 year-old students; the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used among parents to measure their children's quality of sleep; they were asked about eating habits and physical activity.

Results. One thousand eight hundred and ten schoolchildren of both sexes, attending public schools in Santiago, were assessed. Out of these schoolchildren, 49.9% slept fewer hours per night than recommended. An association in the crude model (crude OR 1.82; CI 95%: 1.29-2.56), in model 2 adjusted for cola drinks (OR 1.83; CI 95%: 1.30-2.59) and in model 3 adjusted for dinner, cola drink and caffeine beverage consumption and nocturia (OR 1.85; CI 95%: 1.30-2.62) was observed. It was also noticed that exercising was a protective factor against overweight and obesity; however, periodic limb movement during sleep was a risk factor.

Conclusions. This study showed an association between fewer hours of sleep and an increase in the risk of overweight/obesity.

Key words: obesity, sleep, schoolchildren.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.114>

INTRODUCTION

Childhood overweight and obesity are growing at an alarming rate both in developed and developing countries.¹⁻³ Chile is no exception: obesity in schoolchildren attending the first year of primary school has almost tripled over the last 22 years, increasing from 8.7% in 1989 to 23.1% in 2011.⁴ Childhood obesity is associated with a significant increase in the risk of developing metabolic syndrome in childhood and having chronic health conditions in adulthood, like arterial hypertension, diabetes mellitus, dislipidemia and cardiovascular disease.⁵

The causes of this obesity epidemic cannot be fully explained by changes in traditional lifestyle factors like diet (increase in food intake, serving sizes, sugar consumption, especially sugar-sweetened beverages and sweet snacks) and a decrease in physical activity.⁶

Lately, it has been proposed that a decrease in the amount of sleep can also be one of the causes leading to obesity.⁷

Some of the likely mechanisms are: (a) an alteration of neuroendocrine regulation, appetite and satiety,⁸ (b) an alteration of glycydic metabolism⁹ and (c) a deregulation of the autonomous nervous system.¹⁰

Newborn infants' sleep is considered polycyclic since there are multiple sleep-wake periods within 24 hours. On average, an infant sleeps 15 hours including short wake times.¹¹ This number of hours decreases as they grow older. It is recommended that a schoolchild aged between 5 and 10 should sleep over 10 hours.¹² Sleeping an adequate number of hours is important for the physical and psychosocial development of infants and children. A series of cross-sectional and longitudinal studies have associated short sleep duration to the development of obesity.^{13,14} These studies have mostly been carried out in developed countries; there is very little information about studies in developing countries.

The objective of the present study is to determine whether there is an association between nocturnal sleep deprivation during the week and the weekend, eating habits and physical activity, and the nutritional status of Chilean schoolchildren.

a. Degree of Nutrition and Dietetics. School of Health Sciences.

Universidad San Sebastián.

Providencia, Chile.

b. Degree of Nutrition and Dietetics. Health School. Universidad Santo Tomás, Viña del Mar, Chile.

E-mail Address:

Samuel Durán Agüero M.D.: samuel.duran@uss.cl

Funding:

None.

Conflict of interests:

None.

Received: 7-1-2015

Accepted: 10-19-2015

POPULATION AND METHODS

Cross-sectional study. Schoolchildren of both sexes attending public schools in Santiago de Chile were assessed between March and July, 2014.

The inclusion criterion required participants to be schoolchildren between 6 and 11 years old, and exclusion criteria included those schoolchildren who had not completed the assessments (anthropometric measurement or sleep survey), schoolchildren who had sleep disorders and were under medical treatment and children not living with their parents.

The power of the sample size was calculated at 95%, with a significance level of 5%. The article by Durán et al.¹⁵ was followed, providing a minimum sample of 347 schoolchildren.

The protocol was reviewed and approved by Universidad San Sebastián. Parents were asked to sign an informed consent and schoolchildren gave their assent for the assessment.

Sleep Questionnaire

The Questionnaire used was the *Pediatric Sleep Questionnaire* (PSQ), which validity, reliability and sensitivity values are higher than 0.80;¹⁶ it has been validated in Spanish.¹⁷ (See Annex)

The survey was conducted among the schoolchildren's parents to determine behavior during their children's sleep.

Anthropometry

The anthropometric outcome measures studied were weight, height and tricipital skinfold thickness. Weight (kg) was measured using a SECA mechanical scale, with 100 g accuracy, previously calibrated with the subject dressed in minimum clothing.¹¹ Height (cm) was obtained by measuring the subject with a portable SECA stadiometer, with 1 mm accuracy. Body mass index (BMI) was estimated by dividing the weight by the square of the height—BMI = weight (kg)/square of the height (m²).

Nutritional status

It was classified as per the technical standard of the nutritional status assessment of a 6-18 year-old child. A schoolchild between P10 and less than P85 was considered to have a normal weight, a schoolchild between P85 and less than P95 was considered overweight and a schoolchild at P95 or higher was considered obese.

The above-mentioned measures were calculated via a standardization by professional nutritionists (using international techniques).¹⁸

Eating habits

Additionally, parents were asked whether their children had caffeine-containing beverages (coffee, tea or cola drinks) before going to sleep (consumption ≥ 1 cup/glass/day) and if they had dinner after 9 p.m. The consumption of any

TABLE 1. General characteristics of the sample (n: 1810)

	Standard weight	Overweight	Obesity
	n= 374	n= 210	n= 224
Girls			
Age (years)	7.8 \pm 1.2 ^a	7.8 \pm 1.2 ^b	7.5 \pm 1.1 ^{a,b}
Weight (kg)	25.4 \pm 5.3 ^{a,b}	30.7 \pm 8.5 ^{b,c}	36.5 \pm 10.1 ^{a,c}
Height (cm)	125.1 \pm 10.3 ^{a,b}	128.4 \pm 9.2 ^b	128.5 \pm 9.3 ^a
BMI (kg/m ²)	16.2 \pm 1.3 ^{a,b}	19.2 \pm 1.3 ^{b,c}	22.4 \pm 2.8 ^{a,c}
Hours of sleep per week	9.8 \pm 1.0	9.9 \pm 1.1 ^a	9.6 \pm 1.0 ^a
Hours of sleep per weekend	10.8 \pm 1.1	10.9 \pm 1.1	10.6 \pm 1.1
Compensation (hours)	1.0 \pm 1.2	1.0 \pm 1.3	1.0 \pm 1.3
Boys			
Age (years)	7.8 \pm 1.2	7.7 \pm 1.2	7.8 \pm 1.2
Weight (kg)	25.7 \pm 5.9 ^{a,b}	30.1 \pm 7.4 ^{b,c}	37.0 \pm 11.3 ^{a,c}
Height (cm)	132.1 \pm 71.9	132.8 \pm 76.2	130.9 \pm 9.4
BMI (kg/m ²)	16.2 \pm 1.2 ^{a,b}	18.7 \pm 1.1 ^{b,c}	22.2 \pm 2.5 ^{a,c}
Hours of sleep per week	9.9 \pm 1.0 ^a	9.9 \pm 1.1	9.7 \pm 1.0 ^a
Hours of sleep per weekend	11.0 \pm 1.2 ^a	10.8 \pm 0.9	10.7 \pm 1.1 ^a
Compensation (hours)	1.0 \pm 1.2	0.9 \pm 1.1	0.9 \pm 1.1

Data expressed as median \pm SD. Post hoc Anova test with Bonferroni correction, the same letters indicate significant differences (p < 0.05). BMI: body mass index.

caffeine-containing beverage was considered to be harmful even when occasional (1-3 times per week), because caffeine affects sleep quantity.

Statistics

Data were entered in an Excel sheet and analyzed using SPSS 22.0. To evaluate the normality of continuous variables (age, weight, height, sleeping hours), the Kolmogorov-Smirnov test was used. Regarding normal variables, the Student's t test was used; for non-normal variables, the Mann-Whitney U test was applied. Moreover, a logistic regression analysis was done to evaluate the association between sleep quantity during the week and the weekend, and the nutritional status, adjusting for cola drinks, caffeine-containing beverages, dinner consumption, nocturia, age, physical activity, limb movement and snoring; 2 adjustment models were chosen: one only with caffeine-containing beverages (this variable was used because Chileans are among the main consumers of cola drinks in the world) and the second by adding other variables. In all cases, a *p* value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

One thousand eight hundred and ten schoolchildren were evaluated; 25 were excluded

because their parents did not sign the informed consent, and 2 of them were under medical treatment. Out of the 25 schoolchildren, 44.5% were female; average age: 7.7 ± 1.2 years old; weight: 30.2 ± 9.4 kg; height: 129.9 ± 45.6 cm; BMI: 18.7 ± 3.1 kg/m²; hours of sleep during the week: 9.8 ± 1.0 hours; and during the weekend: 10.8 ± 1.1 hours.

Table 1 shows the anthropometric variables and hours of sleep during the week and the weekend.

Out of all the participants, 49.9% of sleep fewer hours than recommended during the week; this amount decreases to 16.7% during the weekend. Additionally, 51.1% of these schoolchildren have cola drinks in the afternoon-evening; 63.2% have coffee or tea before going to sleep.

The number and percentage of schoolchildren sleeping fewer hours than recommended for their age is shown in Table 2. It can be seen that sleep restriction is higher during the week than during the weekend, and that the older the age the higher the percentage of schoolchildren sleeping fewer hours than recommended; this number doubles in children aged 6 to 10.

Table 3 shows data corresponding to weekdays with OR models obtained from the univariate analysis and then adjusted for cola drinks in model 2 and for dinner, cola drinks, coffee, tea

TABLE 2. Number and percentage of schoolchildren sleeping fewer hours than recommended during the week and the weekend according to age

Age (years old)	Sleeps < 10 h en over the week n (%)	Sleeping hours (median & SD)	Sleeps < 10 h/weekend n (%)	Sleeping hours/weekend (median & SD)
6 years	110 (37.0)	10.1 ± 1.0	40 (13.4)	11.0 ± 1.1
7 years	210 (41.8)	9.9 ± 1.0	92 (18.3)	10.8 ± 1.2
8 years	186 (48.0)	9.8 ± 1.1	40 (10.3)	10.9 ± 1.0
9 years	236 (59.8)	9.6 ± 1.0	86 (21.8)	10.6 ± 1.1
10 years	124 (62.0)	9.4 ± 0.7	38 (19.0)	10.8 ± 1.2

SD: standard deviation.

TABLE 3. Factors associated to short sleep over the week

	Crude model OR (CI 95%)	Adjusted model 2	Adjusted model 3
Nutritional status			
Normal	1	1	1
Overweight/obesity	1.82 (1.29-2.56)*	1.83 (1.30-2.59)*	1.85 (1.30-2.62)
Age < 10 years	-	0.75 (0.52-1.08)	0.78 (0.54-1.12)
Sex (female)	-	1.30 (1.01-1.67)*	1.28 (1.00-1.65)*
Snore	-	1.17 (0.91-1.51)	1.09 (0.85-1.41)
Exercise	-	-	0.72 (0.54-0.97)*
Limb movement (overnight)	-	-	1.57 (1.21-2.03)*

Model 2 adjusted for cola drinks. Model 3 adjusted for dinner, cola drinks, caffeine-containing beverages and nocturia.

* *p* < 0.05. OR: odds ratio; CI: confidence interval.

and nocturia in model 3. An association in crude models as well as in model 2 and model 3 is observed between fewer sleeping hours during the week and the risk of overweight/obesity (crude OR 1.82; CI 95%: 1.29-2.56, adjusted model 2 OR 1.83; CI 95%: 1.30-2.59 and model 3 OR 1.85; CI 95%: 1.30-2.62).

In the latest model, there are other factors that are positively correlated like being female (OR 1.28; CI 95%: 1.00-1.65) and experiencing limb movement during sleep (OR 1.57; CI 95%: 1.21-2.03), and negatively correlated, like exercising (OR 0.72; IC 95%: 0.54-0.97).

Table 4 shows data corresponding to weekends with OR models obtained from the univariate analysis and then adjusted for cola drinks in model 2 and dinner, cola drinks, coffee and tea, and nocturia in model 3. No association is observed in crude models, model 2 and model 3, and between fewer sleeping hours during the weekend and the risk of overweight/obesity. In these latter model 2 and model 3, there are other factors positively correlated to overweight/obesity, like snoring (OR 1.42; CI 95%: 1.17-1.74), experiencing limb movement during sleep (OR 1.31; CI 95%: 1.08-1.59), having cola drinks (OR 1.45; CI 95%: 1.19-1.76), and negatively correlated like exercising (OR 0.87; CI 95%: 0.74-0.99).

DISCUSSION

The main result of the present article is that there is an association between fewer sleeping hours during the weekend and an increase in overweight/obesity risk.

Many countries report a high incidence of sleep disorders in youth¹⁹ and, specifically in children, who, given the characteristics of present-day living, are unlikely to be able to

sleep regularly or the appropriate number of hours. Health problems associated to lack of sleep, as well as the possible mechanisms of this association have also been documented.^{20,21}

In general, it has been described that both children and adolescents do not get enough sleep at night. Our study found that half of the schoolchildren slept less than is recommended and, therefore, were more prone to experiencing consequences the day after (for instance, feel too tired or sleepy the day after, falling asleep at school or experiencing mood disorders).²²

Additionally, both laboratory studies and epidemiological evidence point out that sleep deprivation seems to be a significant risk factor for cardiovascular and metabolic disease in adults, like obesity, type 2 diabetes and arterial hypertension, which have a negative impact on public health.^{23,24}

Specifically in pediatric patients, cross-sectional studies from around the world show an increase in the continuous risk of obesity among children with a short duration of sleep.²⁵

A review of 22 longitudinal studies suggested a reverse association between sleep duration and the BMI among children and adolescents. A meta analysis of 11 longitudinal studies involving 24 821 participants revealed that subjects whose sleeping was within the short duration range had twice as much risk of becoming overweight or obese compared to subjects who slept for long periods (OR 2.15; CI 95%: 1.64-2.81).²⁶

Additionally, there are studies suggesting that the chronic lack of sleep from childhood up to school age in children it is associated to a higher metabolic risk²⁷ and that sleep duration reversely predicts cardiometabolic risk among obese adolescents.²⁸

TABLE 4. Factors associated with short sleep over the weekend

	Crude model OR (CI 95%)	Adjusted model 2	Adjusted model 3
Nutritional status			
Normal	1	1	1
Overweight /obesity	1.22 (0.95-1.57)	1.20 (0.93-2.59)	1.19 (0.92-1.54)*
Age < 10 years	-	0.56 (0.39-0.70)*	0.54 (0.40-0.73)*
Sex (female)	-	1.19 (0.98-1.43)	1.17 (0.96-1.41)
Snore	-	1.49 (1.23-1.81)*	1.42 (1.17-1.74)*
Exercise	-	-	0.87 (0.74-0.99)*
Limb movement (overnight)	-	-	1.31 (1.08-1.59)*
Cola drink consumption	-	-	1.45 (1.19-1.76)*

Model 2 adjusted for cola drinks. Model 3 adjusted for dinner, caffeine containing beverages, siesta and nocturia.

* p < 0.05. OR: odds ratio; CI: confidence interval.

The significant role of sleep in modulating hormonal release could explain the association between fewer sleeping hours and obesity. The greater risk of obesity is possibly related to the effect of decreased sleep on hormones associated to appetite control and energy expenditure, specifically, the decrease of leptin plasma levels and the concomitant increase of ghrelin plasma levels in subjects with sleep restriction with the consequent increase of subjective appetite.^{8,29,30} Furthermore, an association between sleep restriction and the different metabolic and endocrine alterations has been suggested, including insulin resistance without a compensatory increase in insulin secretion which results in impaired glucose tolerance and an increase in the risk of type 2 diabetes.^{31,32}

In short, evidence suggests that chronic sleep restriction likely contributes to the present epidemic of obesity and type 2 diabetes in the population.

Chile ranks ninth among countries with the most obese children worldwide. This is mainly associated to changes in demographics, socioeconomic eating habits and physical activity;³³ however, it is necessary to consider other factors that might be contributing to this high prevalence in obesity in Chile.

In the study, it is observed that cola drink consumption in the afternoon/evening is associated to a higher risk of overweight/obesity. It is possible that, through different mechanisms, because of their caffeine content, these drinks could alter sleep patterns,³⁴ and because of sugar-sweetened beverage consumption (regardless of whether they are cola beverages or not), there is an association between this and an increase in the risk of obesity.³⁵ Cola drink consumption before sleeping is present in 96.7% of schoolchildren; Chile is one of the countries worldwide with the higher consumption of this kind of beverages, being only surpassed by Mexico and the USA.

Among the strengths of this study, we can mention that an internationally validated survey was used and that anthropometry measurements were taken to each schoolchildren; among weaknesses we can say that it is a cross-sectional study therefore, we cannot say there is causality.

It is necessary to conduct longitudinal and intervention studies that could show the effect on an improvement of the nutritional status when there is an adequate sleep hygiene, considering the insufficient sleep quantity at night described among children and adolescents.

CONCLUSIONS

In our study an association was found between fewer sleeping hours and an increase in the risk of overweight/obesity. Being female and experiencing limb movement during sleep are associated to short duration of sleep; however, exercising seems to have a protective effect. ■

REFERENCES

- González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García López PA, Schmidt Río-Valle J, et al. Análisis del estado nutricional y composición corporal de una población de escolares de Granada. *Nutr Hosp* 2012;27(5):1496-504.
- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1(1):11-25.
- Wojcicki JM. The double burden household in sub-Saharan Africa: maternal overweight and obesity and childhood undernutrition from the year 2000: results from World Health Organization Data (WHO) and Demographic Health Surveys (DHS). *BMC Public Health* 2014;14:1124.
- Burrows RA, Leiva LB, Weisstaub G, Lera LM, et al. High HOMA-IR, adjusted for puberty, relates to the metabolic syndrome in overweight and obese Chilean youths. *Pediatr Diabetes* 2011;12(3 Pt 2):212-8.
- Gupta N, Goel K, Shah P, Misra A. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. *Endocr Rev* 2012;33(1):48-70.
- Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, Kelly S, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD001871.
- Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(11):1585-94.
- Knutson KL. Impact of sleep and sleep loss on glucose homeostasis and appetite regulation. *Sleep Med Clin* 2007;2(2):187-97.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354(9188):1435-9.
- Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010;137(1):95-101.
- Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev* 2012;16(3):213-22.
- Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(2):265-74.
- Carter PJ, Taylor BJ, Williams SM, Taylor RW. Longitudinal analysis of sleep in relation to BMI and body fat in children: the FLAME study. *BMJ* 2011;342:d2712.
- Nielsen LS, Danielsen KV, Sorensen TI. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev* 2011;12(2):78-92.
- Durán S, Fuentes N, Vásquez S, Cediel G, et al. Relación entre estado nutricional y sueño en escolares de la comuna de San Miguel, Santiago, Chile. *Rev Chil Nutr* 2012;39(1):30-7.
- Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med* 2000;1(1):21-32.
- Tomas Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B. Versión española del Pediatric Sleep Questionnaire. Un instru-

- mento útil en la investigación de los trastornos del sueño en la infancia. Análisis de su fiabilidad. *An Pediatr (Barc)* 2007;66(2):121-8.
18. De Onis M, Onyango AW, Van den Broeck J, Chumlea WC, et al. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food Nutr Bull* 2004;25(1 Suppl):S27-36.
 19. Matos MG, Gaspar T, Tome G, Paiva T. Sleep variability and fatigue in adolescents: associations with school-related features. *Int J Psychol* 2015. Epub 2015 May 4.
 20. Sekine M, Yamagami T, Handa K, Saito T, et al. A dose-response relationship between short sleeping hours and childhood obesity: results of the Toyama Birth Cohort Study. *Child Care Health Dev* 2002;28(2):163-70.
 21. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Baleriaux M, Copinschi G, et al. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5762-71.
 22. Hoban TF. Sleep disorders in children. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013;19:185-98.
 23. Briancon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, Thomas A, et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:25.
 24. Chaput JP, McNeil J, Despres JP, Bouchard C, et al. Short sleep duration as a risk factor for the development of the metabolic syndrome in adults. *Prev Med* 2013;57(6):872-7.
 25. Miller AL, Lumeng JC, LeBourgeois MK. Sleep patterns and obesity in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(1):41-7.
 26. Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16(2):137-49.
 27. Cespedes EM, Rifas-Shiman SL, Redline S, Gillman MW, et al. Longitudinal associations of sleep curtailment with metabolic risk in mid-childhood. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(12):2586-92.
 28. Iglayreger HB, Peterson MD, Liu D, Parker CA, et al. Sleep duration predicts cardiometabolic risk in obese adolescents. *J Pediatr* 2014;164(5):1085-90.
 29. Kim TW, Jeong JH, Hong SC. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. *Int J Endocrinol* 2015;2015:591729.
 30. St-Onge MP, O'Keeffe M, Roberts AL, RoyChoudhury A, et al. Short sleep duration, glucose dysregulation and hormonal regulation of appetite in men and women. *Sleep* 2012;35(11):1503-10.
 31. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 2008;9(Suppl 1):S23-8.
 32. Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(5):731-43.
 33. Vio F, Albala C, Kain J. Nutrition transition in Chile revisited: mid-term evaluation of obesity goals for the period 2000-2010. *Public Health Nutr* 2008;11(4):405-12.
 34. Tran J, Lertmaharit S, Lohsoonthorn V, Pensuksan WC, et al. Daytime sleepiness, circadian preference, caffeine consumption and use of other stimulants among Thai college students. *J Public Health Epidemiol* 2014;8(6):202-10.
 35. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84(2):274-88.

Annex. Pediatric Sleep Questionnaire

A. Behaviour of your child during sleep and during the night:				
While sleeping does your child...				<i>Do not fill in this column</i>
...sometimes snore?	Y	N	DK	A1
...snore more than half the time?	Y	N	DK	A2
...always snore?	Y	N	DK	A3
...snore loudly?	Y	N	DK	A4
...breathe heavily or loudly?	Y	N	DK	A5
...have trouble breathing, or struggle to breathe?	Y	N	DK	A6
Have you ever...				
...seen your child stop breathing during the night?	Y	N	DK	A7
If this were the case, please describe what happened:				
...been concerned about your child breathing during sleep?	Y	N	DK	A8
...had to move or shake your child while they were sleeping so that they would start breathing again or wake up and start breathing again?	Y	N	DK	A9
...seen your child wake up with a snorting sound?	Y	N	DK	A11
Does your child...				
...have restless sleep?	Y	N	DK	A12
...refer having leg restlessness or discomfort when being in bed?	Y	N	DK	A13
...have growing pains (leg pains without a clear cause)?	Y	N	DK	A13a
...have growing pains that get worse when in bed?	Y	N	DK	A13b
During sleep, have you ever seen your child...				
...give small kicks with one or both legs?	Y	N	DK	A14
...give regular kicks or leg twitches (i.e., every 20 or 40 seconds)?	Y	N	DK	A14a
During the night, does your child generally...				
...sweat or soak pajamas in sweat?	Y	N	DK	A15
...wake up and get out of bed (whatever the cause)?	Y	N	DK	A16
...get out of bed to pee?	Y	N	DK	A17
If this is the case, on average, how many times per night?			(N ^o of times)	A17a
Does your child generally sleep with their mouth open?	Y	N	DK	A21
Does your child generally have a blocked or stuffed nose during the night?	Y	N	DK	A22
Does your child have any type of allergy that makes it difficult for them to breathe naturally through the nose?	Y	N	DK	A23
Does your child...				
...tend to breathe with their mouth open during the day?	Y	N	DK	A24
...have a dry mouth when they wake up in the morning?	Y	N	DK	A25
...have a stomachache during the night?	Y	N	DK	A27
...has a burning sensation in their throat during the night?	Y	N	DK	A29
...grind their teeth during the night?	Y	N	DK	A30
...wet their bed every once in a while?	Y	N	DK	A32
Has your child ever sleepwalked (somniaambulism)?	Y	N	DK	A33
Have you ever heard your child talking in their sleep?	Y	N	DK	A34
Does your child have nightmares once a week or more (on average)?	Y	N	DK	A35
Has your child ever woken up screaming during the night?	Y	N	DK	A36
Has your child ever moved or behaved in such a way that made you think he was not completely awake nor asleep?	Y	N	DK	A37
If this is the case, please describe what happened:				
Does your child find it difficult to fall asleep at night?	Y	N	DK	A40
How long does it take for your child to fall asleep at night? (approximately)			minutes	A41
When it's time to go to bed, does your child have complicated "routines" or "rituals", frequently put up a fight or misbehave?	Y	N	DK	A42
Does your child...				
...bump their head against something or swing their body when falling asleep?	Y	N	DK	A43
...wake up more than twice during the night (on average)?	Y	N	DK	A44
...find it difficult to fall back asleep after they wake up at night?	Y	N	DK	A45
...wake up at a different time every day?	Y	N	DK	A46
...wake up very early in the morning and then find it difficult to fall back asleep?	Y	N	DK	A47
...fall asleep at a very different time every day?	Y	N	DK	A48
What time does your child generally...				
...go to bed during weekdays?				A49
...go to bed during weekends or holidays?				A50
...get up during weekdays?				A51
...get up during weekends or holidays?				A52

B. Behavior of your child during daytime and other problems					
Does your child...				<i>Do not fill in this column</i>	
...feel tired when they wake up in the morning?	Y	N	DK	B1	
...fall asleep during the day?	Y	N	DK	B2	
...complain that they feel sleepy during the day?	Y	N	DK	B3	
Has your child's teacher or any other caregiver ever told you that your child looks sleepy during the day?	Y	N	DK	B4	
Does your child take a nap during the day?	Y	N	DK	B5	
Does your child find it difficult to wake up in the morning?	Y	N	DK	B6	
Does your child complain that their head aches in the morning when they wake up?	Y	N	DK	B7	
Does your child complain that their head aches at least once a month, on average?	Y	N	DK	B8	
Has your child ever "stopped" growing since they were born?	Y	N	DK	B9	
If this is the case, please describe what happened:					
Does your child still have their tonsils?	Y	N	DK	B10	
If this is not the case, when and why did they get their tonsils removed?					
Has your child ever...					
...had a medical condition that made it difficult for them to breathe?	Y	N	DK	B11	
If this is the case, please describe the condition:					
...undergone surgery?	Y	N	DK	B12	
...had breathing problems before, during or after surgery?	Y	N	DK	B12a	
...felt their legs or any other part of their body were weak after laughing or getting surprised by something?	Y	N	DK	B13	
...felt as if they could not move for a short period of time while being in bed but awake and conscious?	Y	N	DK	B15	
...felt an uncontrollable urge to take a nap that forced them to drop what they were doing in order to get some sleep?	Y	N	DK	B16	
...felt as if they were dreaming (seeing images or hearing sounds) while being awake?	Y	N	DK	B17	
Does your child drink caffeine-containing beverages on normal days (coca-cola, coffee or tea)?	Y	N	DK	B18	
			cups/cans	B18a	
If this is the case, please indicate how many cups or cans they drink per day.	Y	N	DK	B19	
Does your child take any type of drugs? If this is the case, please indicate which drug and how often they take it.	Y	N	DK	B20	
Does your child smoke?	Y	N	DK	B22	
If this is the case, please indicate how many cigarettes they smoke per day.	Y	N	DK	B22a	
Is your child overweight (i.e. do they weigh more than the average for their age)?	Y	N	DK	B23	
If this is the case, please indicate at what age this became a problem.	Y	N	DK	B23	
Has your child's doctor ever told you that your child has a high-arched palate (the roof of the mouth)?	Y	N	DK	B24	
Has your child ever taken Ritalin because of behavioral problems?	Y	N	DK		
Have you ever been told that your child suffers from attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD)?	Y	N	DK	B25	
C. Please mark the correct box with an X	Never	Sometimes	Several times	Almost always	Do not fill in this column
They fail to pay attention to details, they make careless mistakes in their homework	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C1
They find it difficult to concentrate while doing their homework and playing games	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C2
They don't seem to listen when spoken to	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C3
They don't follow instructions or don't finish their work at school or at home, even though they understand the tasks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C4
They find it difficult to organize their activities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C5
They avoid engaging in tasks that require sustained mental effort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C6
Often loses things necessary for tasks or activities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C7
They get distracted easily by irrelevant stimuli	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C8
They are careless in daily activities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C9
They fidget their hands and feet while seated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C10
They get up from their seat in class or other situations where they are expected to remain seated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C11
They run or jump in inappropriate situations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C12
They find it difficult to play or engage in leisure activities quietly	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C13
They are often "on the go" or seem "wired"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C14
They talk too much	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C15
They answer or act before someone finishes a question	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C16
They find it difficult to wait for their turn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C17
They interrupt conversations or games played by others	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C18

Validez de criterio de las escalas de medición de esfuerzo percibido en niños sanos: una revisión sistemática y metaanálisis

Criterion-related validity of perceived exertion scales in healthy children: a systematic review and meta-analysis

- a. Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.
- b. Carrera de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Concepción, Chile.
- c. Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.
- d. Programa de Doutorado em Farmacologia, Departamento de Fisiologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Brasil.
- e. Departamento de Morfología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Honduras.
- f. Departamento de Cirugía, Universidad de La Frontera, Chile.
- g. Centro de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile.

Klgo. Iván Rodríguez^{a,b,c,d}, Dra. Lysien Zambrano^{d,e} y Dr. Carlos Manterola^{c,f,g}

RESUMEN

Introducción. Los parámetros fisiológicos para medir la intensidad de ejercicio son el consumo de oxígeno y la frecuencia cardíaca. Sin embargo, la medición del esfuerzo percibido (EP) también es, a menudo, utilizada. El objetivo del estudio es determinar la validez asociada a criterio de las escalas de EP en niños durante una prueba de ejercicio incremental.

Métodos. Siete bases de datos electrónicas fueron utilizadas. Se incluyeron estudios destinados a evaluar la validez de criterio de las escalas de EP en niños sanos durante un test de ejercicio incremental. Los coeficientes de correlación fueron transformados a valores z y evaluados por un metaanálisis mediante un modelo de efectos fijos o efectos aleatorios, dependiendo de si el I^2 fue menor o mayor de 50%, respectivamente.

Resultados. Veinticinco artículos, que consideraron 1418 niños (49,2% varones), cumplieron los criterios de inclusión. El promedio de edad fue 10,5 años. Los modos de ejercicio observados fueron bicicleta, carrera y ejercicios de escalón. El coeficiente de correlación ponderado fue de 0,835 (IC 95%: 0,762-0,887) y 0,874 (IC 95%: 0,794-0,924) considerando frecuencia cardíaca y consumo de oxígeno como criterio de referencia. El paradigma de producción y aquellas escalas sin adaptaciones para niños mostraron el menor rendimiento de medición ($p < 0,05$).

Conclusión. La medición de EP sería válida en niños sanos durante un test de ejercicio incremental. Las escalas de medición específicas para niños mostraron mejor rendimiento que aquellas escalas no adaptadas. Estudios con mejor calidad metodológica deben ser realizados para confirmar estos resultados.

Palabras clave: validez, niños, escalas, cognición, ejercicio.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.120>

INTRODUCCIÓN

El ejercicio físico es importante para mantener una buena salud. Un apropiado método de evaluación de su intensidad contribuye a lograr los umbrales fisiológicos que permiten estimular los mecanismos de adaptación inducidos por el

ejercicio.¹ Las variables fisiológicas generalmente consideradas en la evaluación y prescripción del ejercicio son consumo de oxígeno (VO_2), frecuencia cardíaca (FC), lactato sanguíneo y frecuencia respiratoria (FR).¹ No obstante, dado que la medición de estas variables requiere de un equipamiento costoso y de la supervisión de expertos, la percepción de esfuerzo (PE) se utiliza con frecuencia.²

La PE puede ser considerada como una configuración de sensaciones que integra tensión, dolor y fatiga, que vincula los sistemas muscular, cardiovascular y pulmonar durante el ejercicio.² A medida que la intensidad del ejercicio aumenta, existe un correspondiente e interdependiente incremento en la magnitud de la respuesta a lo largo de un continuum perceptual y fisiológico, lo que demuestra la existencia de una fuerte correlación positiva.² Esta asociación ha permitido la utilización del EP como variable, tanto para estimar la carga de trabajo como para producir un determinado nivel de intensidad durante el ejercicio.³ Por esta razón, constituye una herramienta de gran utilidad clínica, puesto que, mediante un método sencillo y costo-efectivo, es posible determinar y dosificar la intensidad de ejercicio con un alto nivel de certeza.^{2,3}

La escala de Borg es una de las escalas de EP más frecuentemente utilizadas y ha mostrado ser una herramienta válida en sujetos adultos.³ Sin embargo, en niños, esta escala no ha probado tener propiedades psicométricas favorables.⁴⁻⁷ En

Correspondencia:
Klgo. Iván Rodríguez,
ivan.rodriguez@uss.cl

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-6-2015
Aceptado: 7-9-2015

virtud de lo anterior, varias escalas lineales han sido desarrolladas para niños sobre la base de expresiones comunes y con un número limitado de rangos (0-10). Estas han sido utilizadas con diversos grados de éxito en la medición del EP.² Aparentemente, han mostrado propiedades psicométricas adecuadas en niños.

De acuerdo con nuestro conocimiento, no existen estudios dirigidos a determinar la validez de estas escalas en niños mediante un enfoque metaanalítico. En virtud de lo anterior, el objetivo de este estudio es determinar la validez asociada a criterio de las escalas de EP en niños, así como también evaluar el impacto de algunas covariables asociadas a esta propiedad de medición.

MÉTODOS

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática (RS).⁸

Criterios de elegibilidad de los artículos: Se consideraron estudios realizados en humanos con diseño correlacional publicados en idioma inglés, portugués, francés o español. Los participantes fueron definidos como sujetos sanos menores de 18 años de ambos sexos. Se excluyeron aquellos estudios que agruparon los datos de adultos o niños con alguna patología concomitante. Los estudios tenían que ser enfocados en determinar la correlación entre el EP y las variables fisiológicas (criterios de referencia) durante un test de ejercicio incremental (TEI). Como criterios de referencia, se consideraron FC, VO_2 , carga de trabajo, FR, ventilación minuto (VE), equivalente ventilatorio para el oxígeno (VE/VO_2) y cociente respiratorio (VCO_2/VO_2).

Búsqueda de artículos: En las bases de datos Pubmed, ProQuest, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), SPORTDiscus, *Rehabilitation and Sports Medicine Source* (R&SMS), *Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature* (CINAHL) y Trip data base, se consideraron artículos desde su ingreso hasta abril de 2015. Los términos descriptores médicos (*Medical Subject Headings*; MeSh, por sus siglas en inglés) (niños, adolescentes, ejercicio, test de ejercicio, disnea, cognición, frecuencia cardíaca, consumo de oxígeno, volumen corriente, ventilación pulmonar y frecuencia respiratoria) y términos libres (percepción de esfuerzo, intensidad de ejercicio, validez, validez concurrente) fueron utilizados. También se utilizaron los operadores booleanos AND y OR. Adicionalmente, se revisaron las listas de referencia de los artículos primarios. La búsqueda fue realizada entre febrero y abril de 2015.

Identificación de los artículos: Se revisaron los títulos y los resúmenes de los artículos atingentes. Luego se obtuvieron los textos extensos de los resúmenes que cumplieron con los criterios de elegibilidad y los artículos atingentes de las listas de referencia. Los datos fueron enmascaradamente extraídos por dos investigadores independientes (IR, LZ) y registrados en una planilla *ad hoc*. Se registró año y lenguaje de publicación, tamaño de muestra, edad de los participantes, test de ejercicio realizado, escala de EP evaluada, coeficiente de correlación (CC) y criterio de referencia.

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo: La calidad metodológica (CM) fue evaluada de manera independiente por dos revisores (IR, LZ) a través de la escala *Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement* (COSMIN). La escala COSMIN permite determinar la CM de los estudios dirigidos a evaluar las propiedades psicométricas de los parámetros de medición en salud. Para este estudio, solo fue considerada la sección de la escala enfocada en evaluar la CM de estudios de validez de criterio.⁹

El riesgo de sesgo fue evaluado mediante la correlación entre el CC y el tamaño muestral. Para esto, se construyó un gráfico de embudo^{3,10} (*Anexo en formato electrónico*) y se calculó el CC de rangos de Kendall (prueba de correlación de rangos de Begg y Mazumdar).

Análisis estadístico. Cuando el VO_2 fue reportado en valores absolutos (ml/min) y relativos (ml/kg/min) en el mismo artículo, se calculó el promedio ponderado del CC (de acuerdo con el tamaño muestral). Adicionalmente, cuando el resultado de la asociación fue presentado como coeficiente de determinación (R^2), se calculó la raíz cuadrada con el fin de obtener el CC r de Pearson.

El metaanálisis fue realizado de acuerdo con el método de Hedges-Olkin, en el que se realiza la transformación z de Fisher de los CC.³ Por su parte, la inconsistencia fue calculada a través del estadístico I^2 como $I^2 = 100\% (Q - df)/Q$, en el que Q es el índice de heterogeneidad de Cochran y DF , grados de libertad. Un valor de 0% indica la inexistencia de heterogeneidad y los valores mayores indican la existencia de heterogeneidad. En aquellos análisis en los que el I^2 fue menor del 50%, se utilizó el modelo de efectos fijos y, en los que el I^2 fue mayor del 50%, se utilizó el modelo de efectos aleatorios. La validez de criterio general fue establecida mediante la correlación ponderada entre el EP y la FC, así como también entre el EP y el VO_2 . El análisis estadístico fue realizado

con el paquete estadístico MedCalc Statistical Software v. 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) y un intervalo de confianza de 95% (IC 95%) fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Selección de los estudios: La búsqueda arrojó 3338 artículos desde las 7 bases de datos. En la Figura 1, se describe la secuencia de búsqueda sistemática y las razones de la exclusión. Un total de 25 artículos se consideraron para la revisión (Figura 1).

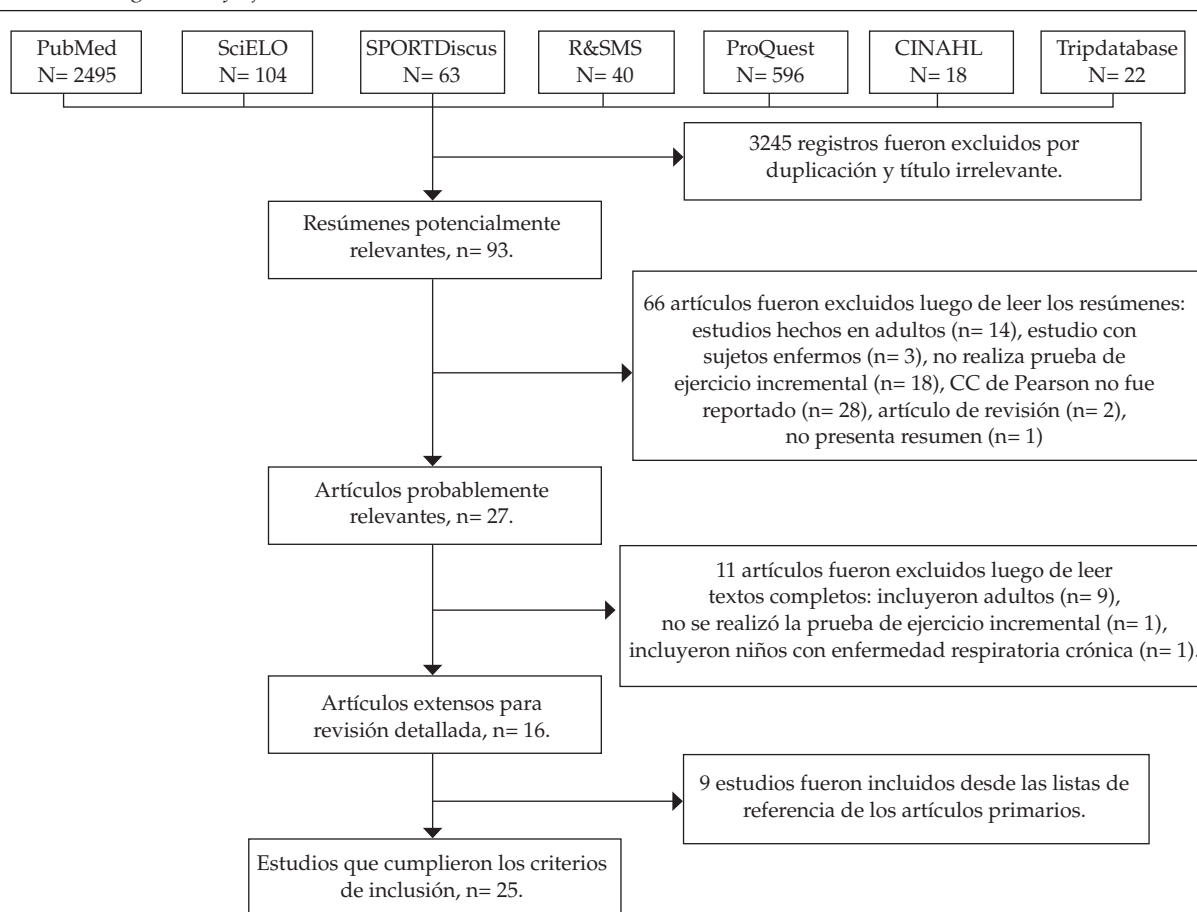
Características de los estudios: Todos los artículos fueron escritos en inglés. El rango de años de publicación fue 1986 y 2014. El tamaño muestral encontrado en los estudios fue entre 283 y 14 participantes; 1418 sujetos completaron el TEI en los 25 estudios, 699 (49,2%) fueron hombres y 721 (50,8%), mujeres. En 24 artículos (n= 1355;

95,5%), el promedio de edad fue reportado y, en 15 (n= 923; 65,0%), describieron los rangos de edad. El promedio ponderado de la edad fue 10,5 años (el promedio ponderado de la edad máxima y mínima fue 13,1 y 9,7 años). Por su parte, en 21 artículos (n= 1271; 89,6%), el protocolo de ejercicio fue continuo progresivo y, en 4 artículos (n= 147; 10,3%), fue intermitente progresivo. En 13 artículos, el modo de trabajo fue bicicleta (n= 831; 58,6%); en 9, carrera (n= 387; 27,2%); y 3 fueron prueba de escalón (n= 200; 14,1%).

Además, en 23 artículos, fue evaluada la validez bajo el paradigma de estimación (n= 1332; 93,9%) y 1 bajo el paradigma de producción (n= 70; 4,9%). Un artículo evaluó ambos paradigmas (n= 16; 1,1%).

En relación con el criterio de referencia utilizado, en 25 estudios, fue considerada la FC (n= 1418; 100%); en 16, VO₂ (n= 732; 51,6%); en 7, VE (n= 297; 20,9%); en 7, carga de trabajo (n= 302;

FIGURA 1. Diagrama de flujo



R&SMS: Fuentes de rehabilitación y medicina deportiva.

CC: coeficiente de correlación.

21,2%); en 4, FR (n= 218; 15,3%); en 3, VCO_2/VO_2 (n= 155; 10,9%); y VE/VO_2 en 2 (n= 120; 8,4%).

Finalmente, en 4 estudios (5, 11-13), fueron reportados resultados de niños con alguna enfermedad concomitante y adultos. No obstante, solo los datos desde la población de interés fueron considerados (Tabla 1).

Calidad metodológica y riesgo de sesgo: Entre los evaluadores, fue calculado un CC intraclase (CCI) > 0,85. En los artículos discrepantes, se tomó una decisión basada en consenso. Así, la CM, en 6 estudios (24%), fue categorizada como “buena”; en 9 (36%), “razonable”; y, en 10 (40%), como “pobre”. En ningún estudio, la CM fue categorizada como “excelente”.

En relación con el riesgo de sesgo, se observó una distribución simétrica de los CC en el gráfico de embudo, y no existió concentración evidente de los estudios en ningún lado de la media ponderada (Anexo). Adicionalmente, se observó una débil correlación entre los CC y el tamaño muestral ($\tau = -0,148$; IC 95%: de -0,438 a 0,203). Esto indica la existencia de un bajo nivel de riesgo de sesgo en los estudios.

Validez de criterio de las escalas identificadas: En la búsqueda, fueron identificados 12 instrumentos de evaluación: (1) escala de categoría de 15 puntos de EP (*Rate of Perceived Exertion*; RPE 6-20, por sus siglas en inglés) (4-7, 12, 14, 15); (2) tabla de puntuación de esfuerzo de niños (*Children's Effort Rating Table*; CERT, por sus siglas en inglés) (6, 7, 14, 16-18); escala de esfuerzo percibido para niños OMNI y sus tres variaciones: (3) OMNI-bicicleta (11, 19-21), (4) OMNI-carrera (15, 22-25) y (5) OMNI-escalón (26); (6) escala de categoría de 15 puntos de EP para niños (*Rate of Perceived Exertion-Children*; RPE-C, por sus siglas en inglés);¹³ (7) tabla de puntuación de esfuerzo de niños con ilustraciones (*Pictorial Children's Effort Rating Table*; PCERT, por sus siglas en inglés);^{23,27,28} (8) escala de puntuación de esfuerzo de carro y cargas (*Cart and Load Effort Rating*; CALER, por sus siglas en inglés) (20); (9) escala de EP para niños (C-RPES);²⁹ (10) escala de puntuación de categorías de esfuerzo percibido de Borg (CR-10) (27); (11) escala curvilínea de puntuación de esfuerzo percibido de Eston-Parfitt (*Eston-Parfitt Ratings of Perceived Exertion*; EP-RPE, por sus siglas en inglés);^{30,31} (12) tarea de caída de canicas (MDT).^{30,31}

El modelo de efectos aleatorios mostró un CC ponderado entre el EP y las variables fisiológicas de 0,835 (IC 95%: 0,762-0,887) y 0,874 (IC 95%: 0,794-0,924) considerando la FC y el VO_2 como criterio de referencia (Figuras 2 y 3).

Además, solo fue posible desarrollar un metaanálisis específico en 7 de 12 escalas (RPE 6-20, CERT, OMNI-bicicleta, OMNI-marcha-carrera, PCERT, EP-RPE y MDT), en las cuales se observó que RPE 6-20 tuvo el menor nivel de correlación ponderado comparado a OMNI-bicicleta y EP-RPE (FC y VO_2). Adicionalmente, RPE 6-20 también mostró el menor CC ponderado comparado a CERT y PCERT considerando solo FC y VO_2 como criterio de referencia, respectivamente. No se observó una diferencia significativa en el resto de las escalas analizadas. Por su parte, en los estudios no metaanalizados, se consiguió verificar que RPE-C y CR-10 mostraron los menores CC ponderados y diferencia significativa con CALER y C-RPES. Solo CR-10 mostró menor nivel de validez que OMNI-escalón en el criterio VO_2 . En contraste, C-RPES mostró un mayor nivel de validez que CERT en el criterio VO_2 (Tabla 2).

En la Tabla 3, se ilustra la validez de criterio de acuerdo con las covariables. Solo fueron observadas diferencias significativas en el paradigma de evaluación y otros criterios de referencia, en los que tanto el criterio VE/VO_2 como el paradigma de producción mostraron un menor nivel de correlación estadísticamente significativo. El resto de las covariables mostraron un nivel de correlación de moderado a alto sin diferencia significativa entre sus categorías.

DISCUSIÓN

Este estudio mostró la existencia de una fuerte correlación global entre el EP y las variables fisiológicas (FC y VO_2) durante el ejercicio. Esto sugiere que la medición del EP sería válida en niños.

En relación con el análisis específico de las escalas identificadas, la RPE 6-20, RPE-C y CR-10 tuvieron los menores niveles de correlación. Vale la pena considerar que RPE 6-20 y CR-10 fueron desarrolladas para población adulta, por lo tanto, no poseen descriptores visuales intuitivos para niños.^{4,5,12,14,15,27} Muchos estudios han comparado la escala de Borg con escalas infantiles, y se ha mostrado un mejor rendimiento en las escalas adaptadas.^{6,14,15,27} Por su parte, RPE-C corresponde a una versión adaptada de la escala de Borg RPE 6-20 con ilustraciones visuales; sin embargo, solo ha mostrado correlación moderada con las variables fisiológicas durante el ejercicio.¹³ Aunque no ha sido comparada con otros instrumentos, es probable que RPE-C no

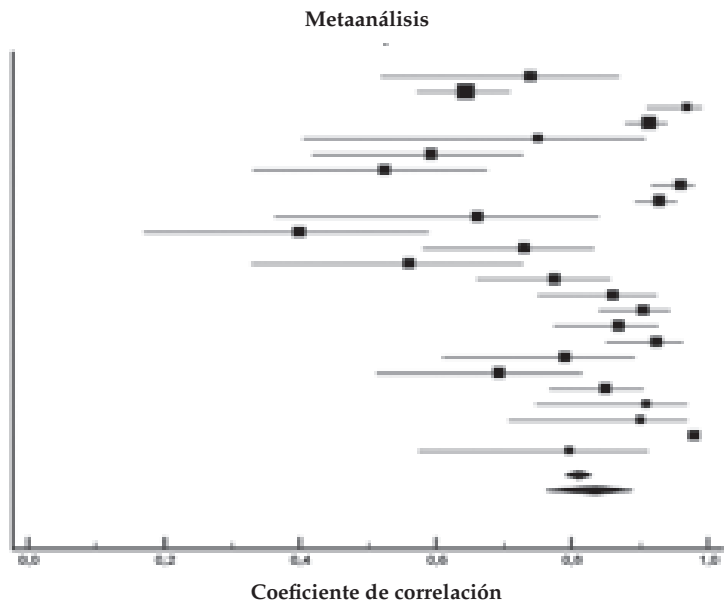
Tabla 1. Características de los estudios

Autor	Tamaño de muestra (M/F)	Edad	Protocolo de ejercicio	Modalidad de ejercicio	Paradigma de evaluación	Escala de EP	Criterio fisiológico	Calidad metodológica
Eston et al., 1986	30 (30/0)	16,0	Continuo progresivo	Bicicleta	Estimación	RPE 6-20	FC, carga	Razonable
Gillach et al., 1989	283 (144/139)	11,0	Continuo progresivo	Bicicleta	Estimación	RPE 6-20	FC	Razonable
Eakin et al., 1992	15 (7/8)	13,3	Continuo progresivo	Carrera	Estimación	RPE 6-20	FC, VO ₂	Pobre
William et al., 1994	112 (56/56)	7,1	Continuo progresivo	Escalón	Estimación	CERT	FC	Razonable
Eston et al., 1994	16 (8/8)	10,0	Continuo progresivo	Bicicleta	Estimación y producción	CERT	FC, carga	Pobre
Lamb, 1995	70 (28/42)	9,5	Continuo progresivo	Bicicleta	Estimación	RPE 6-20, CERT	FC, carga	Razonable
Lamb, 1996	70 (28/42)	9,5	Intermitente progresivo	Bicicleta	Producción	RPE 6-20, CERT	FC, carga	Razonable
Cassady et al., 1998	30 (17/13)	9,6	Continuo progresivo	Bicicleta	Estimación	C-RPES	FC, VO ₂ , FR, VE, VCO ₂ /VO ₂	Razonable
Robertson et al., 2000	80 (40/40)	10,0	Continuo progresivo	Bicicleta	Estimación	OMNI-bicicleta	FC, VO ₂	Buena
Gros Lambert et al., 2001	25 (13/12)	9,8	Continuo progresivo	Carrera	Estimación	RPE-C	FC	Razonable
Utter et al., 2002	63 (32/31)	13-6*	Continuo progresivo	Carrera	Estimación	OMNI-marcha-carrera	FC, VO ₂ , FR, VE, VE/VO ₂	Razonable
Pfeiffer et al., 2002	57 (0/57)	15,3	Continuo progresivo	Carrera	Estimación	RPE 6-20, OMNI-marcha-carrera	FC, VO ₂ , FR, VE, VE/VO ₂ , VCO ₂ /VO ₂	Buena
Yelling et al., 2002	48 (24/24)	13,8	Intermitente progresivo	Escalón	Estimación	PCERT	FC	Razonable
Leung et al., 2002	69 (34/35)	10,3	Continuo progresivo	Bicicleta	Estimación	RPE 6-20, CERT	FC, VO ₂ , carga	Buena
Robertson et al., 2005	40 (20/20)	11,1	Continuo progresivo	Escalón	Estimación	OMNI-escalón	FC, VO ₂	Razonable
Rommeich et al., 2006	51 (26/25)	11,2	Continuo progresivo	Carrera	Estimación	OMNI-marcha-carrera PCERT	FC, VO ₂	Buena
Robertson et al., 2006	44 (22/22)	12,8	Continuo progresivo	Carrera	Estimación	OMNI-marcha-carrera	FC, VO ₂	Razonable
Barkley et al., 2008	32 (16/16)	9,5	Continuo progresivo	Bicicleta	Estimación	OMNI-bicicleta, CALER	FC, VO ₂	Razonable
Marinov et al., 2008	50 (25/25)	10,4	Continuo progresivo	Carrera	Estimación	CR-10, PCERT	FC, VO ₂ , VE	Razonable
Suminski et al., 2008	68 (32/36)	10,2	Continuo progresivo	Carrera	Estimación	OMNI-marcha-carrera	FC, VO ₂ , FR, VCO ₂ /VO ₂ , VE	Buena
Leung et al., 2008	32 (17/15)	10,5	Continuo progresivo	Bicicleta	Estimación	CERT	FC, carga	Razonable
Eston et al., 2009	15 (6/9)	7,6	Intermitente progresivo	Bicicleta	Estimación	EP RPE, MDT	FC, VO ₂ , carga, VE	Pobre
Lambrick et al., 2011	14 (8/6)	7,9	Intermitente progresivo	Carrera	Estimación	EP RPE, MDT	FC, VO ₂ , VE	Pobre
Balasekaran et al., 2012	81 (45/36)	13,8	Continuo progresivo	Bicicleta	Estimación	OMNI-bicicleta	FC, VO ₂	Buena
Balasekaran et al., 2014	23 (23/0)	13,8	Continuo progresivo	Bicicleta	Estimación	OMNI-bicicleta	FC, VO ₂	Pobre

* Solo el rango es reportado; EP: esfuerzo percibido; escala de categoría de 15 puntos de EP (RPE 6-20); tabla de puntuación de esfuerzo de niños (CERT); escala de esfuerzo percibido para niños OMNI; escala de categoría de 15 puntos de EP para niños (RPE-C); tabla de puntuación de esfuerzo de niños con ilustraciones (PCERT); escala de puntuación de esfuerzo de carro y cargas (CALER); escala de EP para niños (C-RPES); escala de puntuación de categorías de esfuerzo percibido de Borg (CR-10); escala curvilínea de puntuación de esfuerzo percibido de Eston-Parfitt (EP-RPE); tarea de caída de canicas (MDT); FC: frecuencia cardíaca; VO₂: consumo de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; VE: ventilación minuto; VCO₂/VO₂: cociente respiratorio; VE/VO₂: equivalente ventilatorio para el oxígeno.

FIGURA 2. Metaanálisis de los estudios que consideran la frecuencia cardíaca como criterio de referencia

Estudio	n	r	IC 95%
Eston et al., 1986	30	0,740	0,518-0,869
Gillach et al., 1989	283	0,645	0,571-0,708
Eakin et al., 1992	15	0,970	0,910-0,990
William et al., 1994	112	0,915	0,879-0,941
Eston et al., 1994	16	0,750	0,405-0,908
Lamb, 1995	70	0,594	0,417-0,727
Lamb, 1996	70	0,525	0,331-0,677
Cassady et al., 1998	30	0,960	0,917-0,981
Robertson et al., 2000	80	0,930	0,893-0,955
Gros Lambert et al., 2001	25	0,663	0,363-0,838
Utter et al., 2002	63	0,400	0,169-0,589
Pfeiffer et al., 2002	57	0,730	0,580-0,832
Yelling et al., 2002	48	0,560	0,328-0,728
Leung et al., 2002	69	0,776	0,661-0,855
Robertson et al., 2005	40	0,860	0,749-0,924
Romneich et al., 2006	51	0,905	0,839-0,945
Robertson et al., 2006	44	0,870	0,773-0,927
Barkley et al., 2008	32	0,925	0,851-0,963
Leung et al., 2008	32	0,790	0,609-0,893
Marinov et al., 2008	50	0,692	0,513-0,814
Suminski et al., 2008	68	0,850	0,767-0,905
Eston et al., 2009	15	0,910	0,745-0,970
Lambrick et al., 2011	14	0,900	0,707-0,968
Balasekaran et al., 2012	81	0,980	0,969-0,987
Balasekaran et al., 2014	23	0,798	0,575-0,911
Total (efectos fijos)	1386	0,810	0,791-0,828
Total (efectos aleatorios)	1386	0,836	0,761-0,889

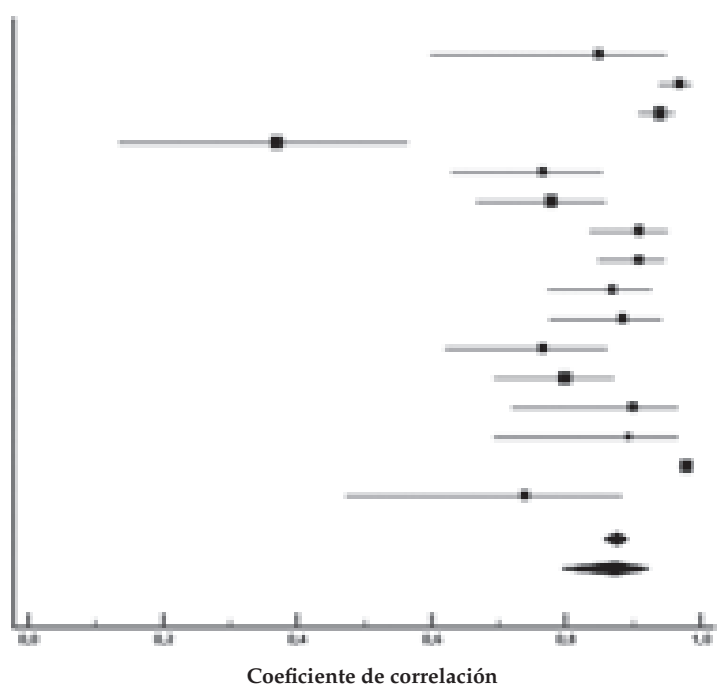


Prueba de heterogeneidad
 Q= 318,8134.
 DF= 24.
 Nivel de significancia= $p < 0,0001$.
 I² (inconsistencia)= 92,47%.
 IC95% I²= 90,08 a 94,29

IC 95%: intervalo de confianza; r: coeficiente de correlación ponderado; *se consideró el modelo de efectos aleatorios.
 Q: índice de heterogeneidad de Cochran; DF: grados de libertad.

FIGURA 3. Metaanálisis de los estudios que consideran el consumo de oxígeno como criterio de referencia

Estudio	n	r	IC 95%
Eakin et al., 1992	15	0,850	0,598-0,949
Cassady et al., 1998	30	0,970	0,937-0,986
Robertson et al., 2000	80	0,940	0,908-0,961
Utter et al., 2002	63	0,370	0,135-0,566
Pfeiffer et al., 2002	57	0,765	0,630-0,855
Leung et al., 2002	69	0,780	0,666-0,858
Robertson et al., 2005	40	0,910	0,835-0,952
Romneich et al., 2006	51	0,910	0,847-0,948
Robertson et al., 2006	44	0,870	0,773-0,927
Barkley et al., 2008	32	0,885	0,776-0,943
Marinov et al., 2008	50	0,766	0,621-0,861
Suminski et al., 2008	68	0,800	0,694-0,872
Eston et al., 2009	15	0,900	0,719-0,967
Lambrick et al., 2011	14	0,895	0,694-0,967
Balasekaran et al., 2012	81	0,980	0,969-0,987
Balasekaran et al., 2014	23	0,740	0,858-0,892
Total (efectos fijos)	732	0,876	0,857-0,892
Total (efectos aleatorios)	732	0,874	0,794-0,924



Q: índice de heterogeneidad de Cochran;
 DF: grados de libertad.

Prueba de heterogeneidad
 Q= 180,2103.
 DF= 15.
 Nivel de significancia= $p < 0,0001$.
 I² (inconsistencia)= 91,68%.
 IC95% I²= 88,09 a 94,18

IC 95%: intervalo de confianza; r: coeficiente de correlación ponderado;
 *se consideró el modelo de efectos aleatorios.

supere la validez de otras escalas para niños dado su complejo rango de categorías (de seis a veinte). Además, las escalas OMNI (bicicleta, marcha-carrera y escalón), EP-RPE, C-RPES, MDT, CALER y PCERT mostraron los CC más altos. Estas escalas incorporan números, descriptores verbales e ilustraciones adecuados para niños, lo cual puede explicar el alto nivel de validez mostrado.^{11,15,19-24,26,29-34}

En relación con el análisis de covariables, en nuestro estudio, se observó que el sexo, la edad, el protocolo y la modalidad de ejercicio no afectaron la validez de la medición del EP. Nuestros resultados discrepan de la RS realizada por Chen y cols., quienes observaron que algunas covariables podrían afectar la validez del EP.³ Sin embargo, en el estudio citado, fueron considerados adultos, sujetos con patología concomitante y otros tipos de ejercicio

no estandarizado, lo cual podría explicar estas diferencias.

Muchas líneas de evidencia muestran la existencia de una fuerte asociación entre el período del desarrollo y la habilidad para expresar el EP en niños.^{2,32,34} Recientemente, Rice y cols., observaron que la validez de la medición del EP se incrementaba proporcionalmente con la edad.³⁴ En nuestro estudio, los niños menores de 7 años mostraron menor correlación que los niños de entre 13 y 15 años, lo que sugiere la posible asociación entre madurez cognitiva y validez de la medición de EP. Además, el modo de producción mostró un menor nivel de validez que el modo de estimación ($p < 0,05$). Sin embargo, solo fueron identificados dos estudios primarios que evaluaron este paradigma mediante la correlación entre el EP y los parámetros fisiológicos.^{4,7} Se deja fuera de la RS aquellos estudios que emplearon

Tabla 2. Validez de criterio de las escalas identificadas

Escala	Criterio	Promedio r	k	n	IC 95%	p	Q	I ² (valor p)
RPE (6-20)	FC	0,697 ^a	7	523	0,649-0,739	< 0,001	11,3393	47,09% (0,0078)
	VO ₂	0,695 ^a	3	106	0,578-0,785	< 0,001	2,2748	12,08% (0,3207)
CERT	FC	0,778 ^b	6	301	0,572-0,892	< 0,001	49,1602	89,83% (< 0,0001)
	VO ₂	0,870	1	35	0,756-0,933	NA	NA	NA
OMNI-bicicleta	FC	0,935 ^b	4	216	0,843-0,974	< 0,001	30,9730	90,31% (< 0,0001)
	VO ₂	0,926 ^b	4	216	0,804-0,973	< 0,001	38,0031	91,11% (< 0,0001)
OMNI-marcha-carrera	FC	0,806 ^b	5	283	0,637-0,901	0,001	36,3875	89,01% (< 0,0001)
	VO ₂	0,819 ^b	5	283	0,627-0,917	< 0,001	48,0952	91,68% (< 0,0001)
OMNI-escalón	FC	0,860	1	40	0,749-0,924	NA	NA	NA
	VO ₂	0,910	1	40	0,835-0,952	NA	NA	NA
RPE-C	FC	0,663	1	25	0,363-0,838	NA	NA	NA
	VO ₂	-	-	-	-	-	-	-
PCERT	FC	0,769 ^b	3	149	0,482-0,907	< 0,001	17,6863	88,69% (0,0001)
	VO ₂	0,861 ^a	2	101	0,798-0,904	< 0,001	1,5549	35,69% (0,2124)
CALER	FC	0,920	1	32	0,841-0,961	NA	NA	NA
	VO ₂	0,880	1	32	0,767-0,940	NA	NA	NA
C-RPES	FC	0,960	1	30	0,917-0,981	NA	NA	NA
	VO ₂	0,970	1	30	0,937-0,986	NA	NA	NA
CR-10	FC	0,634	1	50	0,432-0,775	NA	NA	NA
	VO ₂	0,710	1	50	0,538-0,825	NA	NA	NA
EP-RPE	FC	0,916 ^a	2	29	0,820-0,962	< 0,001	0,7532	0,0% (0,3854)
	VO ₂	0,906 ^a	2	29	0,798-0,957	< 0,001	0,6074	0,0% (0,4358)
MDT	FC	0,866 ^a	2	29	0,721-0,939	< 0,001	0,08211	0,0% (0,7745)
	VO ₂	0,870 ^a	2	29	0,728-0,940	< 0,001	0,0000	0,0% (1,0)

k: número de artículos; n: tamaño de muestra; Q: índice de heterogeneidad; I²: índice de inconsistencia; NA: no fue realizado metaanálisis; ^a: se utilizó el modelo de efectos fijos; ^b: se utilizó el modelo de efectos aleatorios; escala de categoría de 15 puntos de EP (RPE 6-20); tabla de puntuación de esfuerzo de niños (CERT); escala de esfuerzo percibido para niños OMNI; escala de categoría de 15 puntos de EP para niños (RPE-C); tabla de puntuación de esfuerzo de niños con ilustraciones (PCERT); escala de puntuación de esfuerzo de carro y cargas (CALER); escala de EP para niños (C-RPES); escala de puntuación de categorías de esfuerzo percibido de Borg (CR-10); escala curvilínea de puntuación de esfuerzo percibido de Eston-Parfitt (EP-RPE); tarea de caída de canicas (MDT); FC: frecuencia cardíaca; VO₂: consumo de oxígeno; VE: ventilación minuto; VCO₂/VO₂: cociente respiratorio; VE/VO₂: equivalente ventilatorio para el oxígeno.

otros abordajes estadísticos, como el análisis de varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés), los cuales han mostrado resultados discrepantes.^{33,35} probablemente debido al complejo proceso psicofísico necesario para producir intensidad de ejercicio a partir del EP.² Futuros estudios deben ser realizados para verificar todas estas hipótesis.

En relación con el análisis de los criterios de referencia, se observó que, excepto el VE/VO₂ (Tabla 3), las otras variables también serían criterios útiles para la determinación de la validez de criterio del EP, al igual que la FC y el VO₂.

Entre las limitaciones de esta RS, se debe mencionar que 18 estudios (75%) tuvieron una calidad metodológica “razonable” o “pobre”. Las principales razones son asociadas con debilidades en el diseño metodológico y escaso tamaño muestral, lo cual afecta la potencia estadística de los resultados. Además, una alta heterogeneidad fue observada, probablemente

debido a las diferencias metodológicas entre los estudios. En este contexto, las diferencias en el tamaño muestral, diseño del protocolo incremental, en términos de la duración y cantidad de los intervalos de intensidad, así como también las diferencias en la metodología empleada para la medición del EP, fueron observadas en los estudios primarios. Esto pudo haber contribuido a los altos niveles de heterogeneidad observados.

Dado el alto nivel de validez externa de este diseño de investigación, los resultados obtenidos permiten respaldar la utilización del EP para monitorizar la intensidad desarrollada durante el ejercicio en sujetos menores de 18 años. Pese a lo anterior, aún es necesario verificar sus propiedades psicométricas en niños con patología concomitante y en otras modalidades de ejercicio.

Por último, los resultados de este estudio sugieren que la medición del EP sería válida en niños sanos durante una prueba de ejercicio

TABLA 3. Validez de criterio de la medición del esfuerzo percibido

Covariables	Promedio r	k	n	IC 95%	p	Q	I ² (valor p)
Sexo							
Varón	0,847 ^b	14	370	0,780-0,895	< 0,001	75,8810	73,64% (< 0,0001)
Niña	0,851 ^b	13	391	0,774-0,903	< 0,001	117,9435	83,04% (< 0,0001)
* Edad							
< 7 años	0,821 ^b	2	41	0,450-0,950	0,001	7,5838	73,63% (0,0226)
8-12 años	0,863 ^b	18	1040	0,803-0,906	< 0,001	285,2875	90,89% (< 0,0001)
13-15 años	0,937 ^b	4	131	0,828-0,978	< 0,001	39,9800	87,49% (< 0,0001)
> 15 años	0,723 ^b	3	81	0,493-0,858	< 0,001	8,6094	76,77% (0,0135)
Prueba de ejercicio							
Continuo progresivo	0,875 ^b	21	1271	0,812-0,918	< 0,001	414,6569	93,01% (< 0,0001)
Intermitente progresivo	0,760 ^b	4	147	0,602-0,860	< 0,001	37,7057	81,44% (< 0,0001)
Modalidad de ejercicio							
Bicicleta	0,865 ^b	13	831	0,784-0,917	< 0,001	273,6051	92,69% (< 0,0001)
Carrera	0,807 ^b	9	387	0,722-0,867	< 0,001	66,4815	80,45% (< 0,0001)
Escalón	0,907 ^b	3	200	0,704-0,973	< 0,001	140,7281	95,74% (< 0,0001)
Paradigma de evaluación							
Estimación	0,868 ^b	23	1348	0,815-0,906	< 0,001	452,3205	91,60% (< 0,0001)
Producción	0,550 ^a	2	86	0,427-0,653	< 0,001	2,3499	14,89% (0,3088)
Otros criterios de referencia							
Carga de trabajo	0,811 ^b	7	303	0,724-0,873	< 0,001	43,0231	75,01% (< 0,0001)
FR	0,695 ^b	4	218	0,437-0,847	< 0,001	40,4234	90,10% (< 0,0001)
VE	0,828 ^b	7	297	0,698-0,906	< 0,001	98,2091	89,82% (< 0,0001)
VCO ₂ /VO ₂	0,732 ^b	3	155	0,556-0,845	< 0,001	14,2162	78,90% (0,0026)
VE/VO ₂	0,260	2	120	-0,0103-0,495	0,059	6,6834	70,08% (0,0354)

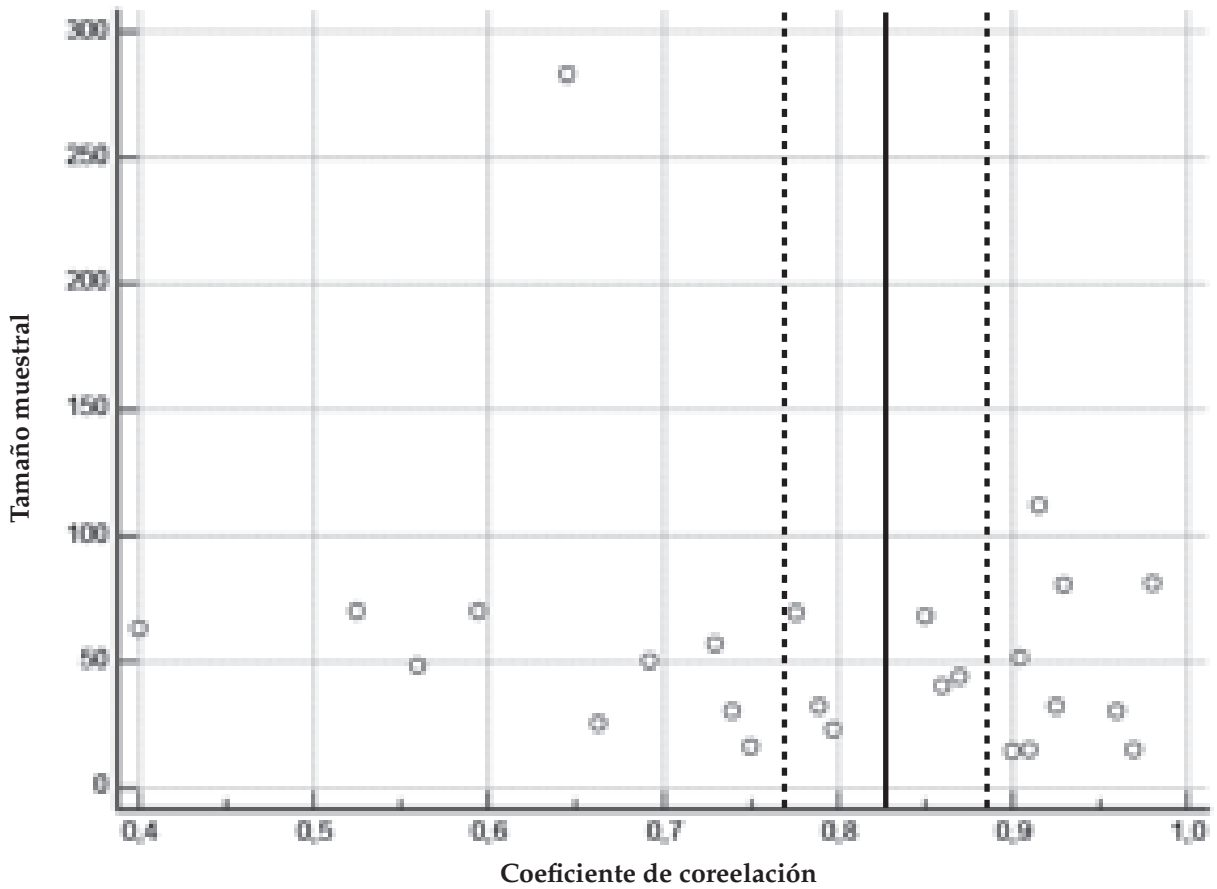
k: número de artículos; n: tamaño de muestra; Q: índice de heterogeneidad; I²: índice de inconsistencia; NA: no fue realizado metaanálisis; ^a: se utilizó el modelo de efectos fijos; ^b: se utilizó el modelo de efectos aleatorios; escala de categoría de 15 puntos de EP (RPE 6-20); tabla de puntuación de esfuerzo de niños (CERT); escala de esfuerzo percibido para niños OMNI; escala de categoría de 15 puntos de EP para niños (RPE-C); tabla de puntuación de esfuerzo de niños con ilustraciones (PCERT); escala de puntuación de esfuerzo de carro y cargas (CALER); escala de EP para niños (C-RPES); escala de puntuación de categorías de esfuerzo percibido de Borg (CR-10); escala curvilínea de puntuación de esfuerzo percibido de Eston-Parfitt (EP-RPE); tarea de caída de canicas (MDT); FC: frecuencia cardíaca; VO₂: consumo de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; VE: ventilación minuto; VCO₂/VO₂: cociente respiratorio; VE/VO₂: equivalente ventilatorio para el oxígeno.

incremental. Además, las escalas específicamente adaptadas para niños parecen tener mejor rendimiento que aquellas no adaptadas. Sin embargo, estudios con mejor calidad metodológica deben ser realizados para confirmar estas conclusiones. ■

REFERENCIAS

- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(7):1334-59.
- Gros Lambert A, Mahon AD. Perceived exertion: influence of age and cognitive development. *Sports Med* 2006;36(11):911-28.
- Chen MJ, Fan X, Moe ST. Criterion-related validity of the Borg ratings of perceived exertion scale in healthy individuals: a meta-analysis. *J Sports Sci* 2002;20(11):873-99.
- Eston RG, Williams JG. Exercise intensity and perceived exertion in adolescent boys. *Br J Sports Med* 1986;20(1):27-30.
- Gillach MC, Sallis JF, Buono MJ, Patterson P, et al. The relationship between perceived exertion and heart rate in children and adults. *Pediatr Exerc Sci* 1989;1(4):360-8.
- Lamb KL. Children's ratings of effort during cycle ergometry: an examination of the validity of two effort rating scales. *Pediatr Exerc Sci* 1995;7(4):407-21.
- Lamb KL. Exercise regulation during cycle ergometry using the Children's Effort Rating Table (CERT) and Rating of Perceived Exertion (RPE) scales. *Pediatr Exerc Sci* 1996;8(4):337-50.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8(5):336-41.
- Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):737-45.
- Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002.
- Balasekaran G, Loh MK, Govindaswamy VV, Cai SJ. Omni Scale Perceived Exertion responses in obese and normal weight male adolescents during cycle exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 2014;54(2):186-96.
- Eakin BL, Finta KM, Serwer GA, Beekman RH. Perceived exertion and exercise intensity in children with or without structural heart defects. *J Pediatr* 1992;120(1):90-3.
- Gros Lambert A, Hintzy F, Hoffman MD, Dugué B, et al. Validation of a rating scale of perceived exertion in young children. *Int J Sports Med* 2001;22(2):116-9.
- Leung ML, Chung PK, Leung RW. An assessment of the validity and reliability of two perceived exertion rating scales among Hong Kong children. *Percept Mot Skills* 2002;95(3 Pt 2):1047-62.
- Pfeiffer KA, Pivarnik JM, Womack CJ, Reeves MJ, et al. Reliability and validity of the Borg and OMNI rating of perceived exertion scales in adolescent girls. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(12):2057-61.
- Eston RG, Lamb KL, Bain A, Williams AM, et al. Validity of a perceived exertion scale for children: a pilot study. *Percept Mot Skills* 1994;78(2):691-7.
- Williams JG, Eston R, Furlong B. CERT: a perceived exertion scale for young children. *Percept Mot Skills* 1994;79(3 Pt 2):1451-8.
- Leung R, Pak-Kwong C, Bower G. Validation of a translated children perceived exertion rating scale. *Int J Fit* 2008;4(2):49-56.
- Balasekaran G, Loh MK, Govindaswamy VV, Robertson RJ. OMNI Scale of Perceived Exertion: mixed gender and race validation for Singapore children during cycle exercise. *Eur J Appl Physiol* 2012;112(10):3533-46.
- Barkley JE, Roemmich JN. Validity of the CALER and OMNI-bike ratings of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(4):760-6.
- Robertson RJ, Goss FL, Boer NF, Peoples JA, et al. Children's OMNI scale of perceived exertion: mixed gender and race validation. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(2):452-8.
- Robertson RJ, Goss FL, Aaron DJ, Tessmer KA, et al. Observation of perceived exertion in children using the OMNI pictorial scale. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(1):158-66.
- Roemmich JN, Barkley JE, Epstein LH, Lobarinas CL, et al. Validity of PCERT and OMNI walk/run ratings of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(5):1014-9.
- Suminski RR, Robertson RJ, Goss FL, Olvera N. Validation of the Omni Scale of Perceived Exertion in a sample of Spanish-speaking youth from the USA. *Percept Mot Skills* 2008;107(1):181-8.
- Utter AC, Robertson RJ, Nieman DC, Kang J. Children's OMNI Scale of Perceived Exertion: walking/running evaluation. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(1):139-44.
- Robertson RJ, Goss FL, Andreacci JL, Dubé JJ, et al. Validation of the children's OMNI RPE scale for stepping exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(2):290-8.
- Marinov B, Mandadjieva S, Kostianev S. Pictorial and verbal category-ratio scales for effort estimation in children. *Child Care Health Dev* 2008;34(1):35-43.
- Yelling M, Lamb KL, Swaine IL. Validity of a pictorial perceived exertion scale for effort estimation and effort production during stepping exercise in adolescent children. *Eur Phy Educ Rev* 2002;8(2):157-75.
- Cassady SL, Kaufman BA, Kelly CE, Eisenmann SC, et al. Validity of a New Perceived Exertion Scale for Children. *Cardiopulm Phys Ther J* 1998;9(1):3-8.
- Eston RG, Lambrick DM, Rowlands AV. The perceptual response to exercise of progressively increasing intensity in children aged 7-8 years: validation of a pictorial curvilinear ratings of perceived exertion scale. *Psychophysiology* 2009;46(4):843-51.
- Lambrick DM, Rowlands AV, Eston RG. The perceptual response to treadmill exercise using the Eston-Parfitt scale and marble dropping task, in children age 7 to 8 years. *Pediatr Exerc Sci* 2011;23(1):36-48.
- Gros Lambert A, Monnier Benoit P, Grange CC, Rouillon JD. Self-regulated running using perceived exertion in children. *J Sports Med Phys Fitness* 2005;45(1):20-5.
- Parfitt G, Shepherd P, Eston RG. Reliability of effort production using the children's CALER and BABE perceived exertion scales. *J Exerc Sci Fit* 2007;5(1):49-55.
- Rice KR, Gammon C, Pfeiffer K, Trost SG. Age related differences in the validity of the OMNI perceived exertion scale during lifestyle activities. *Pediatr Exerc Sci* 2015;27(1):95-101.
- Ward DS, Jackman JD, Galiano FJ. Exercise intensity reproduction: children versus adults. *Pediatr Exerc Sci* 1991;3(3):209-18.

Anexo. Gráfico de embudo



La línea continua muestra la media ponderada; la línea segmentada, 95% de intervalo de confianza.

Criterion-related validity of perceived exertion scales in healthy children: a systematic review and meta-analysis

Iván Rodríguez, Kinesiologist,^{a,b,c,d} Lysien Zambrano, M.D.,^{d,e} and Carlos Manterola, M.D.^{c,f,g}

ABSTRACT

Introduction. Physiological parameters used to measure exercise intensity are oxygen uptake and heart rate. However, perceived exertion (PE) is a scale that has also been frequently applied. The objective of this study is to establish the criterion-related validity of PE scales in children during an incremental exercise test.

Methods. Seven electronic databases were used. Studies aimed at assessing criterion-related validity of PE scales in healthy children during an incremental exercise test were included. Correlation coefficients were transformed into z-values and assessed in a meta-analysis by means of a fixed effects model if I^2 was below 50% or a random effects model, if it was above 50%.

Results. Twenty-five articles that studied 1418 children (boys: 49.2%) met the inclusion criteria. Children's average age was 10.5 years old. Exercise modalities included bike, running and stepping exercises. The weighted correlation coefficient was 0.835 (95% confidence interval: 0.762-0.887) and 0.874 (95% confidence interval: 0.794-0.924) for heart rate and oxygen uptake as reference criteria. The production paradigm and scales that had not been adapted to children showed the lowest measurement performance ($p < 0.05$).

Conclusion. Measuring PE could be valid in healthy children during an incremental exercise test. Child-specific rating scales showed a better performance than those that had not been adapted to this population. Further studies with better methodological quality should be conducted in order to confirm these results.

Key words: validity, children, scales, cognition, exercise.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.120>

INTRODUCTION

Physical exercise is important to maintain an adequate health status. An adequate method to assess exercise intensity helps to establish physiological thresholds that allow to stimulate exercise-induced adaptation mechanisms.¹ Physiological outcome measures usually considered to assess and prescribe exercise are oxygen uptake (VO_2), heart rate (HR), blood lactate concentration,

and respiratory rate (RR).¹ However, given that measuring such outcomes requires costly equipment and expert supervision, perceived exertion (PE) has been frequently applied.²

PE can be considered as a configuration of symptoms: strain, aches and fatigue, involving the muscles and the cardiovascular and pulmonary systems during exercise.

As exercise intensity increases, there are corresponding and interdependent increases in response intensities along perceptual and physiological continua, demonstrating a strong positive correlation.² Such association has allowed to use PE as an outcome measure, both to estimate workload and to produce a given level of intensity during exercise. For this reason, PE has become a clinically useful instrument, because it is a simple and cost-effective method that allows to establish and dose exercise intensity with a high degree of certainty.^{2,3}

The Borg scale is one of the most commonly used PE rating scales and has demonstrated to be a valid tool in adult subjects.³ However, in children, this scale has not proven to have favorable psychometric properties.⁴⁻⁷ Accordingly, several linear scales have been developed for children on the basis of common expressions and a limited number range (0-10). All of these scales have been used with varying degrees of success as a means to measure PE.² They have seemingly demonstrated adequate psychometric properties in children.

As per our knowledge, there are no studies aimed at establishing these scales' validity in children by means of meta-analyses. Therefore, the objectives of this study are to

- School of Kinesiology, Faculty of Health Science, San Sebastián University, Concepción, Chile.
- School of Kinesiology, Faculty of Health, Santo Tomás University, Concepción, Chile.
- Doctoral Program in Medical Sciences, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.
- Doctoral Program in Pharmacology, Department of Physiology, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Brazil.
- Department of Morphology, School of Medical Sciences, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Honduras.
- Department of Surgery, Universidad de La Frontera, Chile.
- Biomedical Sciences Research Center, Universidad Autónoma de Chile.

E-mail address:

Iván Rodríguez,
Kinesiologist: ivan.
rodriguez@uss.cl

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 06-30-2015

Accepted: 09-07-2015

establish the criterion-related validity of PE rating scales in children, as well as to assess the impact of certain covariates associated with this measurement property.

METHODS

Design: Systematic review (SR).⁸

Article eligibility criteria: Studies conducted in humans, with a correlational design, and published in English, Portuguese, French or Spanish. Participants were defined as healthy male and female subjects younger than 18 years old. Studies that pooled data on adults or children with a concomitant pathology were excluded. Studies had to focus on establishing a correlation between PE and physiological outcome measures (reference criteria) during the incremental exercise test (IET). HR, VO_2 , workload, RR, minute ventilation (VE), ventilatory equivalent ratio for oxygen (VE/VO_2), and respiratory ratio (VCO_2/VO_2) were defined as reference criteria.

Article search: Articles in the following databases were considered since their inclusion up to April 2015: Pubmed, ProQuest, Scientific Electronic Library Online (SciELO), SPORTDiscus, Rehabilitation and Sports Medicine Source (R&SMS), Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL), and Trip Database. Medical Subject Headings (MeSh) (children, adolescents, exercise, exercise test, dyspnea, cognition, heart rate, oxygen uptake, tidal volume, pulmonary ventilation, and respiratory rate) and free terms (perceived exertion, exercise intensity, validity, concurrent validity) were used. The Boolean operators AND and OR were also used. In addition, reference lists of primary articles were reviewed. The search took place between February and April 2015.

Article identification: Titles and abstracts from relevant articles were reviewed. Next, full texts corresponding to abstracts that met eligibility criteria and relevant articles from reference lists were obtained. Data were blindly collected by two independent investigators (IR and LZ) and recorded in a special worksheet. Year and language of publication, sample size, participants' age, exercise test, assessed PE rating scale, correlation coefficient (CC), and reference criteria were recorded.

Methodological quality and risk of bias assessment: Methodological quality (MQ) was assessed in an independent manner by two reviewers (IR and LZ) using the Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments

(COSMIN). The COSMIN scale allows to establish the methodological quality of studies aimed at assessing psychometric properties of health measurement parameters. Only the COSMIN section focused on assessing the methodological quality of criterion-related validity studies was considered for the purpose of this study.⁹

The risk of bias was assessed by establishing the correlation between CC and sample size. To this end, a funnel plot^{3,10} (*Annex*) was developed and the Kendall rank correlation coefficient was estimated (Begg and Mazumdar's rank correlation test).

Statistical analysis. When VO_2 was reported both in absolute (mL/min) and relative (mL/kg/min) values in the same article, the weighted average CC was estimated (as per the sample size). Additionally, when the result of such association was presented as a coefficient of determination (R_2), the square root was estimated to obtain Pearson's r CC.

A meta-analysis was done as per the Hedges-Olkin's method, whereby CCs were tested using the Fisher z -transformation.³ In addition, inconsistency was estimated using I^2 statistics as $I^2 = 100\% (Q - DF)/Q$, where Q is Cochran's heterogeneity index and DF accounts for degrees of freedom. A value of 0% indicates lack of heterogeneity, any higher value indicates its presence. For analyses where I^2 was below 50%, a fixed effects model was used and, if I^2 was above 50%, a random effects model was applied. General criterion-related validity was established using the weighted correlation between PE and HR, and between PE and VO_2 . The statistical analysis was done using the MedCalc Statistical Software v. 14.12.0 statistical package (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium), and a 95% confidence interval (95% CI) was considered statistically significant.

RESULTS

Study selection: The search obtained 3338 articles from the seven databases. *Figure 1* describes the systematic search sequence and the reasons for exclusion. A total of 25 articles were considered for review (*Figure 1*).

Study characteristics: All articles were written in English. The year of publication ranged from 1986 to 2014. Sample size in these studies ranged between 283 and 14 participants; 1418 subjects completed the IET in the 25 studies, 699 (49.2%) were boys, and 721 (50.8%), girls. Average participant age was reported in 24 articles

(n = 1355, 95.5%); 15 (n = 923, 65.0%) described age ranges. The weighted average age was 10.5 years old (maximum and minimum weighted average age: 13.1 and 9.7 years old). In addition, a continuous progressive exercise protocol was used in 21 articles (n = 1271, 89.6%), while an intermittent progressive protocol was implemented in 4 (n = 147, 10.3%). Exercise modality was bike in 13 articles (n = 831, 58.6%), running in 9 (n = 387, 27.2%), and stepping test in 3 (n = 200, 14.1%).

Besides, 23 articles assessed validity as per the estimation paradigm (n = 1332, 93.9%) and 1 article used the production paradigm (n = 70, 4.9%). One article assessed both paradigms (n = 16, 1.1%).

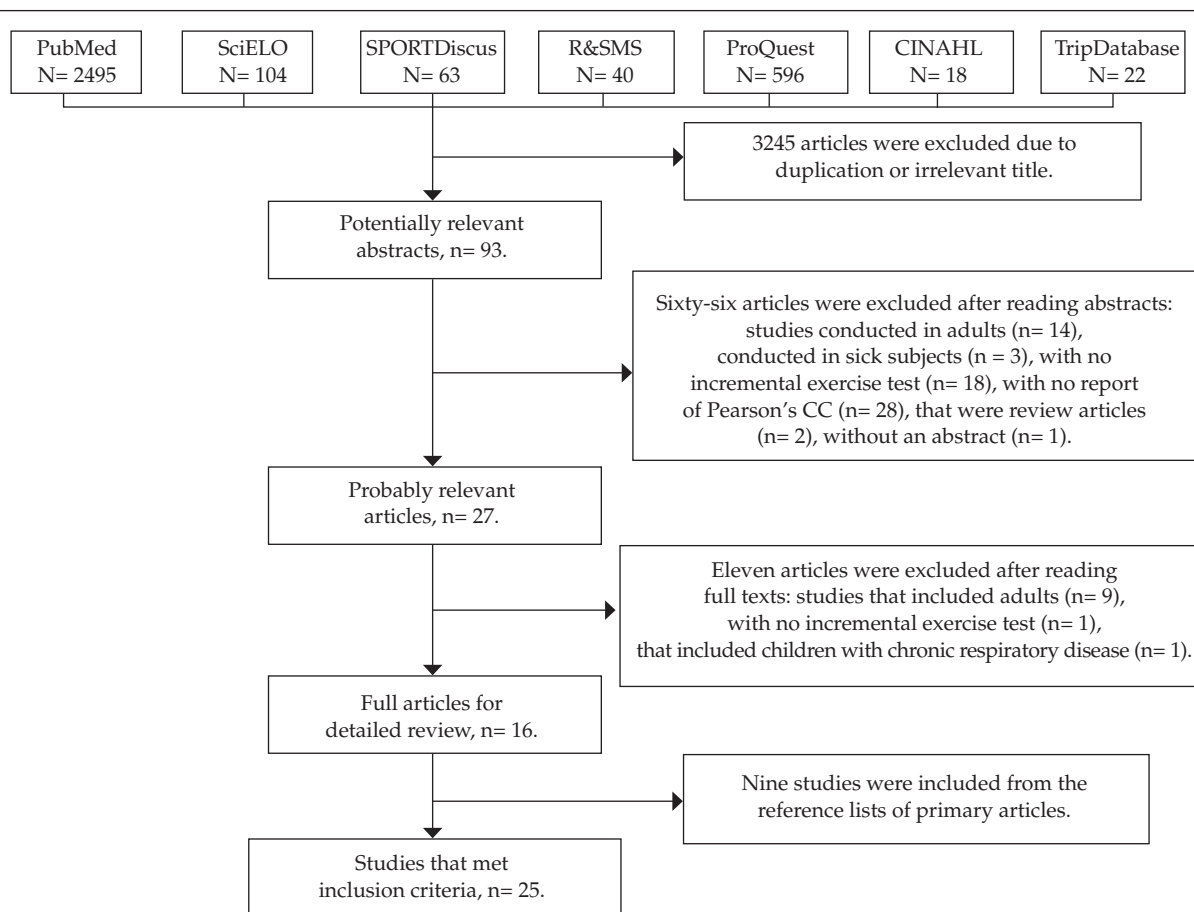
In relation to the reference criterion used, 25 studies contemplated HR (n = 1418, 100%); 16, VO² (n = 732, 51.6%); 7, VE (n = 297, 20.9%); 7, workload (n = 302, 21.2%); 4, RR (n = 218, 15.3%);

3, VCO²/VO² (n = 155, 10.9%); and 2, VE/VO² (n = 120, 8.4%).

Lastly, 4 studies (5, 11-13) reported results on children with a concomitant disease and adults. However, only data regarding the population of interest were considered (Table 1).

Methodological quality and risk of bias: An intraclass CC (ICC) > 0.85 was estimated among reviewers. For dissenting articles, decisions were made based on consensus. Thus, methodological quality was classified as "adequate" in 6 studies (24%); "reasonable" in 9 (36%); and "poor" in 10 (40%). No study was classified as having an "excellent" methodological quality. In relation to the risk of bias, CCs were observed to have a symmetrical distribution in the funnel plot; there was no evident concentration of studies on any side of the weighted mean (Annex 1). In addition, a weak correlation between CCs and sample size

FIGURE 1. Flow chart



($r = -0.148$, 95% CI: $-0.438-0.203$) was observed. This suggests that studies had a low risk of bias.

Criterion-related validity of identified scales:

Twelve assessment instruments were identified during the search: (1) 15-point Rate of Perceived Exertion (RPE 6-20) (4-7, 12, 14, 15); (2) Children's Effort Rating Table (CERT) (6, 7, 14, 16-18); children's OMNI scale of perceived exertion and its three variations: (3) OMNI-bike (11, 19-21), (4) OMNI-run (15, 22-25) and (5) OMNI-step (26); (6) 15-point Rate of Perceived Exertion-Children (RPE-C);¹³ (7) Pictorial Children's Effort Rating Table (PCERT);^{23,27,28} (8) Cart and Load Effort Rating (CALER) (20); (9) Children's Rating of Perceived Exertion Scale (C-RPES);²⁹ (10) Borg ratings of perceived exertion scale (CR-10) (27); (11) Eston-Parfitt curvilinear Ratings of Perceived Exertion (EP-RPE);^{30,31} (12) marble dropping task (MDT).^{30,31}

The random effects model showed a weighted CC between PE and physiological outcome measures of 0.835 (95% CI: 0.762-0.887) and 0.874 (95% confidence interval: 0.794-0.924) considering HR and VO_2 as reference criterion (Figures 2 and 3).

In addition, a specific meta-analysis was developed only for 7 of the 12 scales (RPE 6-20, CERT, OMNI-bike, OMNI-walk/run, PCERT, EP-RPE and MDT). The RPE 6-20 showed the lowest level of weighted correlation compared to the OMNI-bike and the EP-RPE (HR and VO_2). Besides, the RPE 6-20 also showed the lowest weighted CC compared to the CERT and PCERT when considering only HR and VO_2 as reference criterion, respectively. No significant difference was observed in any of the other analyzed scales. In turn, in relation to studies not subjected to meta-analysis, it was possible to verify that the RPE-C and CR-10 had the lowest weighted CCs and a significant difference from the CALER and C-RPES. Only the CR-10 evidenced a lower validity than the OMNI-step in relation to the VO_2 criterion. In contrast, the C-RPES demonstrated a higher validity than the CERT in relation to the VO_2 criterion (Table 2).

Table 3 shows criterion-related validity as per covariates. Significant differences were observed only in the assessment paradigm and other reference criteria. In this regard, both VE/VO_2 and the production paradigm showed a lower and statistically significant correlation. The rest of the covariates evidenced a moderate to high correlation, with no significant differences among their categories.

DISCUSSION

This study demonstrated that there is a strong overall correlation between PE and physiological outcome measures (HR and VO_2) during exercise. This suggests that measuring PE would be valid in children.

In relation to the specific analysis of identified scales, the RPE 6-20, RPE-C and CR-10 evidenced the lowest correlation levels. It is worth noting that the RPE 6-20 and CR-10 were developed for the adult population, so they do not include intuitive, pictorial descriptors for children.^{4,5,12,14,15,27} Many studies have compared the Borg scale with pediatric scales, and it has been demonstrated that adapted scales have a better performance.^{6,14,15,27} For its part, the RPE-C is an adapted version of the Borg RPE 6-20 scale that includes pictures; however, it has demonstrated only a moderate correlation with physiological outcome measures during exercise.¹³ Although the RPE-C has not been compared to other instruments, it probably does not exceed the validity of other scales for children given its complex category range (6 to 20). Besides, higher CCs were observed for the OMNI scales (bike, walk/run and step), the EP-RPE, C-RPES, MDT, CALER and PCERT. Such scales include numerical, verbal and pictorial descriptors that are adequate for children, and this may account for their high validity.^{11,15,19-24,26,29-34}

In our study, and based on the covariate analysis, sex, age, exercise modality and protocol did not affect the validity of PE measurement. Our results are not consistent with the systematic review conducted by Chen, et al., who observed that some covariates may affect PE validity.³ However, Chen's study included adults, subjects with concomitant pathologies and other types of non-standardized exercise, and this may account for such differences.

Many lines of evidence indicate that there is a strong association between the stage of development and the ability to express PE in children.^{2,32,34} Recently, Rice, et al. observed that the validity of measuring PE increased proportionally with age.³⁴ In our study, a lower correlation was observed in children younger than 7 years old when compared to children aged 13-15 years old; this suggests a possible association between cognitive development and the validity of PE measurement. The production modality also showed a lower validity level than the estimation modality ($p < 0.05$). However, only two primary studies that assessed this paradigm

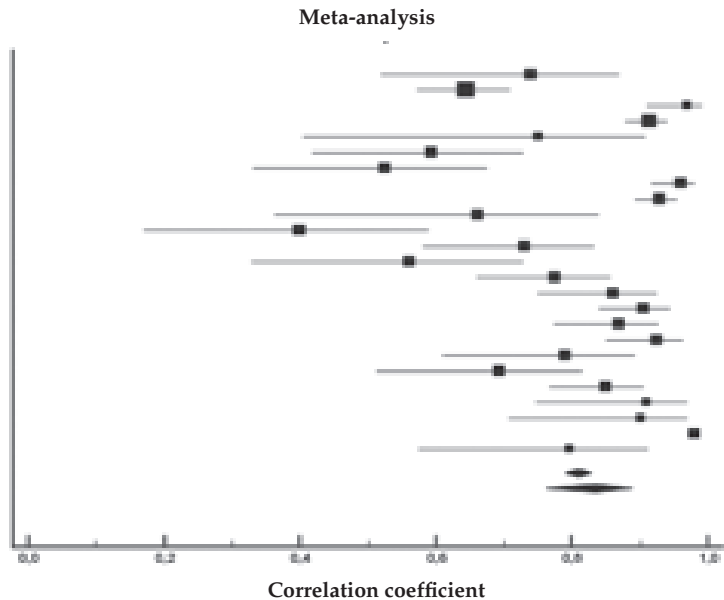
TABLE 1. Study characteristics

Author	Sample size (M/F)	Age	Exercise protocol	Exercise modality	Assessment paradigm	PE scale	Physiological criterion	Methodological quality
Eston et al., 1986	30 (30/0)	16.0	Continuous progressive	Bike	Estimation	RPE 6-20	HR, load	Reasonable
Gillach et al., 1989	283 (144/139)	11.0	Continuous progressive	Bike	Estimation	RPE 6-20	HR	Reasonable
Eakin et al., 1992	15 (7/8)	13.3	Continuous progressive	Run	Estimation	RPE 6-20	HR, VO ₂	Poor
William et al., 1994	112 (56/56)	7.1	Continuous progressive	Step	Estimation	CERT	HR	Reasonable
Eston et al., 1994	16 (8/8)	10.0	Continuous progressive	Bike	Estimation and production	CERT	HR, load	Poor
Lamb, 1995	70 (28/42)	9.5	Continuous progressive	Bike	Estimation	RPE 6-20, CERT	HR, load	Reasonable
Lamb, 1996	70 (28/42)	9.5	Intermittent progressive	Bike	Production	RPE 6-20, CERT	HR, load	Reasonable
Cassady et al., 1998	30 (17/13)	9.6	Continuous progressive	Bike	Estimation	C-RPES	HR, VO ₂ , RR, VE, VCO ₂ /VO ₂	Reasonable
Robertson et al., 2000	80 (40/40)	10.0	Continuous progressive	Bike	Estimation	OMNI-Bike	HR, VO ₂	Adequate
Gros Lambert et al., 2001	25 (13/12)	9.8	Continuous progressive	Run	Estimation	RPE-C	HR	Reasonable
Utter et al., 2002	63 (32/31)	13-6*	Continuous progressive	Run	Estimation	OMNI-walk/run	HR, VO ₂ , RR, VE, VE/VO ₂	Reasonable
Pfeiffer et al., 2002	57 (0/57)	15.3	Continuous progressive	Run	Estimation	RPE 6-20, OMNI-walk/run	HR, VO ₂ , RR, VE, VE/VO ₂ , VCO ₂ /VO ₂	Adequate
Yelling et al., 2002	48 (24/24)	13.8	Intermittent progressive	Step	Estimation	PCERT	HR	Reasonable
Leung et al., 2002	69 (34/35)	10.3	Continuous progressive	Bike	Estimation	RPE 6-20, CERT	HR, VO ₂ , load	Adequate
Robertson et al., 2005	40 (20/20)	11.1	Continuous progressive	Step	Estimation	OMNI-step	HR, VO ₂	Reasonable
Rommeich et al., 2006	51 (26/25)	11.2	Continuous progressive	Run	Estimation	OMNI-walk/run PCERT	HR, VO ₂	Adequate
Robertson et al., 2006	44 (22/22)	12.8	Continuous progressive	Run	Estimation	OMNI-walk/run	HR, VO ₂	Reasonable
Barkley et al., 2008	32 (16/16)	9.5	Continuous progressive	Bike	Estimation	OMNI-Bike, CALER	HR, VO ₂	Reasonable
Marinov et al., 2008	50 (25/25)	10.4	Continuous progressive	Run	Estimation	CR-10, PCERT	HR, VO ₂ , VE	Reasonable
Suminski et al., 2008	68 (32/36)	10.2	Continuous progressive	Run	Estimation	OMNI-walk/run	HR, VO ₂ , RR, VCO ₂ /VO ₂ , VE	Adequate
Leung et al., 2008	32 (17/15)	10.5	Continuous progressive	Bike	Estimation	CERT	HR, load	Reasonable
Eston et al., 2009	15 (6/9)	7.6	Intermittent progressive	Bike	Estimation	EP-RPE, MDT	HR, VO ₂ , load, VE	Poor
Lambrick et al., 2011	14 (8/6)	7.9	Intermittent progressive	Run	Estimation	EP-RPE, MDT	HR, VO ₂ , VE	Poor
Balasekaran et al., 2012	81 (45/36)	13.8	Continuous progressive	Bike	Estimation	OMNI-Bike	HR, VO ₂	Adequate
Balasekaran et al., 2014	23 (23/0)	13.8	Continuous progressive	Bike	Estimation	OMNI-Bike	HR, VO ₂	Poor

* Only a range is reported; PE: perceived exertion; 15-point Rate of Perceived Exertion (RPE 6-20); Children's Effort Rating Table (CERT); children's OMNI scale of perceived exertion; 15-point Rate of Perceived Exertion-Children (RPE-C); Pictorial Children's Effort Rating Table (PCERT); Cart and Load Effort Rating (CALER); Children's Rating of Perceived Exertion Scale (C-RPES); Borg ratings of perceived exertion scale (CR-10); Eston-Parfitt curvilinear Ratings of Perceived Exertion (EP-RPE); marble dropping task (MDT); HR: heart rate; VO₂: oxygen uptake; RR: respiratory rate; VE: minute ventilation; VCO₂/VO₂: respiratory ratio; VE/VO₂: ventilatory equivalent ratio for oxygen.

FIGURE 2. Meta-analysis of studies that consider heart rate as a reference criterion

Study	n	r	95% CI
Eston et al., 1986	30	0.740	0.518-0.869
Gillach et al., 1989	283	0.645	0.571-0.708
Eakin et al. 1992	15	0.970	0.910-0.990
Willia m et al., 1994	112	0.915	0.879-0.941
Eston et al., 1994	16	0.750	0.405-0.908
Lamb, 1995	70	0.594	0.417-0.727
Lamb, 1996	70	0.525	0.331-0.677
Cassady et al., 1998	30	0.960	0.917-0.981
Robertson et al., 2000	80	0.930	0.893-0.955
Gros Lambert et al., 2001	25	0.663	0.363-0.838
Utter et al., 2002	63	0.400	0.169-0.589
Pfeiffer et al., 2002	57	0.730	0.580-0.832
Yelling et al., 2002	48	0.560	0.328-0.728
Leung et al., 2002	69	0.776	0.661-0.855
Robertson et al., 2005	40	0.860	0.749-0.924
Romneich et al., 2006	51	0.905	0.839-0.945
Robertson et al., 2006	44	0.870	0.773-0.927
Barkley et al., 2008	32	0.925	0.851-0.963
Leung et al., 2008	32	0.790	0.609-0.893
Marinov et al., 2008	50	0.692	0.513-0.814
Suminski et al., 2008	68	0.850	0.767-0.905
Eston et al., 2009	15	0.910	0.745-0.970
Lambrick et al., 2011	14	0.900	0.707-0.968
Balasekaran et al., 2012	81	0.980	0.969-0.987
Balasekaran et al., 2014	23	0.798	0.575-0.911
Total (fixed effects)	1386	0.810	0.791-0.828
Total (random effects)	1386	0.836	0.761-0.889

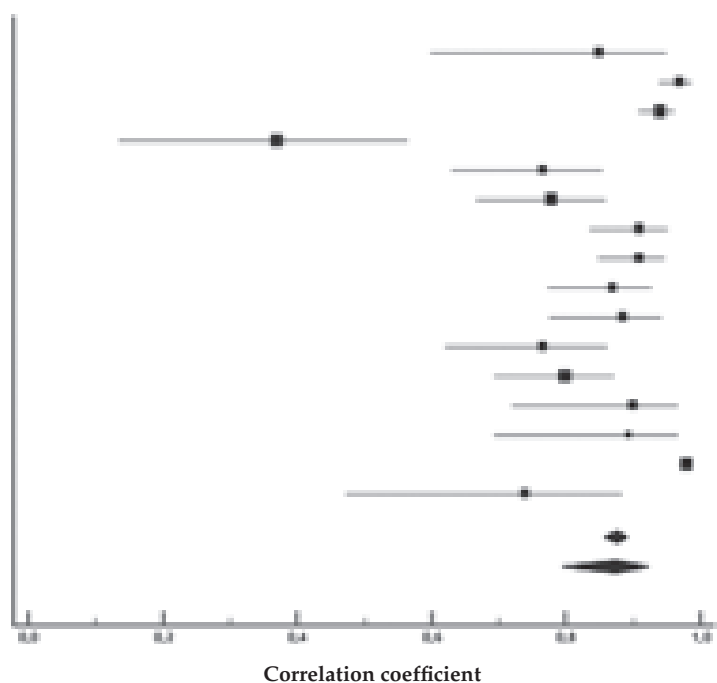


Heterogeneity test
 Q= 318.8134.
 DF= 24.
 Significance level= $p < 0.0001$.
 I^2 (inconsistency)= 92.47%.
 95% CI I^2 = 90.08-94.29

95% CI: confidence interval; r: weighted correlation coefficient; *considering the random effects model.
 Q: Cochran's heterogeneity index; DF: degrees of freedom.

FIGURE 3. Meta-analysis of studies that consider oxygen uptake as a reference criterion

Study	n	r	95% CI
Eakin et al., 1992	15	0.850	0.598-0.949
Cassady et al., 1998	30	0.970	0.937-0.986
Robertson et al., 2000	80	0.940	0.908-0.961
Utter et al., 2002	63	0.370	0.135-0.566
Pfeiffer et al., 2002	57	0.765	0.630-0.855
Leung et al., 2002	69	0.780	0.666-0.858
Robertson et al., 2005	40	0.910	0.835-0.952
Romneich et al., 2006	51	0.910	0.847-0.948
Robertson et al., 2006	44	0.870	0.773-0.927
Barkley et al., 2008	32	0.885	0.776-0.943
Marinov et al., 2008	50	0.766	0.621-0.861
Suminski et al., 2008	68	0.800	0.694-0.872
Eston et al., 2009	15	0.900	0.719-0.967
Lambrick et al., 2011	14	0.895	0.694-0.967
Balasekaran et al., 2012	81	0.980	0.969-0.987
Balasekaran et al., 2014	23	0.740	0.858-0.892
Total (fixed effects)	732	0.876	0.857-0.892
Total (random effects)	732	0.874	0.794-0.924



Q: Cochran's heterogeneity index;
 DF: degrees of freedom.

Heterogeneity test
 Q= 180.2103.
 DF= 15.
 Significance level= $p < 0.0001$.
 I^2 (inconsistency)= 91.68%.
 95% CI I^2 = 88.09-94.18

95% CI: confidence interval; r: weighted correlation coefficient;
 *considering the random effects model.

by establishing a correlation between PE and physiological parameters were identified.^{4,7} Studies using different statistical approaches, such as an analysis of variance (ANOVA) were excluded from the systematic review because they have shown inconsistent results,^{33,35} probably due to the complex psychophysical process required to produce exercise intensity based on PE.² Further studies are necessary to verify all such hypotheses.

When analyzing reference criteria, and except for VE/VO₂ (Table 3), outcome measures could also work as useful criteria to establish criterion-related validity of PE, just like HR and VO₂.

One of the limitations of this systematic review is that the methodological quality of 18 studies (75%) was "reasonable" or "poor". The main reasons for this are associated with weaknesses in methodological design and a small sample

size, which affect the statistical power of results. A high level of heterogeneity was also observed, probably due to methodological differences among studies. In this context, differences in sample size, incremental protocol design, duration and number of intensity intervals, and methodology used to measure PE were observed in primary studies. This may have contributed to the high levels of heterogeneity observed here.

Given the high external validity of this research design, results allow to support the use of PE to monitor intensity during exercise in subjects younger than 18 years old. Nevertheless, it is still necessary to verify its psychometric properties in children with concomitant pathologies and using other exercise modalities.

Lastly, this study's results suggest that measuring PE would be valid in healthy children during an incremental exercise test. In addition,

Table 2. Criterion-related validity of identified scales

Scale	Criterion	Average r	k	n	95% CI	p	Q	I ² (p-value)
RPE (6-20)	HR	0.697 ^a	7	523	0.649-0.739	< 0.001	11.3393	47.09% (0.0078)
	VO ₂	0.695 ^a	3	106	0.578-0.785	< 0.001	2.2748	12.08% (0.3207)
CERT	HR	0.778 ^b	6	301	0.572-0.892	< 0.001	49.1602	89.83% (< 0.0001)
	VO ₂	0.870	1	35	0.756-0.933	NA	NA	NA
OMNI-bike	HR	0.935 ^b	4	216	0.843-0.974	< 0.001	30.9730	90.31% (< 0.0001)
	VO ₂	0.926 ^b	4	216	0.804-0.973	< 0.001	38.0031	91.11% (< 0.0001)
OMNI-walk/run	HR	0.806 ^b	5	283	0.637-0.901	0.001	36.3875	89.01% (< 0.0001)
	VO ₂	0.819 ^b	5	283	0.627-0.917	< 0.001	48.0952	91.68% (< 0.0001)
OMNI-step	HR	0.860	1	40	0.749-0.924	NA	NA	NA
	VO ₂	0.910	1	40	0.835-0.952	NA	NA	NA
RPE-C	HR	0.663	1	25	0.363-0.838	NA	NA	NA
	VO ₂	-	-	-	-	-	-	-
PCERT	HR	0.769 ^b	3	149	0.482-0.907	< 0.001	17.6863	88.69% (0.0001)
	VO ₂	0.861 ^a	2	101	0.798-0.904	< 0.001	1.5549	35.69% (0.2124)
CALER	HR	0.920	1	32	0.841-0.961	NA	NA	NA
	VO ₂	0.880	1	32	0.767-0.940	NA	NA	NA
C-RPES	HR	0.960	1	30	0.917-0.981	NA	NA	NA
	VO ₂	0.970	1	30	0.937-0.986	NA	NA	NA
CR-10	HR	0.634	1	50	0.432-0.775	NA	NA	NA
	VO ₂	0.710	1	50	0.538-0.825	NA	NA	NA
EP-RPE	HR	0.916 ^a	2	29	0.820-0.962	< 0.001	0.7532	0.0% (0.3854)
	VO ₂	0.906 ^a	2	29	0.798-0.957	< 0.001	0.6074	0.0% (0.4358)
MDT	HR	0.866 ^a	2	29	0.721-0.939	< 0.001	0.08211	0.0% (0.7745)
	VO ₂	0.870 ^a	2	29	0.728-0.940	< 0.001	0.0000	0.0% (1.0)

k: number of articles; n: sample size; Q: heterogeneity index; I²: inconsistency index; NA: no meta-analysis done; a: using the fixed effects model; b: using the random effects model; 15-point Rate of Perceived Exertion (RPE 6-20); Children's Effort Rating Table (CERT); children's OMNI scale of perceived exertion; 15-point Rate Of Perceived Exertion-Children (RPE-C); Pictorial Children's Effort Rating Table (PCERT); Cart and Load Effort Rating (CALER); Children's Rating of Perceived Exertion Scale (C-RPES); Borg ratings of perceived exertion scale (CR-10); Eston-Parfitt curvilinear Ratings of Perceived Exertion (EP-RPE); marble dropping task (MDT); HR: heart rate; VO₂: oxygen uptake; VE: minute ventilation; VCO₂/VO₂: respiratory ratio; VE/VO₂: ventilatory equivalent ratio for oxygen.

scales that have been specifically adapted to children seem to have a better performance than those that have not been adapted.

Notwithstanding, further studies with better methodological quality should be conducted in order to confirm these conclusions. ■

TABLE 3. Criterion-related validity of perceived exertion measurement

Covariates	Average r	k	n	95% CI	p	Q	I ² (p-value)
Sex							
Boy	0.847 ^b	14	370	0.780-0.895	< 0.001	75.8810	73.64% (< 0.0001)
Girl	0.851 ^b	13	391	0.774-0.903	< 0.001	117.9435	83.04% (< 0.0001)
* Age							
< 7 years old	0.821 ^b	2	41	0.450-0.950	0.001	7.5838	73.63% (0.0226)
8-12 years old	0.863 ^b	18	1040	0.803-0.906	< 0.001	285.2875	90.89% (< 0.0001)
13-15 years old	0.937 ^b	4	131	0.828-0.978	< 0.001	39.9800	87.49% (< 0.0001)
> 15 years old	0.723 ^b	3	81	0.493-0.858	< 0.001	8.6094	76.77% (0.0135)
Exercise test							
Continuous progressive	0.875 ^b	21	1271	0.812-0.918	< 0.001	414.6569	93.01% (< 0.0001)
Intermittent progressive	0.760 ^b	4	147	0.602-0.860	< 0.001	37.7057	81.44% (< 0.0001)
Exercise modality							
Bike	0.865 ^b	13	831	0.784-0.917	< 0.001	273.6051	92.69% (< 0.0001)
Run	0.807 ^b	9	387	0.722-0.867	< 0.001	66.4815	80.45% (< 0.0001)
Step	0.907 ^b	3	200	0.704-0.973	< 0.001	140.7281	95.74% (< 0.0001)
Assessment paradigm							
Estimation	0.868 ^b	23	1348	0.815-0.906	< 0.001	452.3205	91.60% (< 0.0001)
Production	0.550 ^a	2	86	0.427-0.653	< 0.001	2.3499	14.89% (0.3088)
Other reference criteria							
Workload	0.811 ^b	7	303	0.724-0.873	< 0.001	43.0231	75.01% (< 0.0001)
RR	0.695 ^b	4	218	0.437-0.847	< 0.001	40.4234	90.10% (< 0.0001)
VE	0.828 ^b	7	297	0.698-0.906	< 0.001	98.2091	89.82% (< 0.0001)
VCO ₂ /VO ₂	0.732 ^b	3	155	0.556-0.845	< 0.001	14.2162	78.90% (0.0026)
VE/VO ₂	0.260	2	120	-0.0103-0.495	0.059	6.6834	70.08% (0.0354)

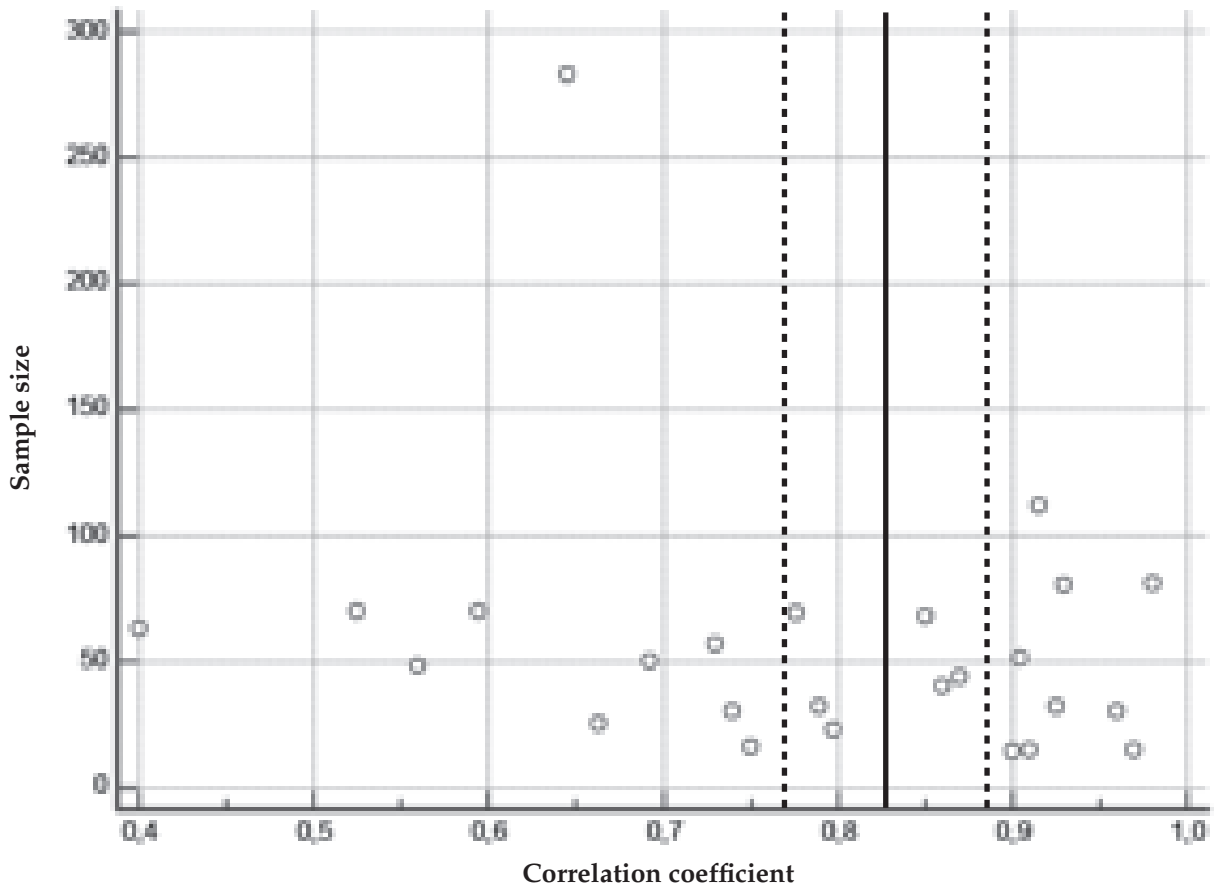
k: number of articles; n: sample size; Q: heterogeneity index; I²: inconsistency index; NA: no meta-analysis done; a: using the fixed effects model; b: using the random effects model; 15-point Rate of Perceived Exertion (RPE 6-20); Children's Effort Rating Table (CERT); children's OMNI scale of perceived exertion; 15-point Rate Of Perceived Exertion-Children (RPE-C); Pictorial Children's Effort Rating Table (PCERT); Cart and Load Effort Rating (CALER); Children's Rating of Perceived Exertion Scale (C-RPES); Borg ratings of perceived exertion scale (CR-10); Eston-Parfitt curvilinear Ratings of Perceived Exertion (EP-RPE); marble dropping task (MDT); HR: heart rate; VO₂: oxygen uptake; VE: minute ventilation; VCO₂/VO₂: respiratory ratio; VE/VO₂: ventilatory equivalent ratio for oxygen.

REFERENCES

- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(7):1334-59.
- Gros Lambert A, Mahon AD. Perceived exertion: influence of age and cognitive development. *Sports Med* 2006; 36(11):911-28.
- Chen MJ, Fan X, Moe ST. Criterion-related validity of the Borg ratings of perceived exertion scale in healthy individuals: a meta-analysis. *J Sports Sci* 2002;20(11):873-99.
- Eston RG, Williams JG. Exercise intensity and perceived exertion in adolescent boys. *Br J Sports Med* 1986;20(1):27-30.
- Gillach MC, Sallis JE, Buono MJ, Patterson P, et al. The relationship between perceived exertion and heart rate in children and adults. *Pediatr Exerc Sci* 1989;1(4):360-8.
- Lamb KL. Children's ratings of effort during cycle ergometry: an examination of the validity of two effort rating scales. *Pediatr Exerc Sci* 1995;7(4):407-21.
- Lamb KL. Exercise regulation during cycle ergometry using the Children's Effort Rating Table (CERT) and Rating of Perceived Exertion (RPE) scales. *Pediatr Exerc Sci* 1996;8(4):337-50.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8(5):336-41.
- Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):737-45.
- Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002.
- Balasekaran G, Loh MK, Govindaswamy VV, Cai SJ. Omni

- Scale Perceived Exertion responses in obese and normal weight male adolescents during cycle exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 2014;54(2):186-96.
12. Eakin BL, Finta KM, Serwer GA, Beekman RH. Perceived exertion and exercise intensity in children with or without structural heart defects. *J Pediatr* 1992;120(1):90-3.
 13. Gros Lambert A, Hintzy F, Hoffman MD, Dugué B, et al. Validation of a rating scale of perceived exertion in young children. *Int J Sports Med* 2001;22(2):116-9.
 14. Leung ML, Chung PK, Leung RW. An assessment of the validity and reliability of two perceived exertion rating scales among Hong Kong children. *Percept Mot Skills* 2002;95(3 Pt 2):1047-62.
 15. Pfeiffer KA, Pivarnik JM, Womack CJ, Reeves MJ, et al. Reliability and validity of the Borg and OMNI rating of perceived exertion scales in adolescent girls. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(12):2057-61.
 16. Eston RG, Lamb KL, Bain A, Williams AM, et al. Validity of a perceived exertion scale for children: a pilot study. *Percept Mot Skills* 1994;78(2):691-7.
 17. Williams JG, Eston R, Furlong B. CERT: a perceived exertion scale for young children. *Percept Mot Skills* 1994;79(3 Pt 2):1451-8.
 18. Leung R, Pak-Kwong C, Bower G. Validation of a translated children perceived exertion rating scale. *Int J Fit* 2008;4(2):49-56.
 19. Balasekaran G, Loh MK, Govindaswamy VV, Robertson RJ. OMNI Scale of Perceived Exertion: mixed gender and race validation for Singapore children during cycle exercise. *Eur J Appl Physiol* 2012;112(10):3533-46.
 20. Barkley JE, Roemmich JN. Validity of the CALER and OMNI-bike ratings of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(4):760-6.
 21. Robertson RJ, Goss FL, Boer NF, Peoples JA, et al. Children's OMNI scale of perceived exertion: mixed gender and race validation. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(2):452-8.
 22. Robertson RJ, Goss FL, Aaron DJ, Tessmer KA, et al. Observation of perceived exertion in children using the OMNI pictorial scale. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(1):158-66.
 23. Roemmich JN, Barkley JE, Epstein LH, Lobarinas CL, et al. Validity of PCERT and OMNI walk/run ratings of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(5):1014-9.
 24. Suminski RR, Robertson RJ, Goss FL, Olvera N. Validation of the Omni Scale of Perceived Exertion in a sample of Spanish-speaking youth from the USA. *Percept Mot Skills* 2008;107(1):181-8.
 25. Utter AC, Robertson RJ, Nieman DC, Kang J. Children's OMNI Scale of Perceived Exertion: walking/running evaluation. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(1):139-44.
 26. Robertson RJ, Goss FL, Andreacci JL, Dubé JJ, et al. Validation of the children's OMNI RPE scale for stepping exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(2):290-8.
 27. Marinov B, Mandadjieva S, Kostianev S. Pictorial and verbal category-ratio scales for effort estimation in children. *Child Care Health Dev* 2008;34(1):35-43.
 28. Yelling M, Lamb KL, Swaine IL. Validity of a pictorial perceived exertion scale for effort estimation and effort production during stepping exercise in adolescent children. *Eur Phy Educ Rev* 2002;8(2):157-75.
 29. Cassady SL, Kaufman BA, Kelly CE, Eisenmann SC, et al. Validity of a New Perceived Exertion Scale for Children. *Cardiopulm Phys Ther J* 1998;9(1):3-8.
 30. Eston RG, Lambrick DM, Rowlands AV. The perceptual response to exercise of progressively increasing intensity in children aged 7-8 years: validation of a pictorial curvilinear ratings of perceived exertion scale. *Psychophysiology* 2009;46(4):843-51.
 31. Lambrick DM, Rowlands AV, Eston RG. The perceptual response to treadmill exercise using the Eston-Parfitt scale and marble dropping task, in children age 7 to 8 years. *Pediatr Exerc Sci* 2011;23(1):36-48.
 32. Gros Lambert A, Monnier Benoit P, Grange CC, Rouillon JD. Self-regulated running using perceived exertion in children. *J Sports Med Phys Fitness* 2005;45(1):20-5.
 33. Parfitt G, Shepherd P, Eston RG. Reliability of effort production using the children's CALER and BABE perceived exertion scales. *J Exerc Sci Fit* 2007;5(1):49-55.
 34. Rice KR, Gammon C, Pfeiffer K, Trost SG. Age related differences in the validity of the OMNI perceived exertion scale during lifestyle activities. *Pediatr Exerc Sci* 2015;27(1):95-101.
 35. Ward DS, Jackman JD, Galiano FJ. Exercise intensity reproduction: children versus adults. *Pediatr Exerc Sci* 1991;3(3):209-18.

Annex. Funnel plot



The solid line shows the weighted mean; the dotted line shows the 95% confidence interval.

Diagnóstico de reflujo vesicoureteral según las guías de 1999 y de 2011 del Subcomité de Infección Urinaria de la Academia Americana de Pediatría

Diagnosis of vesicoureteral reflux according to the 1999 and 2011 guidelines of the Subcommittee on Urinary Tract Infection of the American Academy of Pediatrics

Dra. Marina A. Capone^a, Dr. Alejandro Balestracci^a, Dr. Ismael Toledo^a y Dra. Sandra M. Martín^a

RESUMEN

Introducción. En 1999, la Academia Americana de Pediatría recomendó realizar una ecografía renal y una cistouretrografía miccional a todos los niños de entre 2 y 24 meses con un primer episodio de infección del tracto urinario (ITU). En 2011, limitó la cistouretrografía miccional a aquellos con ecografía patológica, infecciones recurrentes y/o atípicas. Nuestro objetivo fue comparar, en pacientes con reflujo vesicoureteral (RVU) y ecografía renal normal, la prevalencia de patología relevante según hubieran sido estudiados con las guías de 1999 (en la primera ITU) o de 2011 (ante ITU recurrente y/o atípica).

Población y métodos. Estudiamos retrospectivamente pacientes con ITU de entre 2 y 24 meses atendidos entre enero de 2010 y agosto de 2014 con ecografía renal normal y RVU. Consideramos patología relevante al hallazgo de RVU \geq grado III y/o centellograma renal patológico.

Resultados. Incluimos 45 pacientes (31 niñas), que fueron agrupados según hubieran sido estudiados con las guías de 1999 o de 2011. La prevalencia de patología relevante entre los estudiados con las guías de 1999 (9 de 24 casos, 3 con ITU atípica) o de 2011 (11 de 21 casos) fue comparable (37,5% vs. 52%, respectivamente; $p=0,31$). Seis pacientes (25%) con patología relevante diagnosticados con las guías de 1999 no se hubieran identificado oportunamente con las de 2011.

Conclusiones. La prevalencia de patología relevante identificada en niños con RVU y ecografía renal normal con ambas guías fue comparable. Sin embargo, con las guías actuales, uno de cada cuatro pacientes hubiera estado expuesto a la demora o eventual pérdida diagnóstica si se hubiera esperado la recurrencia para completar la evaluación.

Palabras clave: infecciones urinarias, reflujo vesicoureteral, diagnóstico, guía, Academia Americana de Pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.129>

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) puede ser el primer y único marcador de reflujo vesicoureteral

(RVU), entidad que puede asociarse al daño del parénquima renal.¹ En nuestro país, la nefropatía por RVU representa una causa importante de enfermedad renal crónica y trasplante renal en pediatría.²

Para detectar la presencia de RVU en niños con ITU, existen distintas guías.³ De acuerdo con la recomendación de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), en nuestra Unidad, utilizamos las de la Academia Americana de Pediatría (AAP).⁴

Las primeras guías fueron publicadas en 1999 y recomendaban realizar una ecografía renovesical y una cistouretrografía miccional (CUGM) a todos los niños de entre 2 meses y 2 años luego del primer episodio de ITU febril.⁵ Con posterioridad, fue cuestionada la necesidad de estudiar sistemáticamente a todos los pacientes, por lo que, en 2011, la AAP revisó dichas guías y mantuvo la recomendación de estudiar con ecografía a todos los pacientes, pero limitó la realización de la CUGM a los casos con ecografía patológica o con infecciones recurrentes.⁶ También recomendó efectuar CUGM a los pacientes con ITU atípica, aunque, llamativamente, no proporcionó su definición.⁶

Si bien esta modificación redujo la realización de CUGM, surgió la preocupación sobre la potencial demora o pérdida de diagnóstico de RVU luego de la primera ITU en niños con ecografía renal normal.⁷ Sobre la base de estas consideraciones, realizamos este estudio en niños con RVU que presentaban ecografía

a. Unidad de Nefrología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Marina A. Capone:
marcapone77@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-6-2015
Aceptado: 23-9-2015

renal normal con el objetivo de identificar la prevalencia de patología renal relevante, según hubieran sido estudiados con las guías de 1999 (en el primer episodio) o con las de 2011 (ante ITU recurrente y/o atípica).

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Estudio retrospectivo realizado en la Unidad de Nefrología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Fueron revisadas todas las historias clínicas de pacientes con ITU atendidos entre enero de 2010 y agosto de 2014. Se incluyeron los niños que presentaron el primer episodio de ITU febril entre los 2 meses y los 2 años de edad con ecografía renal y de vía urinaria normal y diagnóstico de RVU por CUGM. Fueron excluidos aquellos con síndromes genéticos u otras enfermedades asociadas a patologías de la vía urinaria, así como aquellos con inmunodeficiencias previamente conocidas.

Métodos

Se registraron las siguientes variables: género, edad al momento de la consulta y número de ITU, edad de los episodios de ITU, hallazgos ecográficos, grado de RVU y resultados del centellograma renal. Para categorizar si la primera ITU fue atípica, se consignó si el paciente había presentado sepsis, oligoanuria, aumento de creatinina, masa abdominal o vesical, así como el agente etiológico y la respuesta al tratamiento.

Hasta la aparición de las guías de 2011, todos los pacientes fueron estudiados luego de la primera ITU. Posteriormente, la decisión de estudiarlos siguiendo la recomendación de 1999 o la de 2011 dependió del criterio individual del médico tratante. Los pacientes con ITU atípica fueron estudiados en todos los casos en el primer episodio. Se determinó la edad al momento del diagnóstico de RVU y la proporción de patología relevante en los pacientes estudiados según las guías de 1999 o de 2011. Todos los estudios de imágenes fueron realizados por médicos especialistas de nuestro Hospital.

Definiciones operativas:

- ITU febril: asociación de temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$, constatada por un médico o por referencia materna, con urocultivo positivo ($> 10^5$ unidades formadoras de colonias por ml en recolección al acecho, germen único) sumado a una reacción inflamatoria de la orina ($>$ de 10 leucocitos por campo y/o presencia de piocitos). También se consideraron

significativos recuentos de 10^4 unidades formadoras de colonias por ml en orinas tomadas por cateterismo uretral.⁴

- Ecografía renal y de vía urinaria normal: ambos riñones de forma, tamaño y ecoestructura normal, ausencia de hidronefrosis y vejiga normal.⁸
- RVU: pasaje retrógrado de orina de la vejiga hacia los uréteres diagnosticado por CUGM y clasificado en cinco grados según la Clasificación Internacional de RVU.⁹
- Centellograma renal con ácido dimercaptosuccínico (*dimercaptosuccinic acid*; DMSA, por sus siglas en inglés) patológico: presencia de escaras (áreas de hipocaptación focalizada) o función diferencial mayor de 10% entre ambos riñones, luego de un intervalo mínimo de 6 meses desde la última ITU.^{8,10}
- Patología clínicamente relevante: RVU \geq grado III y/o centellograma renal patológico.^{8,10}
- ITU atípica: dado que las guías de la AAP carecen de definición de ITU atípica, adoptamos la de las guías del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), en las que se considera como tal a aquella que ocurrió con sepsis, oligoanuria, masa abdominal o vesical, aumento de creatinina, falta de respuesta terapéutica dentro las 48 horas y/o aquellas producidas por gérmenes distintos de *Escherichia coli*.¹¹

Consideraciones éticas: El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética de nuestra Institución.

Análisis estadístico

Considerando que las guías de 1999 aseguraban el diagnóstico de RVU en el primer episodio de ITU en todos los pacientes y teniendo en cuenta que la versión de 2011 recomienda omitir la CUGM si la ecografía es normal (hallazgo observable en aproximadamente el 33% de los casos),¹² inferimos que la capacidad diagnóstica de RVU frente a un primer episodio de ITU disminuye al 67%. Con una potencia del 80% y un nivel de confianza de 95%, 21 pacientes por grupo (estudiados en el primer episodio versus los estudiados ante la recurrencia) serían necesarios para evidenciar dicha diferencia de proporciones.

Los pacientes fueron clasificados según hubieran sido estudiados con las guías de 1999 o las actuales.^{5,6} Las características clínicas, demográficas y los hallazgos imagenológicos fueron analizados descriptivamente. Las variables

continuas, por carecer de distribución normal (test de Shapiro-Wilk), se expresaron como mediana (intervalo), y las categóricas, como frecuencia de presentación y porcentaje. Las comparaciones entre grupos se realizaron con el test de Wilcoxon, χ^2 o exacto de Fisher, según correspondiera. Se utilizó Statistix 7 (IBM version; *Analytical Software*, Tallahassee, FL), y se consideró significativa una p con valor $< 0,05$ (a 2 colas).

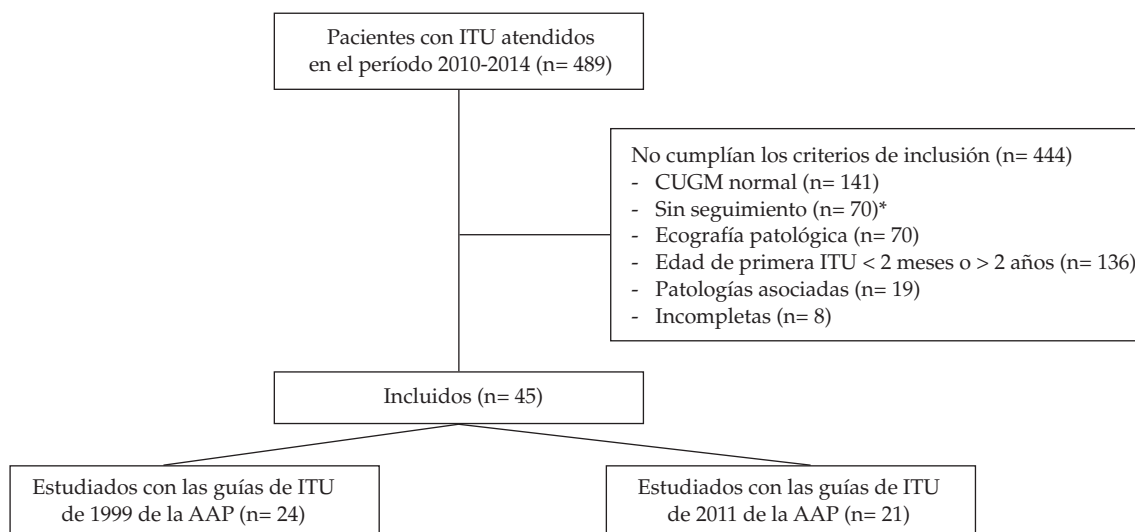
RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de 489 pacientes con ITU atendidos en nuestra Unidad entre enero de 2010 y agosto de 2014. El procedimiento de selección de los pacientes se muestra en la *Figura 1*. El grupo de estudio quedó conformado por 45 pacientes (31 niñas). La mediana de la edad del diagnóstico del primer episodio de ITU fue de 3,9 meses. Seis pacientes presentaron la primera ITU luego del año de vida y tres tuvieron ITU atípica (2 por sepsis y 1 por ser causada por *Klebsiella pneumoniae*). La mediana de la edad al momento del diagnóstico de RVU fue de 12,9 meses (2-48). El 40% presentó RVU grado III o IV y, en el 40% de los casos, fue bilateral. El centellograma renal se realizó en 34 pacientes y fue patológico en 10 casos.

Posteriormente, los pacientes fueron divididos en dos grupos según hubieran sido estudiados con las guías de 1999 ($n= 24$) o con las de 2011

($n= 21$). Es destacable que los 3 episodios de ITU atípica pertenecieron al grupo evaluado antes de la aparición de las guías de 2011. Por el contrario, en el grupo estudiado luego de la publicación de las guías actuales, ningún paciente presentó ITU atípica, por lo que la recurrencia del proceso infeccioso fue la causa de estudio en todos los casos. En el grupo estudiado con las guías de 1999, la primera ITU ocurrió a los 3,9 meses (2-18) y se diagnosticó RVU a los 6,9 meses (2-21,9). En el otro grupo, la primera ITU ocurrió a una edad similar [4,9 meses (2-24); $p= 0,54$]; la recurrencia ocurrió a los 10,5 meses (3,9-24) y se diagnosticó RVU a una edad significativamente mayor [18,8 meses (6,9-48); $p= 0,0002$]. En un niño que había presentado 2 infecciones (a los 2 y a los 18 meses), la CUGM solicitada luego del último episodio fue realizada a los 4 años, y se diagnosticó tardíamente RVU grado III. Dado que este caso sobrestima la edad diagnóstica de RVU del grupo con ITU recurrente, evaluamos si su inclusión influenciaba en la diferencia de edad diagnóstica de RVU entre los grupos estudiados. Para tal fin, recalculamos la edad diagnóstica del grupo con ITU recurrente sin incluirlo y observamos que el diagnóstico de RVU [15 meses (6,9-25,9)] también hubiera ocurrido significativamente más tarde ($p= 0,004$) que en el grupo estudiado en la primera ITU. Como era esperable, el sexo femenino predominó en el

FIGURA 1. Flujograma de pacientes con infección del tracto urinario y reflujo vesicoureteral ingresados en el estudio



ITU: infección del tracto urinario; CUGM: cistouretrografía miccional; AAP: Academia Americana de Pediatría.

* Luego de un período mínimo de 9 meses sin volver a consultar.

grupo con ITU recurrente (cociente mujer/varón 6 vs. 1,1; $p=0,02$).

En el grupo estudiado con las guías de 1999, se identificaron 9 pacientes (37,5%) con patología clínicamente relevante. Tres de estos presentaron ITU atípica, por lo cual, siguiendo las guías de 2011, 6 pacientes (25%) con patología significativa no se hubieran identificado de manera oportuna. Además, entre los pacientes estudiados con las guías de 2011, se encontró patología relevante en 11 casos (52%). No hubo diferencias significativas ($p=0,31$) en la proporción de patología relevante entre ambos grupos. La *Tabla 1* detalla los hallazgos de los estudios de imágenes de ambos grupos.

DISCUSIÓN

En este estudio, evaluamos niños con ecografía renal normal y RVU, y observamos que la prevalencia de patología relevante identificada con ambas guías fue comparable. En el grupo evaluado con las guías de 1999, en 9 (37,5%) de los 24 pacientes, 3 de ellos con ITU atípica, se detectó patología relevante. La aplicación de las guías de 2011 hubiera expuesto a 6 (25%) de dichos pacientes a la demora o eventual pérdida diagnóstica de patología significativa, ya que recomiendan posponer la CUGM ante un primer episodio de ITU típica con ecografía normal. Naturalmente, diferir la realización de la CUGM hasta la recurrencia también determinó que el diagnóstico de RVU se realizara a una edad significativamente mayor.

El plan de estudio por seguir en niños con ITU es controversial. Las guías de 1999 de la AAP fueron modificadas sobre la base del cuestionamiento del beneficio de la profilaxis

antibiótica rutinaria, del reconocimiento de que el RVU no era el único responsable del daño renal, de que los pacientes que evolucionaban a la cronicidad solían presentar patología estructural congénita y de los costos que generaba el estudio sistemático de todos los casos.^{3,13-16} El abordaje más selectivo propuesto en 2011, si bien reduce el número de CUGM negativas,⁶ también generó preocupación en relación con la posibilidad de que se retrasara el diagnóstico de patología relevante,⁷ especialmente sabiendo que la ecografía es un método con baja sensibilidad y especificidad para detectar RVU.^{8,17,18} Apoyando esto, K. D. Suson y R. Mathews encontraron que el 62% de los pacientes de entre 2 y 24 meses con ecografía renal normal luego de la primera ITU, sin considerar si había sido atípica, presentaba RVU \geq grado III y que el 17% también tenía escaras renales.⁷ En nuestra serie, se detectó patología significativa luego de la primera ITU en más de un tercio (37,5%) de los casos, lo que permitió identificar precozmente a un grupo de pacientes pasible de intervenciones terapéuticas. En los pacientes con ITU recurrente, el diagnóstico de RVU ocurrió a una edad significativamente mayor y la prevalencia de patología relevante fue superior (52%), aunque sin diferencia estadística con respecto al primer grupo. Si bien desconocemos si esta demora pudo haber tenido algún impacto clínico, hay estudios que demuestran que la incidencia de escaras se duplica ante el segundo episodio de ITU febril, por lo que es importante evitar las recurrencias en niños con RVU.¹⁹ Si bien varios estudios no encontraron el beneficio de la profilaxis antibiótica para prevenir las infecciones recurrentes,²⁰⁻²² en los últimos años, hay evidencia creciente a favor de su indicación.²³ Brandström y

TABLA 1. Hallazgos en los estudios de imágenes realizados a 45 niños con reflujo vesicoureteral según hubieran sido estudiados con las guías de 1999 o de 2011 del Subcomité de Infección Urinaria de la Academia Americana de Pediatría

Hallazgo	Estudiados con las guías de 1999 (n= 24)	Estudiados con las guías de 2011 (n= 21)	Valor de p
RVU grado I	3	4	0,68
RVU grado II	13	7	0,16
RVU grado III	5	7	0,5
RVU grado IV	3	3	1
Centellograma renal patológico	4*	6#	0,27
Patología significativa	9 (37,5%)	11 (52%)	0,31

RVU: reflujo vesicoureteral.

Patología significativa: RVU \geq grado III y/o centellograma renal patológico.

* Realizado en 19 pacientes: patológico en 3 casos con RVU \geq grado III y en 1 caso con RVU grado II.

Realizado en 15 pacientes: patológico en 5 casos con RVU \geq grado III y en 1 caso con RVU grado II.

cols., demostraron que la quimioprofilaxis reducía significativamente la tasa de ITU y de escaras en niñas con RVU grado III-IV.²⁴ Recientemente, un riguroso ensayo clínico también demostró una reducción del riesgo de recurrencias de 50%, en especial en pacientes con RVU grado III-IV.²⁵ Pese a que dicho beneficio no se acompañó de menor incidencia de nuevas cicatrices, debe destacarse que ni el mencionado estudio, ni la mayoría de los restantes, fueron diseñados para evaluar esta consecuencia.²⁶ Se estima que sería necesario estudiar 8000 pacientes para evaluar con adecuado poder el efecto de la profilaxis antibiótica sobre el desarrollo de cicatrices.²⁷ Reforzando estos hallazgos, un metaanálisis también reveló que la profilaxis antibiótica reducía significativamente el riesgo de recurrencia de ITU en niños con RVU.²⁸ Además, también ha sido documentado que la cirugía antirreflujo disminuye el número de ITU, sobre todo en los niños con RVU grado III y IV.²⁹

El diagnóstico oportuno de RVU supone otros beneficios, como aumentar la sospecha de nuevas infecciones ante cuadros febriles, lo que favorece el diagnóstico y tratamiento antibiótico precoz. Un estudio demostró que la demora mayor de 48 h en iniciar la antibioticoterapia aumenta más de 50% el riesgo de desarrollar escaras en más de la mitad de los casos.⁶ En niños pequeños, el tratamiento precoz también puede prevenir el desarrollo de sepsis.³⁰ Además, es importante destacar que, si bien el papel del RVU como determinante de enfermedad renal crónica probablemente está sobrevalorado, ya que la mayoría de estos pacientes presentan displasia renal congénita asociada, las escaras renales pueden producir hipertensión arterial y proteinuria, lo que requiere tratamiento y seguimiento a largo plazo.¹⁵

Otros puntos también deben tenerse en cuenta en el manejo de niños con ITU. En primer lugar, debido a que, en niños pequeños, los síntomas de ITU son inespecíficos,⁶ algunos episodios pueden no ser diagnosticados, lo que lleva a una categorización errónea del paciente en función del número de infecciones para guiar el plan de estudios. En segundo lugar, al aplicar estas guías, es importante el escenario donde se implementan, considerando especialmente la posibilidad de control periódico.³¹ En un estudio realizado en nuestro Hospital, se observó que el 33% de los pacientes que consultaban a la guardia tenían dificultad para obtener turno con su pediatra o en un centro de atención primaria y que el 8%

carecía de médico de cabecera, lo que generó dudas sobre el adecuado seguimiento en muchos de nuestros pacientes.³² Este contexto asistencial podría ser un factor que aumentara aún más el riesgo de pérdida o demora del diagnóstico oportuno de RVU, que puede producirse al posponer la realización de la CUGM hasta la recurrencia. De hecho, uno de nuestros pacientes con ITU recurrente en quien se diagnosticó RVU grado III demoró más de 2 años en realizar la CUGM. Aún más preocupante, el 21% de aquellos atendidos por ITU de entre 2 y 24 meses sin patologías asociadas no volvieron a consultar con el resultado de la CUGM oportunamente solicitada (*Figura 1*).

Un abordaje más selectivo, como proponen otras sociedades científicas, entre las que se incluye la SAP,^{33,34} que consiste en la realización de CUGM en todos los niños menores de un año, podría ser una mejor opción, aunque deberá determinarse en qué medida disminuye este problema.

Nuestro estudio presenta limitaciones que deben mencionarse. Por un lado, al haber sido realizado en una Unidad de Nefrología, puede sospecharse que la prevalencia de patología relevante resulte magnificada. Sin embargo, dado que habitualmente recibimos a la mayoría de los pacientes con ITU del Hospital para completar su estudio y que excluimos a los pacientes con uropatías conocidas, la distribución de los grados de RVU fue similar a la observada por otros autores.³⁵ Por otro lado, el hecho de que ningún paciente del grupo evaluado luego de la aparición de las guías de 2011 se haya estudiado por ITU atípica tal vez refleje un inadecuado reconocimiento de esta, lo que retrasa su referencia para estudio.

CONCLUSIÓN

El porcentaje de patología clínicamente relevante identificada en niños con RVU y ecografía renal normal con ambas guías fue comparable. Sin embargo, con la aplicación de las guías actuales, uno de cada cuatro pacientes hubiera estado expuesto a la demora o eventual pérdida diagnóstica de patología significativa si se hubiera esperado la recurrencia para completar la evaluación. ■

REFERENCIAS

1. Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, Watt IS, et al. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005;5(1):2.

2. Grimoldi IA, Briones LM, Ferraris JR, Rodríguez Rilo L, et al. Enfermedad renal crónica, diálisis y trasplante. Estudio multicéntrico: 1996-2003. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(6):552-9.
3. La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics* 2013;131(3):e665-71.
4. Grimoldi IA, Amore AI. Infección urinaria. En: Ferraris JR, Briones Orfila L, eds. *Nefrología Pediátrica*. 2ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2008. Págs.407-23.
5. Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1999;103(4):e54.
6. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610.
7. Suson KD, Mathews R. Evaluation of children with urinary tract infection--impact of the 2011 AAP guidelines on the diagnosis of vesicoureteral reflux using a historical series. *J Pediatr Urol* 2014;10(1):182-5.
8. Massanyi EZ, Preece J, Gupta A, Lin SM, et al. Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. *Urology* 2013;82(4):905-9.
9. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985;15(2):105-9.
10. Patel K, Charron M, Hoberman A, Brown ML, et al. Intra- and interobserver variability in interpretation of DMSA scans using a set of standardized criteria. *Pediatr Radiol* 1993;23(7):506-9.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. London, 2007. [Acceso: 23 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG054>.
12. Lee MD, Lin CC, Huang FY, Tsai TC, et al. Screening young children with a first febrile urinary tract infection for high-grade vesicoureteral reflux with renal ultrasound scanning and technetium-99m-labeled dimercaptosuccinic acid scanning. *J Pediatr* 2009;154(6):797-802.
13. Mattoo TK. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? *Curr Opin Pediatr* 2009;21(2):203-6.
14. Montini G, Hewitt I. Urinary tract infections: to prophylaxis or not to prophylaxis? *Pediatr Nephrol* 2009;24(9):1605-9.
15. Cascio S, Chertin B, Yoneda A, Rolle U, et al. Acute renal damage in infants after first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2002;17(7):503-5.
16. Zaffanello M, Franchini M, Brugnara M, Fanos V. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(1):57-68.
17. Nelson CP, Johnson EK, Logvinenko T, Chow JS. Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. *Pediatrics* 2014;133(3):e394-403.
18. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348(3):195-202.
19. Wan J, Skoog SJ, Hulbert WC, Casale AJ, et al. Section on Urology response to new Guidelines for the diagnosis and management of UTI. *Pediatrics* 2012;129(4):e1051-3.
20. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121(6):e1489-94.
21. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117(3):626-32.
22. Montini G, Rigon L, Zucchetto P, Fregonese F, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122(5):1064-71.
23. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361(18):1748-59.
24. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkerson S, et al. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol* 2010;184(1):286-91.
25. RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014;370(25):2367-76.
26. Mattoo TK, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Chesney RW, et al. The RIVUR trial: a factual interpretation of our data. *Pediatr Nephrol* 2015;30(5):707-12.
27. Hoberman A, Chesney RW. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014;371(11):1072-3.
28. Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2015;193(3):963-9.
29. Sung J, Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(4):551-61.
30. Bonadio WA, Smith DS, Madagame E, Machi J, et al. *Escherichia coli* bacteremia in children. A review of 91 cases in 10 years. *Am J Dis Child* 1991;145(6):671-4.
31. Ruiz E, de Badiola I. Infección urinaria y reflujo vesicoureteral: qué es necesario hacer. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):295-7.
32. Vinelli NF, Mannucci C, Laba NI, del Vecchio L, et al. Consultas no urgentes al Departamento de Urgencias de un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(1):8-13.
33. Indian Society of Pediatric Nephrology, Vijayakumar M, Kanitkar M, Nammalwar BR, et al. Revised statement on management of urinary tract infections. *Indian Pediatr* 2011;48(9):709-17.
34. Alconcher L, Cobeñas C, Tombesi M. Módulo: Infección Urinaria [Curso virtual]. Programa de actualización en Nefrología Pediátrica Nefroped; 2013. Págs.1-12.
35. Camacho V, Estorch M, Fraga G, Mena E, et al. DMSA study performed during febrile urinary tract infection: a predictor of patient outcome? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(6):862-6.

Diagnosis of vesicoureteral reflux according to the 1999 and 2011 guidelines of the Subcommittee on Urinary Tract Infection of the American Academy of Pediatrics

Marina A. Capone, M.D.,^a Alejandro Balestracci, M.D.,^a Ismael Toledo, M.D.,^a and Sandra M. Martin, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. In 1999, the American Academy of Pediatrics (AAP) recommended perform a renal ultrasonography and avoiding cystourethrography to all infants between 2 and 24 months of age after their first urinary tract infection (UTI). In 2011, the AAP restricted voiding cystourethrography to children with a pathological ultrasonography, recurrent and/or atypical infections. Our objective was to compare, in patients with vesicoureteral reflux (VUR) and normal renal ultrasonography, the prevalence of a relevant pathology as if patients had been studied as per the 1999 guidelines (for first UTI) or the 2011 guidelines (for recurrent and/or atypical UTI).

Population and methods. We conducted a retrospective analysis of patients with UTI, aged between 2 and 24 months old, seen at our department between January 2010 and August 2014 and who had a normal renal ultrasonography and VUR. A relevant pathology was defined as a finding of grade III VUR or higher and/or pathological renal scintigraphy.

Results. Forty-five patients (31 girls) were included and were grouped as if they had been treated as per the 1999 or 2011 guidelines. The prevalence of a relevant pathology among patients studied as per the 1999 guidelines (9 out of 24 cases, 3 with atypical UTI) or as per the 2011 guidelines (11 out of 21 cases) was similar (37.5% versus 52%, respectively; $p = 0.31$). Six patients (25%) with a relevant pathology diagnosed as per the 1999 guidelines would not have been identified in a timely manner with the 2011 version.

Conclusions. The prevalence of a relevant pathology identified in children with VUR and normal renal ultrasonography was similar with both guidelines. However, considering the present guidelines, one out of four patients would have been exposed to a delayed or potentially missed diagnosis if recurrence would have been expected to complete the assessment.

Key words: urinary tract infection, vesicoureteral reflux, diagnosis, guideline, American Academy of Pediatrics.

a condition associated with renal parenchymal damage.¹ In Argentina, VUR nephropathy is a major cause of chronic renal disease and kidney transplant in pediatrics.²

There are different guidelines to detect VUR in children with UTI.³ As per the recommendations of the Argentine Society of Pediatrics (*Sociedad Argentina de Pediatría, SAP*), the American Academy of Pediatrics (AAP) guidelines⁴ are used in our department.

The first AAP guidelines were published in 1999 and a renal and bladder ultrasonography and a voiding cystourethrography (VCUG) were recommended to all infants between 2 and 24 months of age after their first febrile UTI.⁵ Subsequently, the need to systematically study all patients was questioned; as a result, the AAP reviewed the guidelines in 2011 and maintained the recommendation to perform an ultrasonography in all patients but restricted VCUGs to patients with a pathological ultrasonography or recurrent UTIs.⁶ It also recommended a VCUG in patients with atypical UTI, although, surprisingly, it did not provide its definition.⁶

Even though such modification reduced the number of VCUGs performed, there was a concern regarding a potentially delayed or missed VUR diagnosis after first UTI in children with a normal renal ultrasonography.⁷ Based on these considerations, we conducted this study in children with VUR who had a normal renal ultrasonography with the objective to identify the prevalence of relevant renal condition

a. Nephrology Unit.
Hospital General
de Niños Pedro
de Elizalde, City
of Buenos Aires,
Argentina

E-mail address:
Marina Andrea Capone,
M.D.: marcapone77@
yahoo.com.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 06-12-2015
Accepted: 09-23-2015

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.129>

INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTIs) may be the only and single marker of vesicoureteral reflux (VUR),

as if patients had been studied as per the 1999 guidelines (for first UTI) or the 2011 guidelines (for recurrent and/or atypical UTI).

POPULATION, MATERIAL AND METHODS

Patients

Retrospective study conducted at the Nephrology Unit of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Medical records of all patients with UTI seen at our unit between January 2010 and August 2014 were reviewed. Febrile infants aged between 2 and 24 months old with a first UTI, normal bladder and renal ultrasonography, and VUR diagnosed by VCUG were included. Patients with a genetic syndrome or another disease associated to urinary tract conditions and those with previously known immunodeficiencies were excluded.

Methods

The following variables were recorded: sex, age at the time of visit and number of UTIs, age at the time of UTIs, ultrasonography findings, VUR grade, and renal scintigraphy results. To establish whether the first UTI was atypical, the following was recorded: if the patient had had sepsis, oligoanuria, increased creatinine level, abdominal or bladder mass, together with the etiologic agent and treatment response.

Until the publication of the 2011 guidelines, all patients had been studied after the first UTI. As of 2011, the decision to study them according to either the 1999 or the 2011 guidelines depended on the treating physician's discretion. Patients with atypical UTI were all studied after the first UTI. Age at the time of VUR diagnosis and proportion of relevant pathologies among studied patients as per the 1999 or 2011 guidelines were established. All imaging studies were performed by specialized physicians from our hospital.

Operational definitions:

- Febrile UTI: UTI associated with axillary temperature $\geq 38^\circ\text{C}$, as verified by a physician or as referred by the mother, positive urine culture ($>10^5$ units forming colony per mL in midstream urine sample collection, single microorganism), together with an inflammatory response (>10 leukocytes per field and/or pyocyte presence). Counts of 10^4 units forming colony per mL in urine samples obtained by bladder catheterization were also considered significant.⁴
- Normal bladder and renal ultrasonography: both kidneys with a normal size, shape and

echotexture, no hydronephrosis, and normal bladder.⁸

- VUR: retrograde flow of urine from the urinary bladder into the ureter, as diagnosed by VCUG and classified into five grades as per the International Classification of VUR.⁹
- Pathological dimercaptosuccinic acid (DMSA) renal scintigraphy: presence of scarring (focal areas of reduced uptake) or differential renal function higher than 10% between both kidneys, after at least 6 months from the most recent UTI.^{8,10}
- Clinically relevant pathology: grade III VUR or higher and/or pathological renal scintigraphy.^{8,10}
- Atypical UTI: the AAP provide no definition of atypical UTI, so we adopted the definition established in the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines, that define atypical UTI as UTI concurrent with sepsis, oligoanuria, abdominal or bladder mass, increased creatinine level, failure to respond to treatment within 48 hours and/or infection with non-*Escherichia coli* organisms.¹¹

Ethical considerations: The study was approved by the Ethics Committee and the Research Committee of our hospital.

Statistical analysis

Considering that the 1999 guidelines ensured VUR diagnosis after the first UTI in all patients and that the 2011 version recommends not performing a VCUG if ultrasonography is normal (a finding observed in approximately 33% of cases),¹² we inferred that the ability to diagnose VUR after first the UTI decreased to 67%. With a power of 80% and a 95% confidence level, 21 patients per group (studied after first UTI versus after recurrent UTI) would be necessary to evidence a difference in proportions.

Patients were classified as if they had been studied as per the 1999 or 2011 guidelines.^{5,6} Clinical and demographic characteristics and imaging findings were descriptively analyzed. Continuous variables did not have a normal distribution (Shapiro-Wilk's test), so they were expressed as a median (range), while categorical data were expressed as an absolute figures and percentage. Comparisons between groups were done using the Wilcoxon test, the χ^2 test or Fisher's exact test, as applicable. The Statistix software, version 7 (IBM version; Analytical Software, Tallahassee, FL) was used, and a $p < 0.05$ (two-tailed) was considered significant.

RESULTS

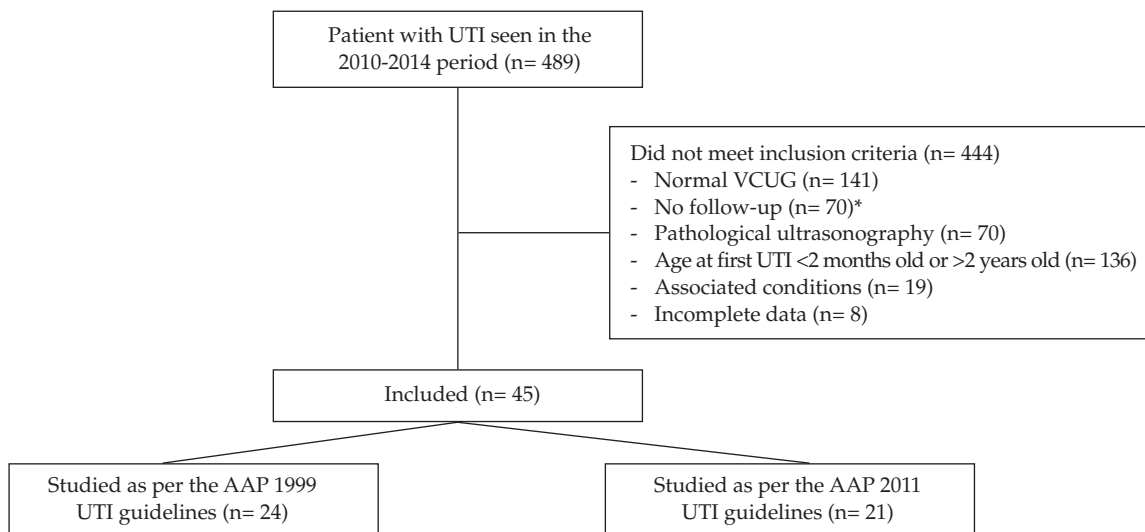
The medical records of 489 patients with UTI seen at our Unit between January 2010 and August 2014 were reviewed. *Figure 1* shows the patient screening procedure. The study group was made up of 45 patients (31 girls). Median age at the time of first UTI diagnosis was 3.9 months old. Six patients had their first UTI after they were 1 year old, three had atypical UTI (two concurrent with sepsis, one caused by *Klebsiella pneumoniae*). Median age at the time of VUR diagnosis was 12.9 months old (2-48). Grade III-IV VUR was observed in 40% of patients; and 40% of cases had bilateral VUR. Renal scintigraphy was done in 34 patients; 10 showed pathological findings.

Patients were then divided into two groups, as if they had been studied as per the 1999 guidelines (n = 24) or the 2011 guidelines (n = 21). It is worth noting that the three cases of atypical UTI were in the group assessed before the publication of the 2011 guidelines. On the contrary, in the group studied as per the present guidelines, no patient had atypical UTI, so recurrence of UTI was the cause of study in all cases. In the group studied as per the 1999 guidelines, the first UTI occurred at 3.9 months old (2-18) and VUR was diagnosed at 6.9 months old (2-21.9). In the other group, the first UTI occurred at a similar age (4.9 months old [2-24]; $p = 0.54$); recurrence occurred at 10.5 months old (3.9-24), and VUR was diagnosed at

a significantly older age (18.8 months old [6.9-48]; $p= 0.0002$). In a child who had two UTIs (at 2 and 18 months old), VCUG was requested after the latest episode but it was performed at 4 years old, with a delayed diagnosis of grade III VUR. Given that this case overestimates age at diagnosis of VUR in the recurrent UTI group, we assessed whether including it had an influence on the difference in age at diagnosis of VUR between study groups. To this end, we re-estimated age at diagnosis in the recurrent UTI group after excluding this case and observed that VUR diagnosis (15 months old [6.9-25.9]) would have also occurred at a significantly older age ($p= 0.004$) than in the first UTI group. As expected, female sex predominated in the recurrent UTI group (female/male ratio 6 versus 1.1; $p= 0.02$).

In the group of patients studied as per the 1999 guidelines, 9 patients (37.5%) with clinically relevant pathologies were identified. Three of them had atypical UTI, so according to the 2011 guidelines, 6 patients (25%) with a significant pathology would not have been identified in a timely manner. In addition, among patients studied as per the 2011 guidelines, 11 (52%) were identified as having a relevant pathology. No significant differences ($p = 0.31$) were observed in the proportion of relevant pathologies between both groups. *Table 1* shows imaging study findings from both groups in detail.

FIGURE 1. Flow chart of patients with urinary tract infection and vesicoureteral reflux included in the study



UTI: urinary tract infection; VCUG: voiding cystourethrography; AAP: American Academy of Pediatrics.

* After at least 9 months with no additional visits.

DISCUSSION

In this study, children who had a normal renal ultrasonography and VUR were assessed, and the prevalence of a relevant pathology identified with both guideline versions was determined. In the group assessed as per the 1999 guidelines, 9 (37.5%) out of 24 patients –three of whom had atypical UTI– were identified as having a relevant pathology. If the 2011 guidelines had been used, 6 patients (25%) would have been exposed to a delayed or potentially missed diagnosis of a significant condition based on the fact that in the case of typical UTI with normal ultrasonography it is recommended that VCUG should be delayed. Naturally, delaying VCUG until recurrence also resulted in a significantly older age at the time of VUR diagnosis.

The study plan to be implemented in children with UTI is controversial. The 1999 AAP guidelines were modified based on the following: the benefit of routine antibiotic prophylaxis was questioned, VUR was recognized as not being the only cause of kidney damage, patients who developed a chronic disease tended to have a congenital structural condition, and the high costs associated with studying all patients systematically.^{3,13-16} The more selective approach proposed in 2011 reduced the number of negative VCUGs,⁶ but also generated concern in relation to the potential delay in the diagnosis of a relevant pathology,⁷ especially because the renal ultrasonography is a method with low sensitivity and specificity to detect VUR.^{8,17,18} In support of these observations, K. D. Suson and R. Mathews observed that 62% of patients aged between 2 and 24 months old with normal ultrasonography after the first UTI –without considering if it was an atypical UTI– had grade

III VUR or higher, and that 17% also had renal scarring.⁷ In our series, a significant pathology after the first UTI was detected in more than one third of cases (37.5%), which allowed to identify in advance a group of patients who could receive a therapeutic intervention. Among patients with recurrent UTI, VUR was diagnosed at a significantly older age, and the prevalence of VUR was higher (52%), but no statistical difference was observed compared to the first group. Although it is unknown whether such delay may have had a clinical impact, there are studies that show that the incidence of scarring is twice as high after a second febrile UTI, so it is important to prevent recurrence among children with VUR.¹⁹ Although several studies have failed to observe benefits from antibiotic prophylaxis in the prevention of recurrent UTIs,²⁰⁻²² over the past years there is an increasing body of evidence in favor of its prescription.²³ Brandström et al. demonstrated that chemoprophylaxis significantly reduced the rate of UTI and scarring in girls with grade III-IV VUR.²⁴ A recent rigorous clinical trial also demonstrated a 50% reduction in the risk of recurrence, especially among patients with grade III-IV VUR.²⁵

Although such benefit was not accompanied by a lower incidence of new scars, it is worth mentioning that neither the above mentioned study nor most of other studies were designed to assess such outcome.²⁶ It has been estimated that a sample of 8000 patients would be needed to assess the effect of antibiotic prophylaxis on the development of scars with an adequate power.²⁷

To reinforce such findings, a meta-analysis also revealed that antibiotic prophylaxis significantly reduced the risk of UTI recurrence in children with VUR.²⁸ In addition, it has also been documented that anti-reflux surgery reduces

TABLE 1. Findings of imaging studies performed in 45 children with vesicoureteral reflux as if they had been studied as per the 1999 or 2011 guidelines of the Subcommittee on Urinary Tract Infection of the American Academy of Pediatrics

Finding	Studied as per the 1999 guidelines (n= 24)	Studied as per the 2011 guidelines (n= 21)	p value
Grade I VUR	3	4	0.68
Grade II VUR	13	7	0.16
Grade III VUR	5	7	0.5
Grade IV VUR	3	3	1
Pathological renal scintigraphy	4*	6#	0.27
Significant condition	9 (37.5%)	11 (52%)	0.31

VUR: vesicoureteral reflux.

Significant condition: grade III VUR or higher and/or pathological renal scintigraphy.

* Done in 19 patients: positive findings in three cases of grade III VUR or higher, and one case of grade II VUR.

Done in 15 patients: positive findings in five cases of grade III VUR or higher, and one case of grade II VUR.

that number of UTI, especially in children with grade III-IV VUR.²⁹

A timely VUR diagnosis implies other benefits, such as an increased suspicion of new infections where there is a febrile course, thus favoring diagnosis and an early antibiotic therapy. One study demonstrated that a delay of more than 48 hours in antibiotic therapy initiation increases the risk of developing scars by more than 50% in more than half of cases.⁶ In young children, an early treatment may also prevent sepsis.³⁰ In addition, it is worth noting that, although the role of VUR as a determinant of chronic kidney disease is probably over-rated because most of these patients have associated congenital kidney dysplasia, renal scarring may cause arterial hypertension and proteinuria, which require long-term treatment and follow-up.¹⁵

Other aspects should also be considered when managing children with UTI. First of all, since UTI symptoms in young children are non-specific,⁶ some infections may go undiagnosed, which results in a mistaken categorization of patients to guide the study plan based on the number of infections. Secondly, when implementing these guidelines, the setting is also important, especially when considering the possibility of making periodic controls.³¹ In a study conducted at our hospital, it was observed that 33% of patients seen at the pediatric emergency department had problems to obtain an appointment with their pediatrician or at a primary care facility, while 8% did not have a primary care physician at all, which raised doubts regarding an adequate follow-up in many of our patients.³² Such healthcare scenario may be a factor that increases even more the risk of a delayed or missed VUR diagnosis, which may occur when postponing a VCUG until recurrence. Actually, one of our patients with recurrent UTI and diagnosed with grade III VUR put off the VCUG for more than two years. What is even more concerning is that 21% of patients seen due to a UTI between 2 and 24 months of age who had no other associated condition did not return to our department with the results of the VCUG, although it had been duly ordered (*Figure 1*).

A more selective approach, as proposed by other scientific societies, including the SAP,^{33,34} may be a better choice: performing a VCUG in all infants younger than one year old; however, it is necessary to further establish to what extent it helps to correct this problem.

Our study has certain limitations worth being mentioned here. On the one hand, this study

was conducted a Nephrology Service and the prevalence of relevant pathologies may have been magnified. However, since most patients with UTI seen at the hospital are referred to our unit to complete their assessment and given that patients with known urinary tract diseases were excluded, the distribution of VUR grades was similar to that observed by other authors.³⁵ On the other hand, the fact that no patient from the group assessed after the publication of the 2011 guidelines was studied due to atypical UTI may reflect an inadequate identification of this condition, therefore delaying its referral to be studied.

CONCLUSION

The percentage of clinically relevant pathologies identified in children with VUR and normal renal ultrasonography was similar with both guideline versions. However, with the implementation of the present guidelines, one in four patients would have been exposed to a delayed or potentially missed diagnosis of a significant condition if the assessment would have been completed after waiting for recurrence. ■

REFERENCES

- Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, Watt IS, et al. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005;5(1):2.
- Grimoldi IA, Briones LM, Ferraris JR, Rodríguez Rilo L, et al. Enfermedad renal crónica, diálisis y trasplante. Estudio multicéntrico: 1996-2003. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(6):552-9.
- La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics* 2013;131(3):e665-71.
- Grimoldi IA, Amore AI. Infección urinaria. In: Ferraris JR, Briones Orfila L, eds. *Nefrología Pediátrica*. 2a ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2008. Pages 407-23.
- Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1999;103(4):e54.
- Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610.
- Suson KD, Mathews R. Evaluation of children with urinary tract infection--impact of the 2011 AAP guidelines on the diagnosis of vesicoureteral reflux using a historical series. *J Pediatr Urol* 2014;10(1):182-5.
- Massanyi EZ, Preece J, Gupta A, Lin SM, et al. Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. *Urology* 2013;82(4):905-9.

9. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985;15(2):105-9.
10. Patel K, Charron M, Hoberman A, Brown ML, et al. Intra- and interobserver variability in interpretation of DMSA scans using a set of standardized criteria. *Pediatr Radiol* 1993;23(7):506-9.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. London, 2007. [Accessed on: September 23, 2015]. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG054>.
12. Lee MD, Lin CC, Huang FY, Tsai TC, et al. Screening young children with a first febrile urinary tract infection for high-grade vesicoureteral reflux with renal ultrasound scanning and technetium-99m-labeled dimercaptosuccinic acid scanning. *J Pediatr* 2009;154(6):797-802.
13. Mattoo TK. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? *Curr Opin Pediatr* 2009;21(2):203-6.
14. Montini G, Hewitt I. Urinary tract infections: to prophylaxis or not to prophylaxis? *Pediatr Nephrol* 2009;24(9):1605-9.
15. Cascio S, Chertin B, Yoneda A, Rolle U, et al. Acute renal damage in infants after first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2002;17(7):503-5.
16. Zaffanello M, Franchini M, Brugnara M, Fanos V. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(1):57-68.
17. Nelson CP, Johnson EK, Logvinenko T, Chow JS. Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. *Pediatrics* 2014;133(3):e394-403.
18. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N C Med J* 2003;348(3):195-202.
19. Wan J, Skoog SJ, Hulbert WC, Casale AJ, et al. Section on Urology response to new Guidelines for the diagnosis and management of UTI. *Pediatrics* 2012;129(4):e1051-3.
20. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121(6):e1489-94.
21. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117(3):626-32.
22. Montini G, Rigon L, Zucchetto P, Fregonese F, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, non inferiority trial. *Pediatrics* 2008;122(5):1064-71.
23. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N C Med J* 2009;361(18):1748-59.
24. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkersson S, et al. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol* 2010;184(1):286-91.
25. RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N C Med J* 2014;370(25):2367-76.
26. Mattoo TK, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Chesney RW, et al. The RIVUR trial: a factual interpretation of our data. *Pediatr Nephrol* 2015;30(5):707-12.
27. Hoberman A, Chesney RW. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N C Med J* 2014;371(11):1072-3.
28. Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2015;193(3):963-9.
29. Sung J, Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(4):551-61.
30. Bonadio WA, Smith DS, Madagame E, Machi J, et al. *Escherichia coli* bacteremia in children. A review of 91 cases in 10 years. *Am J Dis Child* 1991;145(6):671-4.
31. Ruiz E, de Badiola I. Infección urinaria y reflujo vesicoureteral: qué es necesario hacer. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):295-7.
32. Vinelli NF, Mannucci C, Laba NI, del Vecchio L, et al. Consultas no urgentes al Departamento de Urgencias de un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(1):8-13.
33. Indian Society of Pediatric Nephrology, Vijayakumar M, Kanitkar M, Nammalwar BR, et al. Revised statement on management of urinary tract infections. *Indian Pediatr* 2011;48(9):709-17.
34. Alconcher L, Cobeñas C, Tombesi M. Módulo: Infección Urinaria [Curso virtual]. Programa de actualización en Nefrología Pediátrica Nefroped; 2013. Pages1-12.
35. Camacho V, Estorch M, Fraga G, Mena E, et al. DMSA study performed during febrile urinary tract infection: a predictor of patient outcome? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(6):862-6.

Percentiles de grasa corporal por bioimpedancia eléctrica en niños y adolescentes de Bogotá, Colombia: estudio FUPRECOL

Percentiles of body fat measured by bioelectrical impedance in children and adolescents from Bogotá, Colombia: The FUPRECOL Study

Lic. Germán D. Escobar-Cardozo^a, Ft. Jorge E. Correa-Bautista^a,
Enf. Emilio González-Jiménez^{b,c}, Enf. Jacqueline Schmidt-RioValle^{b,c} y
Ft. Robinson Ramírez-Vélez^a

- Centro de Estudios en Medición de la Actividad Física (CEMA), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
- Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Avda. de la Ilustración, s/n (18016). Universidad de Granada, España.
- Grupo CTS-436, adscrito al Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC).

Correspondencia:
Ft. Robinson Ramírez-Vélez, robin640@hotmail.com

Financiamiento:
El presente trabajo forma parte del proyecto FUPRECOL (Asociación de la Fuerza Prensil con Manifestaciones Tempranas de Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes Colombianos), financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación Colciencias, Contrato N.º 122265743978.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-7-2015
Aceptado: 26-10-2015

RESUMEN

Objetivo. El análisis de la composición corporal constituye una parte fundamental en la evaluación del estado nutricional. El objetivo de este estudio fue establecer percentiles de grasa corporal por bioimpedancia eléctrica en niños y adolescentes de Bogotá, Colombia, pertenecientes al estudio FUPRECOL (Asociación de la Fuerza Prensil con Manifestaciones Tempranas de Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes Colombianos).

Métodos. Estudio transversal, realizado en 5850 escolares de entre 9 y 17,9 años de edad, de Bogotá, Colombia. El porcentaje de grasa corporal fue medido con bioimpedancia eléctrica pie-pie (Tanita®, BF-689), según edad y sexo. Se tomaron medidas de peso, talla, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera y estadio de maduración sexual por autorreporte. Se calcularon percentiles (P_3 , P_{10} , P_{25} , P_{50} , P_{75} , P_{90} y P_{97}) y curvas centiles por el método LMS (L [curva Box-Cox], M [curva mediana] y S [curva coeficiente de variación]), por sexo y edad.

Resultados. Se incluyeron 2526 niños y 3324 adolescentes. Se determinaron los porcentajes de grasa corporal y las curvas de centiles por edad y sexo. En la mayoría de los grupos etarios, los valores de las mujeres fueron mayores que los de los varones. Se consideró que los participantes con valores por encima del P_{90} tenían un elevado riesgo cardiovascular por exceso de grasa (varones > 23,4-28,3 y mujeres > 31,0-34,1).

Conclusiones. Se presentan percentiles del porcentaje de grasa corporal por bioimpedancia eléctrica según edad y sexo, que podrán ser usados como referencia en la evaluación del estado nutricional y en la predicción del riesgo cardiovascular por exceso de adiposidades en edades tempranas.

Palabras clave: valores de referencia, pediatría, composición corporal, tejido graso, factores de riesgo cardiovascular.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.135>

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad son situaciones que se caracterizan por el incremento de la masa grasa corporal

como consecuencia del desequilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético.¹⁻³ De acuerdo con la última Encuesta de la Situación Nutricional en Colombia,³ el 5% de los niños menores de cinco años padece de obesidad, el 20% tiene sobrepeso y el 74% no cumple con el mínimo de actividad física recomendada en el grupo de edad de entre los 13 y los 17 años, aunados a la prevalencia de sobrepeso y obesidad (13,4%) en este mismo grupo poblacional.^{4,5}

En este contexto, la composición corporal y el estado nutricional deben ser aspectos para considerar en el ámbito clínico, por la capacidad para detectar problemas nutricionales desde edades tempranas.⁶⁻¹⁰ Para ello, varios autores¹¹⁻¹⁸ han propuesto técnicas, como el análisis de activación neutrónica, la resonancia magnética, la densitometría e hidrometría, la pletismografía por desplazamiento de aire, los métodos de dilución isotópica, la absorciometría dual de rayos X (*Dual-energy X-ray Absorptiometry*; DXA, por sus siglas en inglés), la antropometría y el análisis de la bioimpedancia eléctrica (BIA). Estos métodos han cobrado gran relevancia debido a la creciente prevalencia de sobrepeso y obesidad en las primeras etapas de la vida y por los efectos adversos sobre la salud.

Se ha descrito que Sudamérica presenta características particulares en el crecimiento, desarrollo y composición corporal infantil, producto del mestizaje de ancestros europeos, amerindios y africanos, por

lo que es difícil establecer una clara diferenciación entre la influencia de los factores ambientales y genéticos.^{2,19} Así, pues, resulta necesario el estudio de la composición corporal como una prioridad en la atención primaria en salud. Este trabajo presenta los percentiles del porcentaje de grasa corporal (%GC) por BIA en población escolar de Bogotá, Colombia.

MÉTODOS

Diseño y muestra del estudio: El presente trabajo forma parte del estudio FUPRECOL, cuya metodología completa ha sido publicada con anterioridad.^{5,19,20} Se trata de un estudio de corte transversal en 6000 niños y adolescentes en edad escolar de 9 a 17 años, residentes en Bogotá y pertenecientes a 24 instituciones educativas de zonas urbanas. La distribución geográfica no se realizó de forma aleatoria y la muestra fue por conveniencia. Se excluyeron escolares con discapacidad física, sensorial e intelectual permanente, enfermedades no transmisibles, como diabetes tipo 1 o 2, enfermedad cardiovascular, autoinmune o cáncer diagnosticado, estado de gestación, abuso en el consumo de alcohol o drogas y, en general, con patologías que no estuvieran relacionadas directamente con la nutrición, como errores congénitos del metabolismo, síndrome metabólico, obesidad mórbida, trastornos psiquiátricos (anorexia, bulimia), etc. El tamaño de la muestra para este trabajo se estimó a partir de la media de %GC de 19,3 y desviación estándar (DE) de 4,8 obtenida en un estudio previo realizado en Colombia,²¹ con un error alfa del 5%, un error beta del 20%, una precisión del 2% y una potencia *a priori* del 80%.

Composición corporal: Se midió el peso con la balanza de piso TANITA®, modelo BF-689 (Arlington Heights, IL 60005, USA), con resolución 0,100 kg. La estatura se midió con un estadiómetro portátil SECA 206® (Hamburgo, Alemania), rango de 0-220 cm de 1 mm de precisión. Con estas variables, se calculó el índice de masa corporal (IMC) en kg/m². La circunferencia de cintura (CC) y la circunferencia de cadera, tomando los referentes anatómicos descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{8,22} Con la BIA, se determinó el %GC utilizando la balanza de piso bipolar piepie TANITA®, modelo BF-689 (Arlington Heights, IL 60005, USA).²³ Para Kasviset et al.,¹¹ la BIA bipolar ha mostrado ser un equipo confiable y válido, pues incluye ecuaciones de predicción

para el cálculo del %GC ajustado por edad y sexo en edades de entre 5 y 17 años. Los estudios de validación y ecuaciones pueden ser consultados directamente en la página del fabricante (<http://www.tanita.com/en/bf-689/>) o en el estudio de Kasviset et al.¹¹ La frecuencia de inducción se evaluó a una intensidad de 50 kHz, con una sensibilidad de estimación de la masa de grasa de 0,1 kg (0,1%). La medición se realizó luego de 10-12 h de ayuno, con la vejiga vacía y sobre una superficie no conductora. El error técnico de la medida (*technical error of measurement*; TEM, por sus siglas en inglés) fue 0,639 y el coeficiente de reproducibilidad, de 0,985%.¹⁹ El estado madurativo de los participantes se evaluó con la metodología descrita por Tanner,²⁴ con la validación previa en población pediátrica de Suramérica por parte de Matsudo et al.²⁵ mediante autodeclaración de la estadificación de maduración.²⁶

Aspectos éticos: El estudio FUPRECOL se llevó a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki y la Resolución 008439 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que regula la investigación clínica en humanos, y ha obtenido la aprobación del Comité de Investigación en Seres Humanos del centro coordinador (UR N.º CEI-ABN026-000262). Antes de la medición, cada niño y/o adolescente aceptó participar y el padre/madre o tutor/a responsable firmó por escrito el consentimiento informado del menor.

Análisis estadístico: Se aplicaron pruebas de homogeneidad de varianzas (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) para estudiar las diferencias entre las variables continuas por sexo y edad. Los valores continuos se expresaron como media y DE. Las curvas centiles se calcularon con el método del LMS propuesto por Cole & Green²⁷ en el programa LMSchartmaker Pro versión 2.54 (<http://homepage.mac.com/tjcole/FileSharing1.html>)²⁷ y los percentiles (P₃, P₁₀, P₂₅, P₅₀, P₇₅, P₉₀ y P₉₇) por sexo y edad se calcularon con el programa Statistical Package for Social Science® software, versión 22 (SPSS; Chicago, IL, USA). El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó para examinar la relación entre el %GC por BIA y las variables IMC, CC y circunferencia de cadera. La significancia estadística se fijó a un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Constituyeron la muestra 5850 escolares (56,8% mujeres) pertenecientes a 24 instituciones

educativas oficiales de la ciudad de Bogotá, Colombia. En todos los grupos de edad, el análisis ANOVA mostró que los varones tenían mayores valores de CC e IMC que las mujeres, mientras que estas presentaban mayores valores de circunferencia de cadera y %GC por BIA; $p < 0,01$ (Tabla 1).

En la Tabla 2, se muestra la distribución en percentiles del %GC por BIA según edad y sexo. En todas las edades, la grasa corporal fue mayor en las mujeres que en los varones y la media \pm DE mostró un descenso de los valores obtenidos desde los 9 hasta los 17,9 años en el grupo de los varones. La mediana del %GC de los varones de Bogotá de entre 9 y 17,9 años disminuyó en -5,5%, mientras que, en las mujeres, se incrementó en 1,5%. No obstante, los incrementos en cada grupo fueron distintos por grupo de edad.

En la Figura 1, se presentan las curvas centiles (de abajo hacia arriba: $P_{3'}$, $P_{10'}$, $P_{25'}$, $P_{50'}$, $P_{75'}$, $P_{90'}$, $P_{97'}$) de %GC por BIA de la población estudiada. En el grupo de mujeres, el P_{50} es relativamente plano y varía entre 21,4% y 26,6% de grasa corporal en todo el rango de edad, con un pico a la edad de 15 años. La variabilidad aumenta hasta la edad de 14 años con un marcado incremento en la

asimetría positiva. En los varones, se observa un descenso hasta la edad de 14 años y un notable aplanamiento hasta los 17 años. A la edad de 17 años, las mujeres tienen proporcionalmente un 35% más de grasa corporal que los varones (media de $14,6 \pm 6,7$ en varones frente a $23,4 \pm 7,4$ en mujeres).

Como análisis complementario y con el propósito de verificar si el %GC por BIA se relacionaba con otras medidas antropométricas, se llevó a cabo un análisis de correlación con el coeficiente de Pearson (r). En la población general, la BIA presentó una relación positiva con el IMC ($r = 0,595$), la CC ($r = 0,453$) y la circunferencia de cadera ($r = 0,443$), $p < 0,01$. Al diferenciar por sexo, el coeficiente "r" se incrementó en mayor magnitud en las mujeres: IMC ($r = 0,711$), CC ($r = 0,631$) y circunferencia de cadera ($r = 0,565$), $p < 0,01$.

DISCUSIÓN

Este estudio presenta por primera vez en Bogotá, Colombia, tablas percentiles y curvas centílicas del %GC por BIA según edad y sexo, que podrán ser usadas como referencia en la evaluación del estado nutricional y la

Tabla 1. Características antropométricas de los escolares evaluados (n= 5850)

Edad (años)	n	Peso (kg)	Estatura (m)	Circunferencia de cintura (cm)	Circunferencia de cadera (cm)	IMC (kg/m ²)	% de grasa (BIA)	Etapas de Tanner I-V (%)
Varones								
9-9,9	176	32,4 \pm 8,0	1,34 \pm 0,07	61,3 \pm 6,6	70,7 \pm 7,6*	17,9 \pm 3,3	19,1 \pm 5,9*	15/71/12/1/1
10-10,9	399	34,4 \pm 8,6	1,37 \pm 0,07	61,8 \pm 7,8	72,4 \pm 8,4*	18,1 \pm 3,4	19,0 \pm 6,7*	14/68/15/3/0
11-11,9	366	36,7 \pm 8,5*	1,41 \pm 0,08*	63,4 \pm 7,4*	75,0 \pm 7,7*	18,2 \pm 3,2	17,9 \pm 6,1*	8/73/16/3/1
12-12,9	310	40,8 \pm 9,1*	1,46 \pm 0,08*	65,0 \pm 7,5	77,6 \pm 7,7*	18,9 \pm 3,3*	17,3 \pm 7,0*	5/50/38/6/0
13-13,9	285	45,7 \pm 9,9*	1,53 \pm 0,09	66,2 \pm 7,5	80,4 \pm 7,7*	19,3 \pm 3,3*	15,3 \pm 7,0*	2/26/47/22/3
14-14,9	285	49,9 \pm 10,0*	1,58 \pm 0,09*	68,0 \pm 7,8	82,9 \pm 8,9*	20,0 \pm 3,2*	15,1 \pm 6,9*	1/17/43/31/8
15-15,9	286	54,1 \pm 10,4	1,62 \pm 0,09*	70,0 \pm 7,0	86,0 \pm 7,3*	20,5 \pm 3,3*	14,9 \pm 6,2*	0/5/36/45/13
16-16,9	236	57,3 \pm 8,7*	1,66 \pm 0,08*	71,1 \pm 7,4*	88,7 \pm 7,2*	20,8 \pm 3,0*	14,7 \pm 6,3*	0/5/21/55/19
17-17,9	183	60,7 \pm 10,6*	1,68 \pm 0,08*	72,9 \pm 7,1*	89,7 \pm 7,6*	21,6 \pm 3,0*	14,6 \pm 6,7*	2/3/18/52/25
Total	2526	44,7 \pm 13,0	1,50 \pm 0,13*	66,2 \pm 8,2*	79,7 \pm 10,0*	19,3 \pm 3,4*	16,6 \pm 6,8*	5/37/28/23/7
Mujeres								
9-9,9	234	32,4 \pm 7,6	1,35 \pm 0,08	59,6 \pm 6,5	72,0 \pm 7,5	17,6 \pm 3,0	22,3 \pm 5,6	56/25/19/1/0
10-10,9	566	35,0 \pm 7,8	1,38 \pm 0,08	61,1 \pm 7,5	74,6 \pm 7,8	18,2 \pm 3,0	22,7 \pm 6,3	39/39/20/2/0
11-11,9	554	38,1 \pm 8,0	1,43 \pm 0,08	62,4 \pm 6,7	77,1 \pm 8,3	18,4 \pm 2,9	22,7 \pm 6,2	22/38/33/7/0
12-12,9	405	43,0 \pm 9,1	1,48 \pm 0,08	64,1 \pm 7,1	81,2 \pm 8,9	19,4 \pm 3,1	23,4 \pm 6,8	9/28/46/17/1
13-13,9	311	47,5 \pm 9,6	1,52 \pm 0,07	66,4 \pm 7,5	84,5 \pm 8,8	20,4 \pm 3,3	24,3 \pm 6,4	3/17/46/32/2
14-14,9	392	51,5 \pm 9,2	1,54 \pm 0,07	68,4 \pm 8,4	87,9 \pm 8,1	21,6 \pm 3,6	25,3 \pm 7,5	1/6/42/45/5
15-15,9	353	52,8 \pm 8,8	1,55 \pm 0,07	69,5 \pm 7,3	89,7 \pm 7,9	21,9 \pm 3,1	26,0 \pm 6,2	1/3/23/59/13
16-16,9	303	54,0 \pm 9,0	1,56 \pm 0,06	69,3 \pm 8,0	90,2 \pm 7,6	22,1 \pm 3,2	24,6 \pm 6,6	0/2/16/69/14
17-17,9	206	55,8 \pm 9,6	1,57 \pm 0,07	70,5 \pm 7,8	91,7 \pm 7,6	22,6 \pm 3,8	23,4 \pm 7,4	1/0/18/62/18
Total	3324	44,3 \pm 11,7	1,48 \pm 0,10	65,2 \pm 8,2	82,3 \pm 10,4	19,9 \pm 3,6	23,8 \pm 6,6	16/21/30/29/5

* $p < 0,01$. Diferencias por grupo de edad y sexo con la prueba de homogeneidad de varianzas (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) de una vía.

IMC: índice de masa corporal; BIA: bioimpedancia eléctrica.

composición corporal en el ámbito pediátrico y escolar. En el caso del %GC, en todos los grupos de edad estudiados, las mujeres presentaron mayores valores frente a los varones. Sin aplicar procedimientos estadísticos, se pudo observar que la mediana (P_{50}) del BIA de los niños y adolescentes de Bogotá, de ambos géneros, fue inferior a la de casi todos los estudios referenciados.^{15,28-35} En varones, los valores del %GC por BIA fueron menores que los observados en sujetos de China,^{28,29} Turquía,³⁰ Alemania,³¹ Grecia,³² España,³³ Estados Unidos (caucásicos),³⁴ con excepción de los escolares del Reino Unido³⁵ y estadounidenses afroamericanos.³⁵ Entre las mujeres de Bogotá, Colombia, esta observación se apreció respecto de las mujeres de Turquía,³⁰ Alemania,³¹ Grecia,³² España,³⁴ Estados Unidos (caucásicos y afroamericanos)³⁴ y Reino Unido,³⁵ con excepción de las participantes de China^{28,29} (véase el *Anexo* en formato electrónico).

Según González-Jiménez,¹⁷ la existencia de un marcado dimorfismo sexual, caracterizado por valores muy superiores de %GC entre las mujeres en todos los grupos etarios estudiados frente a los varones, se debe, en parte, a procesos de maduración sexual, estrato socioeconómico, patrones dietarios, niveles de actividad física,

factores neurohormonales o factores étnicos propios de cada población.¹⁷ Sobre estos últimos, se ha observado que el %GC por técnicas de BIA en adolescentes mexicanoamericanos presenta valores mayores en la masa grasa que los blancos y negros no hispánicos en todas las edades.³⁴ Aunado a lo anterior, el dimorfismo sexual que acompaña las diferencias de la grasa corporal puede explicarse también por el incremento ponderal en las mujeres en los años posteriores a la menarquia, traducido en un IMC medio a los 17 años significativamente mayor que el del grupo de varones. Así, pues, la literatura al respecto apoya los hallazgos de este trabajo sobre la existencia de un dimorfismo sexual según el cual las mujeres parecen presentar una ganancia ponderal mayor que los varones durante la pubertad.^{8,17,24} De acuerdo con González-Jiménez,¹⁷ este patrón de desarrollo podría guardar estrecha relación con el proceso de maduración sexual propio del sexo femenino, debido al mayor acumulo de tejido adiposo con la llegada de la adolescencia y al establecimiento de la menarquia. Adicionalmente, durante la adolescencia y en la tercera década de la vida, ocurre una redistribución de la grasa subcutánea desde las extremidades hacia el tronco.¹⁰ El proceso ocurre en los dos sexos, pero

TABLA 2. Distribución percentil del porcentaje de grasa por bioimpedancia eléctrica por edad y sexo

Edad (años)	n	Media	DE	P ₃	P ₁₀	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₇
Varones										
9-9,9	176	19,1	5,9	10,7	13,1	15,3	18,2	21,8	26,8	34,5
10-10,9	399	19,0	6,7	10,6	12,1	14,2	17,5	22,4	28,3	34,0
11-11,9	366	17,9	6,1	9,0	11,8	13,4	16,5	21,3	26,3	31,7
12-12,9	310	17,3	7,0	8,7	10,6	12,5	15,5	20,5	27,2	35,1
13-13,9	285	15,3	7,0	7,3	8,6	10,5	13,4	18,2	24,6	32,8
14-14,9	285	15,1	6,9	6,1	8,3	10,5	12,8	18,3	26,4	31,6
15-15,9	286	14,9	6,2	6,3	8,3	10,4	13,2	19,0	23,4	29,0
16-16,9	236	14,7	6,3	6,0	8,3	9,9	13,1	18,4	24,0	29,1
17-17,9	183	14,6	6,7	5,9	8,0	10,0	12,7	17,7	23,5	32,5
Total	2526	16,6	6,8	7,2	9,4	11,8	15,1	20,2	26,1	32,7
Mujeres										
9-9,9	234	22,3	5,6	13,2	15,6	18,1	21,4	26,7	31,0	33,5
10-10,9	566	22,7	6,3	12,1	15,3	18,1	21,9	26,9	31,0	35,8
11-11,9	554	22,7	6,2	12,4	15,3	18,3	22,0	26,1	31,2	35,6
12-12,9	405	23,4	6,8	12,4	15,2	19,2	22,6	27,4	32,4	36,9
13-13,9	311	24,3	6,4	11,0	16,3	20,1	24,5	28,2	32,4	35,2
14-14,9	392	25,3	7,5	9,6	14,2	21,2	25,8	29,6	34,1	38,5
15-15,9	353	26,0	6,2	10,6	18,3	22,6	26,6	29,8	33,0	35,6
16-16,9	303	24,6	6,6	11,8	16,3	20,5	24,6	28,9	32,6	36,8
17-17,9	206	23,4	7,4	10,4	13,5	18,2	22,9	28,7	33,7	37,4
Total	3324	23,8	6,6	11,8	15,5	19,4	23,4	28,1	32,3	36,4

P: percentil; DE: desviación estándar. El P₃, P₉₀ y P₉₇ definen los puntos de corte de bajo porcentaje de grasa, exceso de grasa y obesidad por adiposidad, respectivamente.

FIGURA 1. Curvas centiles de porcentaje de grasa por bioimpedancia eléctrica de la población escolar de Bogotá, Colombia

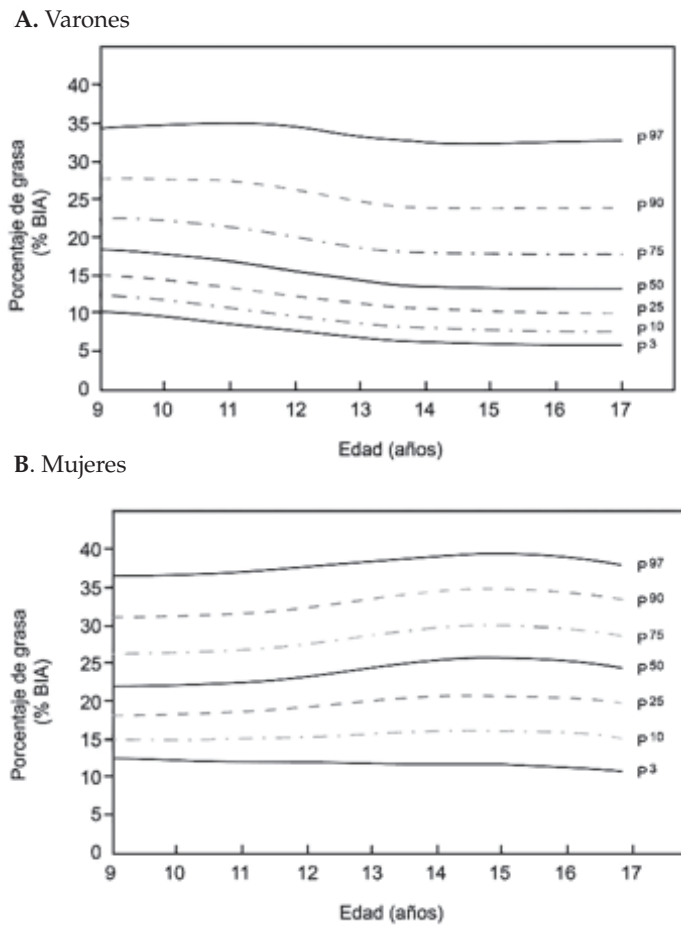
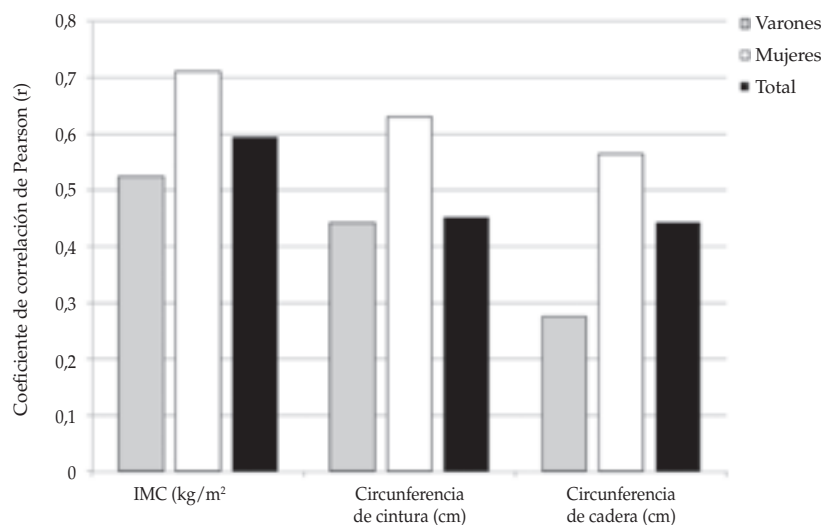


FIGURA 2. Correlaciones parciales entre el porcentaje de grasa por bioimpedancia eléctrica, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura y la circunferencia de cadera de niños y adolescentes de Bogotá, Colombia



más rápidamente en varones que en mujeres. Por ello, una mayor proporción de grasa en el tronco respecto a las extremidades es una característica masculinizante y se encuentra asociada con el nivel de hormonas sexuales.¹⁰ Esto puede indicar que el período más crítico para el diagnóstico de la obesidad y del exceso de peso sea la infancia.

Del mismo modo, se han evaluado las diferencias de la grasa corporal a través de BIA en 2329 adolescentes (1213 negros y 1116 blancos) entre los 9 y los 19 años, y se ha confirmado el efecto de la etnia y de la pubertad sobre la variabilidad de la composición corporal.^{15,17} En Brasil, a través de la BIA, se pudo evaluar, por primera vez, la composición corporal y el estado nutricional de 83 niños indígenas de entre 24 y 117 meses de edad, y se observaron grandes diferencias con grupos controles no indígenas, las cuales fueron atribuidas a la raza.⁹ Aunado a lo anterior, el patrón de desarrollo de grasa implica una redistribución del volumen de grasa desde un modelo más periférico y localizado hacia uno más generalizado, especialmente entre las mujeres.

Como fue sugerido en el trabajo de McCarthy et al.,³⁵ valores del %GC mayores del P₉₀ pueden ser considerados altos y, por tanto, predictores de riesgo cardiovascular. En esta muestra, los valores de %GC por BIA del P₉₀ en los varones estuvieron en el intervalo de 23,4% y 28,3%, en las mujeres, entre 31,0% y 34,1%. Sin aplicar procedimientos estadísticos, se puede observar que la mediana (P₅₀) de las mujeres revela un incremento armónico y progresivo en los valores del %GC con el avance de la edad hasta los 16,9 años, mientras que, en los varones, el P₅₀ describe una disminución progresiva hasta los 14,9 años. El comportamiento del %GC de las mujeres y de los varones estudiados de entre 9 y 13,9 años fue mayor que el reportado de niños del Reino Unido³⁵ e inferior a la mayoría de los estudios referenciados,^{10,15,28-35} lo que justifica aún más la necesidad de contar con referencias propias separadas por sexo y edad. El aumento entre el P₅₀ y el P₉₀ del %GC por edad fue mínimo, de 8,6%, en varones de 9-9,9 años y de 6,4% en mujeres de 15-15,9 años.

Además, en la actualidad, no existe un acuerdo general sobre el valor de corte del %GC que incremente el riesgo de que un niño obeso pueda convertirse en un adulto obeso. Mientras unos autores proponen diferentes percentiles y promedios,²⁸⁻³² otros plantean como punto de corte 2 o 3 DE de la media.^{15,33-35} Así, pues, y con el fin de definir clínica y epidemiológicamente

puntos de corte útiles para todas las edades, sugerimos, de modo arbitrario, el uso del P₉₇ –entre 29,1% y 35,1%, valor total de 32,7% en varones y, entre 33,5% y 38,5%, valor total de 36,4% en mujeres– como marcador de obesidad por exceso de adiposidad en escolares de Bogotá, Colombia. Los valores entre el P₇₅ y el P₉₇ pueden ser una aproximación al límite de exceso de peso, mientras ubicarse en los percentiles P₇₅ y P₂₅ (arbitrariamente) podría ser tomado como saludable (Figura 1 y Tabla 2). Estos puntos de corte han sido propuestos también por autores como McCarthy et al.,³⁵ en jóvenes de Inglaterra y por Moreno et al.³³ en España como indicativos de adiposidad en exceso asociada a manifestaciones tempranas de riesgo cardiometabólico.

Las principales limitaciones del presente estudio son las inherentes a su carácter transversal y tipo de muestreo. No fueron incluidas otras variables potencialmente influyentes en la composición corporal, tales como la etnia, el nivel socioeconómico, el estatus nutricional, los niveles de actividad física o de condición física.

En este estudio, se utilizó la BIA bipolar como la medida de referencia de la adiposidad. A la fecha, no se conocen estudios de validación de la balanza de piso bipolar pie-pie con pruebas de referencia, como el DXA, la pletismografía por desplazamiento de aire, o con métodos de dilución isotópica; por lo tanto, las verdaderas prevalencias de obesidad por exceso de adiposidad podrían estar sesgadas a las obtenidas con otros métodos. Previamente, ha sido reportada la concordancia entre la BIA bipolar y tetrapolar¹⁴ y, en otros trabajos, se ha comprobado el uso de la BIA bipolar como una herramienta confiable para medir la grasa corporal en sujetos de raza blanca y para ser usada en estudios poblacionales.¹⁴ Sería de interés también corroborar si los puntos de corte propuestos en este trabajo presentan adecuada sensibilidad y/o especificidad para detectar sujetos con obesidad o exceso de peso con otras medidas antropométricas, como la circunferencia de cintura o el IMC. A pesar de estas limitaciones, se observó una convergencia de los resultados con datos reportados en otros estudios nacionales¹⁵⁻¹⁷ e internacionales.^{9,10,28-35}

Entre las fortalezas, se encuentra que se trabajó con una muestra poblacional numerosa y ajustada por factores de expansión poblacional de ambos sexos, lo que ofrece nuevas perspectivas acerca del estado de salud y nutrición de los escolares de Bogotá, Colombia, que deberán ser tenidas

en cuenta por los actores involucrados en los ámbitos de planificación, decisión y ejecución de las políticas de salud.

CONCLUSIONES

Tras la determinación de los %GC y las curvas de centiles por edad y sexo, se observa que, en la mayoría de los grupos etarios, los valores de las mujeres fueron mayores que los de los varones. En este contexto, la presentación de valores centiles ayudará a establecer comparaciones con otras poblaciones de referencia y a estimar la proporción de escolares con cambios en su composición corporal. A pesar de su importancia, sencillez metodológica y utilidad clínica, la determinación del exceso de grasa todavía no forma parte de los protocolos de evaluación nutricional y del estado de salud de los escolares de Bogotá, Colombia. ■

Agradecimientos

Los autores envían un especial agradecimiento a los estudiantes de la Maestría en Actividad Física y Salud de la Universidad del Rosario (Centro de Estudios en Medición de la Actividad Física, CEMA) y a los jóvenes investigadores del Grupo GICAEDS de la Universidad Santo Tomás por el apoyo técnico, entrenamiento en las pruebas y asesoramiento científico/tecnológico para las mediciones de campo.

REFERENCIAS

- Lob-Corzilius T. Overweight and obesity in childhood - A special challenge for public health. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210(5):585-9.
- Amigo H. Obesidad en el niño en América Latina: situación, criterios de diagnóstico y desafíos. *Cad Saude Publ* 2003;19(Suppl 1):S163-70.
- Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 ENSIN. Resumen ejecutivo. [Acceso: 23 de abril de 2015]. Disponible en: <http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/PortalICBF/Bienestar/ENSIN1/ENSIN2010/Resumenfi.pdf>
- González SA, Sarmiento OL, Cohen DD, Camargo DM, et al. Results from Colombia's 2014 report card on physical activity for children and youth. *J Phys Act Health* 2014;11(Suppl 1):S33-44.
- Rodríguez-Bautista YP, Correa-Bautista JE, González-Jiménez E, Schmidt RioValle J, et al. Valores del índice cintura/cadera en la población escolar de Bogotá, Colombia: Estudio FUPRECOL. *Nutr Hosp* 2015;32(5):2054-61.
- Bejarano-Roncancio JJ, Parra-Pérez D. El TLC con USA: ¿una nueva transición nutricional? ¿Cómo influirá en el peso de los colombianos? *Rev Fac Med (Bogotá)* 2014;62(Supl 1):S7-8.
- Hernández Camacho JD, Rodríguez Lazo M, Bolaños Ríos P, Ruiz Prieto I, et al. Hábitos alimentarios, sobrecarga ponderal y autopercepción del peso en el ámbito escolar. *Nutr Hosp* 2015;32(3):1334-43.
- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series 854. Geneva, 1995. Págs.2-3.
- Talma H, Chinapaw MJ, Bakker B, HiraSing RA, et al. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obes Rev* 2013;14(11):895-905.
- Bohn B, Müller MJ, Simic-Schleicher G, Kiess W, et al. BMI or BIA: is body mass index or body fat mass a better predictor of cardiovascular risk in overweight or obese children and adolescents? A German/Austrian/Swiss Multicenter APV analysis of 3,327 children and adolescents. *Obes Facts* 2015;8(2):156-65.
- Kasvis P, Cohen TR, Loisele SE, Kim N, et al. Foot-to-foot bioelectrical impedance accurately tracks direction of adiposity change in overweight and obese 7- to 13-year-old children. *Nutr Res* 2015;35(3):206-13.
- Alvero-Cruz JR, Correas-Gómez L, Ronconi M, Fernández-Vázquez R, et al. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal, normas prácticas de utilización. *Rev Andal Med Deporte* 2011;4(4):167-74.
- Meredith-Jones KA, Williams SM, Taylor RW. Bioelectrical impedance as a measure of change in body composition in young children. *Pediatr Obes* 2015;10(4):252-9.
- Moon JR. Body composition in athletes and sports nutrition: an examination of the bioimpedance analysis technique. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(Suppl 1):S54-9.
- Kabiri LS, Hernandez DC, Mitchell K. Reliability, validity, and diagnostic value of a pediatric bioelectrical impedance analysis scale. *Child Obes* 2015;11(5):650-5.
- Aguilar de Plata AC, Pradilla A, Mosquera M, Gracia de Ramírez AB, et al. Centile values for anthropometric variables in Colombian adolescents. *Endocrinol Nutr* 2011;58(1):16-23.
- González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García García CJ, García López PA, et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad nutricional e hipertensión arterial y su relación con indicadores antropométricos en una población de escolares de Granada y su provincia. *Nutr Hosp* 2011;26(5):1004-10.
- Ramírez-Vélez R, Suárez-Ortegón MF, Aguilar de Plata AC. Asociación entre adiposidad y factores de riesgo cardiovascular en infantes pre-púberes. *Endocrinol Nutr* 2011;58(9):457-63.
- Ramírez-Vélez R, Rodrigues-Bezerra D, Correa-Bautista JE, Izquierdo M, et al. Reliability of health-related physical fitness tests among Colombian children and adolescents: the FUPRECOL Study. *PLoS One* 2015;10(10):e0140875.
- Prieto-Benavides DH, Correa-Bautista JE, Ramírez-Vélez R. Niveles de actividad física, condición física y tiempo en pantallas en escolares de Bogotá, Colombia: estudio FUPRECOL. *Nutr Hosp* 2015;32(5):2184-92.
- Aristizábal JC, Restrepo MT, Estrada A. Evaluación de la composición corporal de adultos sanos por antropometría e impedancia bioeléctrica. *Biomédica* 2007;27(2):216-24.
- Ruiz JR, España Romero V, Castro Piñero J, Artero EG, et al. Batería ALPHA-Fitness: test de campo para la evaluación de la condición física relacionada con la salud en niños y adolescentes. *Nutr Hosp* 2011;26(6):1210-4.
- Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *Am J Clin Nutr* 2003;77(2):331-40.
- Tanner JM. Growth at adolescence: with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity.

- 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1962.
25. Matsudo SM, Matsudo VK. Self-assessment and physician assessment of sexual maturation in Brazilian boys and girls: concordance and reproducibility. *Am J Hum Biol* 1994;6(4):451-5.
 26. Weiner JS, Lourie JA. Practical human biology. Londres: Academic Press; 1981:33-7.
 27. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11(10):1306-19.
 28. Sung RY, So HK, Choi KC, Li AM, et al. Body fat measured by bioelectrical impedance in Hong Kong Chinese children. *Hong Kong Med J* 2009;15(2):110-7.
 29. Sung RY, Lau P, Yu CW, Lam PK, et al. Measurement of body fat using leg to leg bioimpedance. *Arch Dis Child* 2001;85(3):263-7.
 30. Kurtoglu S, Mazicioglu MM, Ozturk A, Hatipoglu N, et al. Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2010;169(11):1329-35.
 31. Plachta-Danielzik S, Gehrke MI, Kehden B, Kromeyer-Hauschild K, et al. Body fat percentiles for German children and adolescents. *Obes Facts* 2012;5(1):77-90.
 32. Papandreou D, Malindretos P, Rousso I. First body fat percentiles for 607 children from Thessaloniki-Northern Greece. *Hippokratia* 2010;14(3):208-11.
 33. Moreno LA, Mesana MI, González-Gross M, Gil CM, et al. Body fat distribution reference standards in Spanish adolescents: the AVENA Study. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(12):1798-805.
 34. Mueller WH, Harrist RB, Doyle SR, Labarthe DR. Percentiles of body composition from bioelectrical impedance and body measurements in U.S. adolescents 8-17 years old: Project HeartBeat! *Am J Hum Biol* 2004;16(2):135-50.
 35. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, et al. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(4):598-602.



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

N ENGL J MED. 2015;373(19):1824-34.

Consecuencias infantiles del cáncer materno diagnosticado durante el embarazo (Amant F, et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy)

Comentario: Dr. Horacio A. Lejarraga. Dirección General de Salud Ambiental, Cuenca Matanza Riachuelo (ACUMAR)

PEDIATR DERMATOL 2015;32(3):353-7.

Molusco contagioso: tratar o no tratar. Experiencia con 170 niños atendidos en forma ambulatoria en el noreste de Estados Unidos (Basdag H, et al. Molluscum contagiosum: to treat or not to treat? Experience with 170 children in an outpatient clinic setting in the northeastern United States)

Comentario: Dra. Ana Giachetti. Sección Dermatología Infantil. Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires

PEDIATR INFECT DIS J 2015 Aug 20. [Epub ahead of print]

Una re-evaluación de la duración mínima del tratamiento antibiótico antes de aprobar el retorno a la escuela de niños con faringitis estreptocócica (Schwartz RH, et al. A Re-appraisal of the minimum duration of antibiotic treatment before approval of return to school for children with streptococcal pharyngitis)

Comentario: Dra. María Fabiana Ossorio. Docencia e Investigación. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires

N ENGL J MED 2015;373:1295-306.

Estudio aleatorizado de beznidazol para la cardiomiopatía chagásica crónica (Morillo CA, et al. Randomized trial of Benznidazole for chronic Chagas' Cardiomyopathy)

Comentario: Dr Jaime Altcheh. Parasitología- Chagas, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Investigador principal CONICET. IMIPP – Instituto de investigaciones en Patologías Pediátricas (CONICET-GCBA)

ARCH DIS CHILD 2015;100(3):255-258.

¿Continuó aumentando la incidencia de empiema en los niños escoceses luego del 2005? (Nath S, et al. Has the incidence of empyema in Scottish children continued to increase beyond 2005?)

Comentario: Dra. Rosa María Bologna. Servicio de Epidemiología e Infectología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

PEDIATRICS 2015;136(6):1044-50.

Exposición y uso de dispositivos móviles por niños pequeños (Kabali HK., et al. Exposure and use of mobile media devices by young children)

Comentario: Dr. Guillermo Goldfarb y Dra. Laura Krynski. Grupo de Trabajo TICs. Sociedad Argentina de Pediatría

Anexo

Comparación de los valores (mediana) del porcentaje de grasa por bioimpedancia eléctrica entre niños y adolescentes de Bogotá, Colombia, y estudios citados de acuerdo con grupos de edad y sexo

Edad (años)	Colombia FUPRECOL ^a n= 5850	China ^{28a} n= 14 646	China ^{29a} n= 2382	Turquía ^{30b} n= 4076	Alemania ^{31b} n= 23 236	Grecia ^{32b} n= 607	España ^{33b} n= 2160	EE. UU. ³⁴ caucásico ^b n= 542	EE. UU. ³⁴ afroamericano ^b n= 122	Reino Unido ^{35b} n= 1985
Varones										
De 9 a 9,9	18,2	17,9	17,6	19,4	18,7	18,8	-	21,0	15,4	17,5
De 10 a 10,9	17,5	17,6	19,2	19,2	19,7	22,9	-	21,1	16,7	17,8
De 11 a 11,9	16,5	17,5	18,9	18,7	19,4	-	-	20,6	16,8	17,7
De 12 a 12,9	15,5	17,4	17,6	18,0	17,9	21,1	-	19,5	16,0	17,4
De 13 a 13,9	13,4	17,5	16,8	17,0	17,7	-	17,3	18,2	14,5	16,8
De 14 a 14,9	12,8	17,6	15,9	15,9	17,6	-	17,3	16,8	12,7	16,2
De 15 a 15,9	13,2	17,8	16,1	15,3	17,8	-	16,1	15,6	-	15,8
De 16 a 16,9	13,1	18,0	18,3	15,2	-	-	16,2	14,7	-	15,5
De 17 a 17,9	12,7	18,2	-	15,6	-	-	18,1	14,3	-	15,4
Mujeres										
De 9 a 9,9	21,4	16,0	15,7	22,2	21,2	21,4	-	23,6	23,0	22,1
De 10 a 10,9	21,9	17,1	16,7	22,7	22,8	22,2	-	23,2	23,0	22,8
De 11 a 11,9	22,0	18,0	17,9	23,3	20,6	-	-	23,1	23,1	23,3
De 12 a 12,9	22,6	18,2	19,3	23,9	17,7	24,5	-	23,3	23,3	23,5
De 13 a 13,9	24,5	20,5	20,9	24,5	24,6	-	24,8	23,8	23,8	23,8
De 14 a 14,9	25,8	22,0	22,6	24,8	25,1	-	23,8	24,4	24,6	24,0
De 15 a 15,9	26,6	23,1	24,5	25,8	27,0	-	24,1	25,1	26,0	24,1
De 16 a 16,9	24,6	24,0	26,5	26,5	-	-	25,1	25,8	-	24,3
De 17 a 17,9	22,9	25,0	-	24,2	-	-	25,3	26,5	-	24,4

a: técnica bipolar; b: técnica tetrapolar.

Percentiles of body fat measured by bioelectrical impedance in children and adolescents from Bogotá (Colombia): the FUPRECOL study

Germán D. Escobar-Cardozo, B.S.^a, Jorge E. Correa-Bautista, Physical Therapist^a, Emilio González-Jiménez, Nurse^{b,c}, Jacqueline Schmidt-RioValle, Nurse^{b,c} and Robinson Ramírez-Vélez, Physical Therapist^a

ABSTRACT

Objective. The analysis of body composition is a fundamental part of nutritional status assessment. The objective of this study was to establish body fat percentiles by bioelectrical impedance in children and adolescents from Bogotá (Colombia) who were part of the FUPRECOL study (*Asociación de la Fuerza Prensil con Manifestaciones Tempranas de Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes Colombianos* - Association between prehensile force and early signs of cardiovascular risk in Colombian children and adolescents).

Methods. This was a cross-sectional study conducted among 5850 students aged 9-17.9 years old from Bogotá (Colombia). Body fat percentage was measured using foot-to-foot bioelectrical impedance (Tanita®, BF-689), by age and gender. Weight, height, waist circumference, and hip circumference were measured, and sexual maturity was self-staged. Percentiles (P₃, P₁₀, P₂₅, P₅₀, P₇₅, P₉₀ and P₉₇) and centile curves were estimated using the LMS method (L [Box-Cox curve], M [median curve] and S [variation coefficient curve]), by age and gender.

Results. Subjects included were 2526 children and 3324 adolescents. Body fat percentages and centile curves by age and gender were established. For most age groups, values resulted higher among girls than boys. Participants with values above P₉₀ were considered to have a high cardiovascular risk due to excess fat (boys > 23.4-28.3, girls > 31.0-34.1).

Conclusions. Body fat percentage percentiles measured using bioelectrical impedance by age and gender are presented here and may be used as reference to assess nutritional status and to predict cardiovascular risk due to excess fat at an early age.

Key words: reference values, pediatrics, body composition, fat, cardiovascular risk factors.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.135>

INTRODUCTION

Overweight and obesity are characterized by an increased body fat mass resulting from an imbalance between food intake and energy expenditure.¹⁻³ According to the latest

Survey on Nutritional Situation in Colombia,³ among children younger than five years old, 5% are obese and 20% are overweight, and 74% of children aged 13-17 years old do not meet the minimum physical activity level recommended for the age group, in addition to the prevalence of overweight and obesity in this population group (13.4%).^{4,5}

In this context, body composition and nutritional status should be considered in the clinical setting due to the possibility of detecting nutritional problems from an early age.⁶⁻¹⁰ To this end, several authors¹¹⁻¹⁸ have proposed different techniques, such as neutron activation, magnetic resonance imaging, densitometry and hydrometry, air displacement plethysmography, isotope dilution methods, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), anthropometry, and bioelectrical impedance analysis (BIA). These methods have gained relevance due to the increasing prevalence of overweight and obesity in early life and their harmful effects on health.

South America has been described as having particular growth, development and childhood body composition characteristics resulting from the intermingling of European, Native American and African ancestors, so it is difficult to make a clear differentiation between environmental and genetic factors.^{2,19} Thus, it is necessary to study body composition as a priority in primary health care. This study presents percentiles of body fat percentage (%BF) by BIA in a population of students from Bogotá (Colombia).

a. Center for Physical Activity Measurement, School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

b. Nursing Department. School of Health Sciences. Avda. de la Ilustración, un numbered (18016). Universidad de Granada, Spain.

c. CTS-436 Group, affiliated to the Mind, Brain and Behavior Research Center.

E-mail address: Robinson Ramírez-Vélez, Physical Therapist: robin640@hotmail.com

Funding: This study is part of the FUPRECOL project (Association between prehensile force and early signs of cardiovascular risk in Colombian children and adolescents), funded by the Administrative Department of Science, Technology and Innovation Colciencias, agreement no. 122265743978.

Conflict of interest: None.

Received: 07-29-2015
Accepted: 10-26-2015

METHODS

Study design and sample: This study is part of the FUPRECOL project, whose methodology has been previously published.^{5,19,20} This is a cross-sectional study conducted in 6000 children and adolescents aged 9-17 years old living in Bogotá and attending 24 school facilities in urban areas. Geographic distribution was non-random, and the sample was selected by convenience. Students with learning, physical and sensory disabilities, noncommunicable diseases, such as type 1 or type 2 diabetes, cardiovascular disease, autoimmune disorders or diagnosed cancer, alcohol or drug abuse, or who were pregnant and, in general, those with conditions not directly related to nutrition, such as inborn errors of metabolism, metabolic syndrome, morbid obesity, psychiatric disorders (anorexia, bulimia), etc. were excluded. The sample size for this study was estimated based on a mean %BF of 19.3 and a standard deviation (SD) of 4.8 obtained from a previous Colombian study,²¹ with a 5% alpha error, a 20% beta error, a 2% accuracy and an 80% *a priori* power.

Body composition: Weight was measured using a TANITA® BF-689 floor scale (Arlington Heights, IL 60005, USA), with a 0.1 kg resolution. Height was measured using a SECA 206® portable stadiometer (Hamburg, Germany), with a 0-220 cm range and a 1 mm precision. Based on these variables, body mass index (BMI) was estimated in kg/m². Waist circumference (WC) and hip circumference (HC) were measured based on the anatomic landmarks described by the World Health Organization (WHO).^{8,22} BIA was implemented to establish %BF by means of the bipolar foot-to-foot technique and using a TANITA® BF-689 floor scale (Arlington Heights, IL 60005, USA).²³ According to Kasviset et al.,¹¹ the bipolar BIA equipment has demonstrated to be reliable and valid because it includes prediction equations to estimate %BF adjusted by age and gender in 5-17 year-old children. Validation tests and equations are available from the manufacturer's website (<http://www.tanita.com/en/bf-689/>) or from the study conducted by Kasviset et al.¹¹ Frequency of induction was assessed at a 50 kHz intensity, with a sensitivity for estimating fat mass of 0.1 kg (0.1%). Measurement was done following a 10-12 hour-fasting, with an empty bladder and on a non-conductive surface. The technical error of measurement (TEM) was 0.639 and the repeatability coefficient, 0.985%.¹⁹ Participants'

maturation stage was assessed as per Tanner's methodology,²⁴ after a validation of South America's pediatric population conducted by Matsudo et al.²⁵ and based on maturation self-staging.²⁶

Ethical aspects: The FUPRECOL study was conducted in accordance with the renowned deontological standards included in the Declaration of Helsinki and Resolution 008439 issued by the Ministry of Health of Colombia in 1993 for the regulation of clinical research involving human beings, and was approved by the Committee of Research involving Human Beings of the coordinating site (UR no. CEI-ABN026-000262). Before measurements were made, each child/adolescent agreed to participate and their father/mother or legal tutor signed a written informed consent in representation of the minor.

Statistical analysis: Homogeneity of variance tests were implemented (ANOVA) to study differences among continuous outcome measures by gender and age. Continuous values were expressed as mean and SD. Centile curves were estimated using the LMS method proposed by Cole and Green²⁷ in the LMSchartmaker Pro software, version 2.54 (<http://homepage.mac.com/tjcole/FileSharing1.html>)²⁷ and percentiles (P₃, P₁₀, P₂₅, P₅₀, P₇₅, P₉₀ and P₉₇) by age and gender were estimated using the Statistical Package for Social Science® software, version 22 (SPSS; Chicago, IL, USA). Pearson's correlation coefficient was used to assess the relationship between %BF by BIA and the outcome measures BMI, WC and HC. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

The sample was made up of 5850 students (56.8% girls) who attended 24 official school facilities in the city of Bogotá (Colombia). For all age groups, and according to the ANOVA, boys had larger WC and BMI values than girls, while girls had a larger HC and %BF by BIA; $p < 0.01$ (Table 1).

Table 2 shows the percentile distribution of %BF by BIA by age and gender. Across all age groups, body fat was higher among girls than boys, and mean \pm SD decreased from 9 to 17.9 years old in the group of boys. Median %BF among boys from Bogotá who were 9-17.9 years old reduced by -5.5%, but it increased 1.5% among girls. However, increments in each group varied by age group.

TABLE 1. Anthropometric characteristics of assessed students (n= 5850)

Age (years old)	n	Weight (kg)	Height (m)	Waist circumference (cm)	Hip circumference (cm)	BMI (kg/m ²)	Fat % (BIA)	Tanner stage I-V (%)
Boys								
9-9.9	176	32.4 ± 8.0	1.34 ± 0.07	61.3 ± 6.6	70.7 ± 7.6*	17.9 ± 3.3	19.1 ± 5.9*	15/71/12/1/1
10-10.9	399	34.4 ± 8.6	1.37 ± 0.07	61.8 ± 7.8	72.4 ± 8.4*	18.1 ± 3.4	19.0 ± 6.7*	14/68/15/3/0
11-11.9	366	36.7 ± 8.5*	1.41 ± 0.08*	63.4 ± 7.4*	75.0 ± 7.7*	18.2 ± 3.2	17.9 ± 6.1*	8/73/16/3/1
12-12.9	310	40.8 ± 9.1*	1.46 ± 0.08*	65.0 ± 7.5	77.6 ± 7.7*	18.9 ± 3.3*	17.3 ± 7.0*	5/50/38/6/0
13-13.9	285	45.7 ± 9.9*	1.53 ± 0.09	66.2 ± 7.5	80.4 ± 7.7*	19.3 ± 3.3*	15.3 ± 7.0*	2/26/47/22/3
14-14.9	285	49.9 ± 10.0*	1.58 ± 0.09*	68.0 ± 7.8	82.9 ± 8.9*	20.0 ± 3.2*	15.1 ± 6.9*	1/17/43/31/8
15-15.9	286	54.1 ± 10.4	1.62 ± 0.09*	70.0 ± 7.0	86.0 ± 7.3*	20.5 ± 3.3*	14.9 ± 6.2*	0/5/36/45/13
16-16.9	236	57.3 ± 8.7*	1.66 ± 0.08*	71.1 ± 7.4*	88.7 ± 7.2*	20.8 ± 3.0*	14.7 ± 6.3*	0/5/21/55/19
17-17.9	183	60.7 ± 10.6*	1.68 ± 0.08*	72.9 ± 7.1*	89.7 ± 7.6*	21.6 ± 3.0*	14.6 ± 6.7*	2/3/18/52/25
Total	2526	44.7 ± 13.0	1.50 ± 0.13*	66.2 ± 8.2*	79.7 ± 10.0*	19.3 ± 3.4*	16.6 ± 6.8*	5/37/28/23/7
Girls								
9-9.9	234	32.4 ± 7.6	1.35 ± 0.08	59.6 ± 6.5	72.0 ± 7.5	17.6 ± 3.0	22.3 ± 5.6	56/25/19/1/0
10-10.9	566	35.0 ± 7.8	1.38 ± 0.08	61.1 ± 7.5	74.6 ± 7.8	18.2 ± 3.0	22.7 ± 6.3	39/39/20/2/0
11-11.9	554	38.1 ± 8.0	1.43 ± 0.08	62.4 ± 6.7	77.1 ± 8.3	18.4 ± 2.9	22.7 ± 6.2	22/38/33/7/0
12-12.9	405	43.0 ± 9.1	1.48 ± 0.08	64.1 ± 7.1	81.2 ± 8.9	19.4 ± 3.1	23.4 ± 6.8	9/28/46/17/1
13-13.9	311	47.5 ± 9.6	1.52 ± 0.07	66.4 ± 7.5	84.5 ± 8.8	20.4 ± 3.3	24.3 ± 6.4	3/17/46/32/2
14-14.9	392	51.5 ± 9.2	1.54 ± 0.07	68.4 ± 8.4	87.9 ± 8.1	21.6 ± 3.6	25.3 ± 7.5	1/6/42/45/5
15-15.9	353	52.8 ± 8.8	1.55 ± 0.07	69.5 ± 7.3	89.7 ± 7.9	21.9 ± 3.1	26.0 ± 6.2	1/3/23/59/13
16-16.9	303	54.0 ± 9.0	1.56 ± 0.06	69.3 ± 8.0	90.2 ± 7.6	22.1 ± 3.2	24.6 ± 6.6	0/2/16/69/14
17-17.9	206	55.8 ± 9.6	1.57 ± 0.07	70.5 ± 7.8	91.7 ± 7.6	22.6 ± 3.8	23.4 ± 7.4	1/0/18/62/18
Total	3324	44.3 ± 11.7	1.48 ± 0.10	65.2 ± 8.2	82.3 ± 10.4	19.9 ± 3.6	23.8 ± 6.6	16/21/30/29/5

* p < 0.01. Differences by age group and gender based on a one-way analysis of variance (ANOVA). BMI: body mass index; BIA: bioelectrical impedance analysis.

TABLE 2. Percentile distribution of fat percentage measured by bioelectrical impedance by age and gender

Age (years)	n	Mean	SD	P ₃	P ₁₀	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₇
Boys										
9-9.9	176	19.1	5.9	10.7	13.1	15.3	18.2	21.8	26.8	34.5
10-10.9	399	19.0	6.7	10.6	12.1	14.2	17.5	22.4	28.3	34.0
11-11.9	366	17.9	6.1	9.0	11.8	13.4	16.5	21.3	26.3	31.7
12-12.9	310	17.3	7.0	8.7	10.6	12.5	15.5	20.5	27.2	35.1
13-13.9	285	15.3	7.0	7.3	8.6	10.5	13.4	18.2	24.6	32.8
14-14.9	285	15.1	6.9	6.1	8.3	10.5	12.8	18.3	26.4	31.6
15-15.9	286	14.9	6.2	6.3	8.3	10.4	13.2	19.0	23.4	29.0
16-16.9	236	14.7	6.3	6.0	8.3	9.9	13.1	18.4	24.0	29.1
17-17.9	183	14.6	6.7	5.9	8.0	10.0	12.7	17.7	23.5	32.5
Total	2526	16.6	6.8	7.2	9.4	11.8	15.1	20.2	26.1	32.7
Girls										
9-9.9	234	22.3	5.6	13.2	15.6	18.1	21.4	26.7	31.0	33.5
10-10.9	566	22.7	6.3	12.1	15.3	18.1	21.9	26.9	31.0	35.8
11-11.9	554	22.7	6.2	12.4	15.3	18.3	22.0	26.1	31.2	35.6
12-12.9	405	23.4	6.8	12.4	15.2	19.2	22.6	27.4	32.4	36.9
13-13.9	311	24.3	6.4	11.0	16.3	20.1	24.5	28.2	32.4	35.2
14-14.9	392	25.3	7.5	9.6	14.2	21.2	25.8	29.6	34.1	38.5
15-15.9	353	26.0	6.2	10.6	18.3	22.6	26.6	29.8	33.0	35.6
16-16.9	303	24.6	6.6	11.8	16.3	20.5	24.6	28.9	32.6	36.8
17-17.9	206	23.4	7.4	10.4	13.5	18.2	22.9	28.7	33.7	37.4
Total	3324	23.8	6.6	11.8	15.5	19.4	23.4	28.1	32.3	36.4

P: percentile; SD: standard deviation. P₃, P₉₀ and P₉₇ define cut-off points for low fat percentage, fat excess, and obesity due to adiposity, respectively.

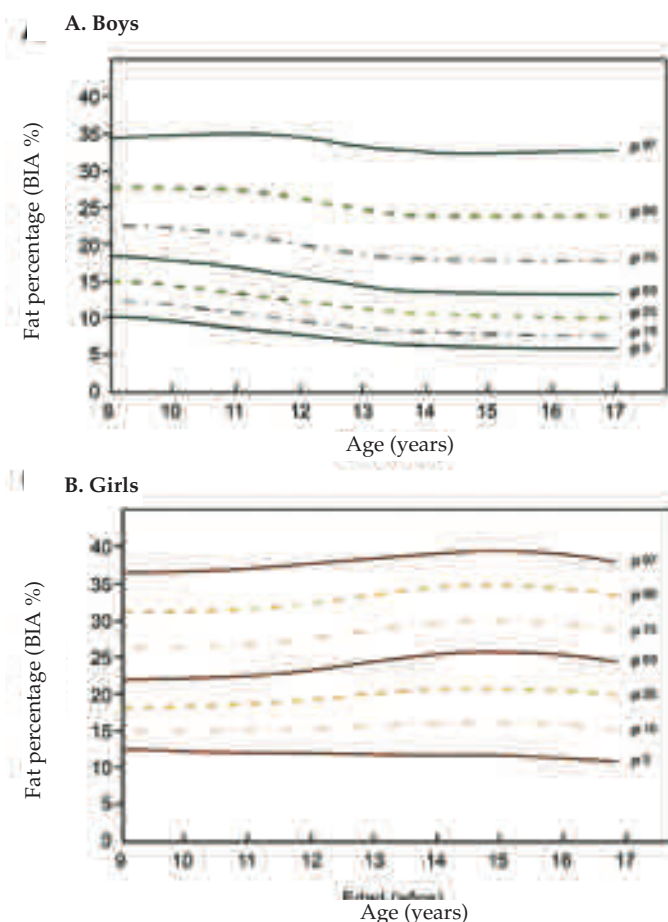
Figure 1 shows centile curves (from the bottom up: P₃, P₁₀, P₂₅, P₅₀, P₇₅, P₉₀, P₉₇) of %BF by BIA in the studied population. Among girls, P₅₀ is relatively flat and ranges from 21.4% to 26.6% of body fat across all age groups, reaching its peak at 15 years old. Variability increases up to 14 years old, with a marked increase in positive asymmetry. Among boys, %BF reduces up to 14 years old, with a remarkable leveling up to 17 years old. At 17 years old, girls have proportionally 35% more body fat than boys (mean: 14.6 ± 6.7 in boys versus 23.4 ± 7.4 in girls).

As an additional analysis, and to verify if %BF by BIA was related to other anthropometric measurements, a correlation analysis with Pearson's (r) coefficient was done. In the general population, BIA showed a positive relationship to BMI (r = 0.595), WC (r = 0.453) and HC (r = 0.443); p < 0.01. If assessed by gender, the "r" coefficient increased substantially among girls: BMI (r = 0.711), WC (r = 0.631) and HC (r = 0.565); p < 0.01.

DISCUSSION

This study presents, for the first time in Bogotá (Colombia), percentile tables and centile curves of %BF measured by BIA by age and gender, which may be used as reference for assessing nutritional status and body composition in the setting of pediatrics and education. Girls showed higher %BF values than boy across all age groups. Without using statistical procedures, it was observed that median (P₅₀) BIA in both male and female children and adolescents from Bogotá was lower than what was described in almost all studies referenced here.^{15,28-35} Among boys, %BF by BIA was lower than what has been observed in subjects from China,^{28,29} Turkey,³⁰ Germany,³¹ Greece,³² Spain,³³ and the USA (Caucasians),³⁴ except for students from the United Kingdom³⁵ and African Americans from the USA.³⁵ Besides girls from Bogotá (Colombia), this was also observed in girls from Turkey,³⁰ Germany,³¹ Greece,³² Spain,³⁴ the USA (Caucasians and

FIGURE 1. Centile curves of fat percentage measured by bioelectrical impedance in a population of students from Bogotá (Colombia)



African Americans)³⁴ and the United Kingdom,³⁵ except for participants from China^{28,29} (see *Annex*).

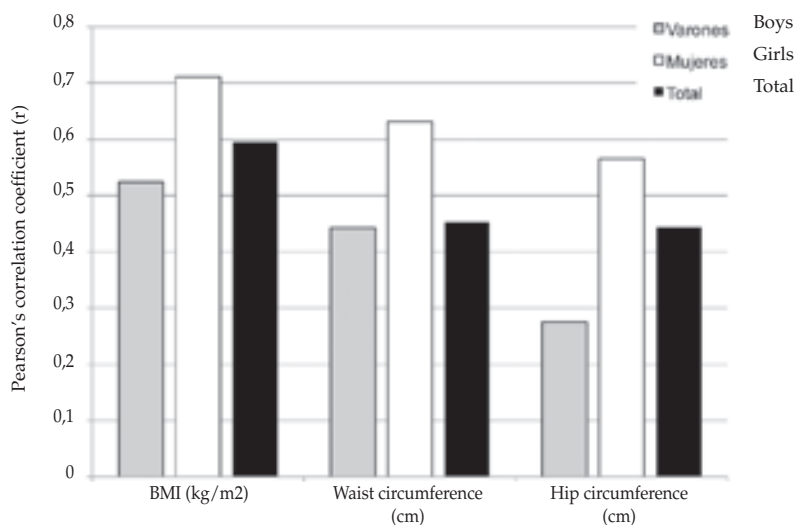
According to González-Jiménez,¹⁷ the clear sexual dimorphism, characterized by much higher %BF values among girls across all studied age groups versus boys is partially the result of sexual maturation processes, socioeconomic level, dietary patterns, physical activity levels, neurohormonal factors or ethnic factors typical of each population.¹⁷ In relation to the latter, it has been observed that %BF by BIA has demonstrated higher fat mass values in Mexican American adolescents than in non-Hispanic Caucasian and African American individuals across all age groups.³⁴ In addition, differences in body fat are accompanied by sexual dimorphism, and this may also account for the weight gain observed in women after menarche, which translates into a mean BMI at 17 years old significantly higher than in the group of boys. Thus, scientific publications in this regard support the findings of this study on the existence of sexual dimorphism according to which women seem to have a greater weight gain than boys during puberty.^{8,17,24} As per González-Jiménez,¹⁷ such development pattern may be strictly related to the sexual maturation process typical of the female gender caused by an increased accumulation of fat tissue at the onset of adolescence and the menarche. In addition, during adolescence and in the third decade of life, subcutaneous fat redistributes from the

limbs towards the trunk.¹⁰ This process takes place both in males and females, but it is faster among men. For this reason, a greater proportion of fat in the trunk compared to the limbs is a masculinizing feature and is associated to the level of sexual hormones.¹⁰ This may indicate that the more critical period for diagnosing obesity and overweight is childhood.

Likewise, differences in body fat measured by BIA was assessed in 2329 adolescents (1213 African Americans 1116 Caucasians) aged 9-19 years old and the effect of ethnicity and puberty on body composition was confirmed.^{15,17} In Brazil, BIA was used to assess, for the first time, the body composition and nutritional status of 83 natives aged 24-117 months old, and major differences with non-native control groups were observed and attributed to race.⁹ In addition, the pattern of fat development implies a redistribution of fat volume, from a more peripheral and localized model to a more generalized one, especially among women.

As suggested in the study by McCarthy et al.,³⁵ %BF values above P₉₀ may be considered high and, therefore, predictors of cardiovascular risk. In this sample, %BF by BIA corresponding to P₉₀ was in the 23.4-28.3% range among boys and in the 31.0-34.1% range among girls. Without using statistical procedures, it may be observed that, among girls, the median value (P₅₀) shows a harmonious and progressive increase in %BF with increasing age up to 16.9 years old,

FIGURE 2. Partial correlations among fat percentage measured by bioelectrical impedance, body mass index, waist circumference, and hip circumference in children and adolescents from Bogotá (Colombia)



while P_{50} shows a progressive reduction up to 14.5 years old among boys. The action of %BF in studied 9-13.9 year old girls and boys was higher than that reported in children from the United Kingdom³⁵ and lower than most studies referenced here,^{10,15,28-35} which is one more reason why it is necessary to have our own references separated by age and gender. The increase in %BF by age between P_{50} and P_{90} was minimal: 8.6% among 9-9.9 year old boys and 6.4% among 15-15.9 year old girls.

In addition, at present, there is no general agreement on the cut-off point for %BF considered to increase the risk that an obese child may become an obese adult. While some authors propose different percentiles and averages,²⁸⁻³² others suggest a 2 or 3 SD of the mean as a cut-off point.^{15,33-35} Thus, and in order to establish a clinical and epidemiological definition of useful cut-off points for all ages, we arbitrarily suggest the use of P_{97} —between 29.1% and 35.1%, total value of 32.7% for boys and, between 33.5% and 38.5%, total value of 36.4% for girls— as a marker of obesity due to fat excess in students from Bogotá (Colombia). Values between P_{75} and P_{97} may be an approximation to the overweight limit, while values between P_{75} and P_{25} (arbitrarily set) may be considered healthy (Figure 1 and Table 2). These cut-off points have also been proposed by authors such as McCarthy et al.,³⁵ for English youth, and Moreno et al.³³ in Spain, as indicators of excess fat associated with early manifestations of cardiometabolic risk.

The main limitations of this study are those inherent to its cross-sectional nature and sampling type. It did not include other potentially influential outcome measures that may affect body composition, such as ethnicity, socioeconomic level, nutritional status, physical activity level or fitness.

In this study, bipolar BIA was used as the reference measurement of adiposity. To this date, there are no validation studies conducted on bipolar foot-to-foot floor scale with reference tests, such as DXA, air displacement plethysmography or isotope dilution methods; therefore, the actual prevalence of obesity due to excess fat may be biased in relation to that obtained using other methods. Agreement between the bipolar and the tetrapolar BIA has been previously reported and, in other studies, the bipolar BIA has proven to be a reliable tool to measure body fat in Caucasians and for use in population studies.¹⁴ It may also be interesting to corroborate if the cut-

off points proposed in this study are adequately sensitive and/or specific to detect subjects with obesity or overweight using other anthropometric measurements, such as WC or BMI. In spite of these limitations, results were observed to be consistent with data reported in other national¹⁵⁻¹⁷ and international^{9,10,28-35} studies.

Among the strengths of the study, we could mention that the population sample was large and adjusted by population expansion factors for both genders, which offers new perspectives in relation to health status and nutrition in students from Bogotá (Colombia); such perspectives should be considered by parties involved in planning, decision-making and implementation of health policies.

CONCLUSIONS

Following the determination of %BF and centile curves by age and gender, it is observed that, in most age groups, values were higher among girls than boys. In this context, centile values will help to make comparisons with other reference populations and estimate the ratio of students with changes in their body composition. In spite of its importance, methodological simplicity and clinical usefulness, the determination of excess fat is not yet part of nutritional and health status assessment protocols for students in Bogotá (Colombia).■

Acknowledgments

The authors are particularly grateful to the students of the Master of Physical Activity and Health from Universidad del Rosario (CEMA) and to the young investigators of the GICAEDS Group from Universidad Santo Tomás for their technical support, test training and scientific-technological guidance for field measurements.

REFERENCES

1. Lob-Corzilius T. Overweight and obesity in childhood – A special challenge for public health. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210(5):585-9.
2. Amigo H. Obesidad en el niño en América Latina: situación, criterios de diagnóstico y desafíos. *Cad Saude Publ* 2003;19(Suppl 1):S163-70.
3. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 ENSIN. Resumen ejecutivo. [Accessed on: April 23, 2015]. Available at: <http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/PortalICBF/Bienestar/ENSIN1/ENSIN2010/Resumenfi.pdf>
4. González SA, Sarmiento OL, Cohen DD, Camargo DM, et al. Results from Colombia's 2014 report card on physical activity for children and youth. *J Phys Act Health* 2014;11(Suppl 1):S33-44.

5. Rodríguez-Bautista YP, Correa-Bautista JE, González-Jiménez E, Schmidt RioValle J, et al. Valores del índice cintura/cadera en la población escolar de Bogotá, Colombia: Estudio FUPRECOL. *Nutr Hosp* 2015;32(5):2054-61.
6. Bejarano-Roncancio JJ, Parra-Pérez D. El TLC con USA: ¿una nueva transición nutricional? ¿Cómo influirá en el peso de los colombianos? *Rev Fac Med (Bogotá)* 2014;62(Supl 1):S7-8.
7. Hernández Camacho JD, Rodríguez Lazo M, Bolaños Ríos P, Ruiz Prieto I, et al. Hábitos alimentarios, sobrecarga ponderal y autopercepción del peso en el ámbito escolar. *Nutr Hosp* 2015;32(3):1334-43.
8. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. *Technical Report Series 854*. Geneva, 1995. Pages 2-3.
9. Talma H, Chinapaw MJ, Bakker B, HiraSing RA, et al. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obes Rev* 2013;14(11):895-905.
10. Bohn B, Müller MJ, Simic-Schleicher G, Kiess W, et al. BMI or BIA: is body mass index or body fat mass a better predictor of cardiovascular risk in overweight or obese children and adolescents? A German/Austrian/Swiss Multicenter APV analysis of 3,327 children and adolescents. *Obes Facts* 2015;8(2):156-65.
11. Kasvis P, Cohen TR, Loiselle SÈ, Kim N, et al. Foot-to-foot bioelectrical impedance accurately tracks direction of adiposity change in overweight and obese 7- to 13-year-old children. *Nutr Res* 2015;35(3):206-13.
12. Alvero-Cruz JR, Correas-Gómez L, Ronconi M, Fernández-Vázquez R, et al. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal, normas prácticas de utilización. *Rev Andal Med Deporte* 2011;4(4):167-74.
13. Meredith-Jones KA, Williams SM, Taylor RW. Bioelectrical impedance as a measure of change in body composition in young children. *Pediatr Obes* 2015;10(4):252-9.
14. Moon JR. Body composition in athletes and sports nutrition: an examination of the bioimpedance analysis technique. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(Suppl 1):S54-9.
15. Kabiri LS, Hernandez DC, Mitchell K. Reliability, validity, and diagnostic value of a pediatric bioelectrical impedance analysis scale. *Child Obes* 2015;11(5):650-5.
16. Aguilar de Plata AC, Pradilla A, Mosquera M, Gracia de Ramírez AB, et al. Centile values for anthropometric variables in Colombian adolescents. *Endocrinol Nutr* 2011;58(1):16-23.
17. González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García García CJ, García López PA, et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad nutricional e hipertensión arterial y su relación con indicadores antropométricos en una población de escolares de Granada y su provincia. *Nutr Hosp* 2011;26(5):1004-10.
18. Ramírez-Vélez R, Suárez-Ortegón MF, Aguilar de Plata AC. Asociación entre adiposidad y factores de riesgo cardiovascular en infantes pre-púberes. *Endocrinol Nutr* 2011;58(9):457-63.
19. Ramírez-Vélez R, Rodrigues-Bezerra D, Correa-Bautista JE, Izquierdo M, et al. Reliability of health-related physical fitness tests among Colombian children and adolescents: the FUPRECOL Study. *PLoS One* 2015;10(10):e0140875.
20. Prieto-Benavides DH, Correa-Bautista JE, Ramírez-Vélez R. Niveles de actividad física, condición física y tiempo en pantallas en escolares de Bogotá, Colombia: estudio FUPRECOL. *Nutr Hosp* 2015;32(5):2184-92.
21. Aristizábal JC, Restrepo MT, Estrada A. Evaluación de la composición corporal de adultos sanos por antropometría e impedancia bioeléctrica. *Biomédica* 2007;27(2):216-24.
22. Ruiz JR, España Romero V, Castro Piñero J, Artero EG, et al. Batería ALPHA-Fitness: test de campo para la evaluación de la condición física relacionada con la salud en niños y adolescentes. *Nutr Hosp* 2011;26(6):1210-4.
23. Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *Am J Clin Nutr* 2003;77(2):331-40.
24. Tanner JM. Growth at adolescence: with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1962.
25. Matsudo SM, Matsudo VK. Self-assessment and physician assessment of sexual maturation in Brazilian boys and girls: concordance and reproducibility. *Am J Hum Biol* 1994;6(4):451-5.
26. Weiner JS, Lourie JA. Practical human biology. Londres: Academic Press; 1981:33-7.
27. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11(10):1306-19.
28. Sung RY, So HK, Choi KC, Li AM, et al. Body fat measured by bioelectrical impedance in Hong Kong Chinese children. *Hong Kong Med J* 2009;15(2):110-7.
29. Sung RY, Lau P, Yu CW, Lam PK, et al. Measurement of body fat using leg to leg bioimpedance. *Arch Dis Child* 2001;85(3):263-7.
30. Kurtoglu S, Mazicioglu MM, Ozturk A, Hatipoglu N, et al. Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2010;169(11):1329-35.
31. Plachta-Danielzik S, Gehrke MI, Kehden B, Kromeyer-Hauschild K, et al. Body fat percentiles for German children and adolescents. *Obes Facts* 2012;5(1):77-90.
32. Papandreou D, Malindretos P, Rousso I. First body fat percentiles for 607 children from Thessaloniki-Northern Greece. *Hippokratia* 2010;14(3):208-11.
33. Moreno LA, Mesana MI, González-Gross M, Gil CM, et al. Body fat distribution reference standards in Spanish adolescents: the AVENA Study. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(12):1798-805.
34. Mueller WH, Harrist RB, Doyle SR, Labarthe DR. Percentiles of body composition from bioelectrical impedance and body measurements in U.S. adolescents 8-17 years old: Project HeartBeat! *Am J Hum Biol* 2004;16(2):135-50.
35. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, et al. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(4):598-602.

ANNEX

Comparison of values (median) corresponding to the percentage of body fat measured by bioelectrical impedance among children and adolescents from Bogotá (Colombia) and in referenced studies based on age and gender

Age (years old)	Colombia FUPRECOL ^a n= 5850	China ^{25a} n= 14646	China ^{25a} n= 2382	Turkey ^{30b} n= 4076	Germany ^{21b} n= 23236	Greece ^{22b} n= 607	Spain ^{33b} n= 2160	USA ³⁴ Caucasian ^b n= 542	USA ³⁴ African American ^b n= 122	United Kingdom ^{35b} n= 1985
Boys										
De 9 a 9.9	18.2	17.9	17.6	19.4	18.7	18.8	-	21.0	15.4	17.5
De 10 a 10.9	17.5	17.6	19.2	19.2	19.7	22.9	-	21.1	16.7	17.8
De 11 a 11.9	16.5	17.5	18.9	18.7	19.4	-	-	20.6	16.8	17.7
De 12 a 12.9	15.5	17.4	17.6	18.0	17.9	21.1	-	19.5	16.0	17.4
De 13 a 13.9	13.4	17.5	16.8	17.0	17.7	-	17.3	18.2	14.5	16.8
De 14 a 14.9	12.8	17.6	15.9	15.9	17.6	-	17.3	16.8	12.7	16.2
De 15 a 15.9	13.2	17.8	16.1	15.3	17.8	-	16.1	15.6	-	15.8
De 16 a 16.9	13.1	18.0	18.3	15.2	-	-	16.2	14.7	-	15.5
De 17 a 17.9	12.7	18.2	-	15.6	-	-	18.1	14.3	-	15.4
Girls										
De 9 a 9.9	21.4	16.0	15.7	22.2	21.2	21.4	-	23.6	23.0	22.1
De 10 a 10.9	21.9	17.1	16.7	22.7	22.8	22.2	-	23.2	23.0	22.8
De 11 a 11.9	22.0	18.0	17.9	23.3	20.6	-	-	23.1	23.1	23.3
De 12 a 12.9	22.6	18.2	19.3	23.9	17.7	24.5	-	23.3	23.3	23.5
De 13 a 13.9	24.5	20.5	20.9	24.5	24.6	-	24.8	23.8	23.8	23.8
De 14 a 14.9	25.8	22.0	22.6	24.8	25.1	-	23.8	24.4	24.6	24.0
De 15 a 15.9	26.6	23.1	24.5	25.8	27.0	-	24.1	25.1	26.0	24.1
De 16 a 16.9	24.6	24.0	26.5	26.5	-	-	25.1	25.8	-	24.3
De 17 a 17.9	22.9	25.0	-	24.2	-	-	25.3	26.5	-	24.4

a: bipolar technique; b: tetrapolar technique.

Evolución del índice de masa corporal en niñas con pubertad precoz en tratamiento

Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment

Dra. Jessie N. Zurita Cruz^b, Dra. Irene Díaz Rodríguez^a, Dra. Elisa Nishimura Meguro^a,
Dr. Miguel Á. Villasis Kever^b, Dra. Aleida De Jesús Rivera Hernández^a y Dra. Eulalia Garrido Magaña^a

RESUMEN

Introducción: Las modificaciones del índice de masa corporal (IMC) en niñas con pubertad precoz central idiopática (PPCI) bajo tratamiento han sido controversiales en otras poblaciones. **Objetivo:** Evaluar la modificación de puntaje z de IMC y la presencia de sobrepeso y obesidad en niñas mexicanas con PPCI durante su primer año de tratamiento.

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo de niñas con PPCI, tratadas con leuprolide, con medición semestral de la somatometría por un año. Se utilizó análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) para las diferencias del puntaje z de IMC y análisis multivariado para la relación con los diferentes factores.

Resultados: En 121 niñas, el puntaje z de IMC se incrementó de 0,87 a 1,32, y la presencia de obesidad y sobrepeso aumentó de 40,5% a 70,3%, con diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones: La modificación de puntaje z de IMC y la frecuencia de sobrepeso u obesidad en niñas mexicanas con PPCI aumentaron significativamente.

Palabras clave: pubertad precoz central, índice de masa corporal, obesidad, leuprolide.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.143>

INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz central (PPC) se define como el desarrollo de las características sexuales secundarias antes de los 9 años de edad en los varones y de los 8 años en las niñas, por activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gónada.¹

El tratamiento de primera elección de la PPC es con análogos de acción prolongada de la hormona liberadora de gonadotropinas (análogo de *gonadotropin-releasing hormone*; aGnRH, por sus siglas en inglés), con el cual se logra la supresión puberal en los primeros 3 meses de tratamiento en la mayoría de los casos.^{2,3} Los efectos adversos son poco frecuentes; entre ellos, se ha reportado el incremento desproporcionado del índice de masa corporal (IMC)⁴⁻⁸ a expensas del tejido graso, con el consecuente riesgo cardiovascular. El mecanismo por el cual estas pacientes tienen mayor predisposición al sobrepeso u obesidad es incierto y los hallazgos en las diferentes series son inconsistentes.^{9,10}

En México, el sobrepeso en escolares y adolescentes es un problema de salud pública y refleja los hábitos de alimentación y actividad física en una población con mayor riesgo genético.

El objetivo de este estudio es evaluar la modificación de puntaje z de índice de masa corporal (Δ szIMC) y la presencia de sobrepeso y obesidad en niñas mexicanas con pubertad precoz central idiopática (PPCI) durante su primer año de tratamiento.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una cohorte retrospectiva de niñas mexicanas con diagnóstico de PPCI, bajo tratamiento ininterrumpido con leuprolide en dosis mensuales de 3,75 mg durante 12 meses. Se excluyeron pacientes con alguna enfermedad asociada o medicamentos que potencialmente influyeran en la ganancia ponderal o el incremento del apetito (síndromes genéticos, uso de esteroides, fluoxetina, sensibilizadores a insulina, hiporexigénicos o inhibidores de absorción intestinal grasa).

Del expediente clínico, se tomaron los datos clínicos, como edad, peso, talla, estadio puberal, edad ósea y determinaciones séricas de la hormona luteinizante (*luteinizing hormone*; LH,

a. Departamento de Endocrinología Pediátrica.
b. Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México.

Correspondencia:
Dra. Jessie N. Zurita Cruz: zuritajn@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-9-2015
Aceptado: 11-11-2015

por sus siglas en inglés), foliculoestimulante (*follicle stimulating hormone*; FSH, por sus siglas en inglés) y estradiol, al momento del diagnóstico, 6 y 12 meses después. Se consideró sobrepeso un IMC con percentil (PC) de 85 a 94 y obesidad, un PC igual a 95 o mayor.

El protocolo fue aprobado por parte del Comité Local de Investigación y Ética en Salud del Hospital correspondiente.

Mediante ANOVA de una vía, se evaluó la diferencia de puntaje z de índice de masa corporal (szIMC) al momento del diagnóstico, 6 y 12 meses después. Se calculó la Δ szIMC al restar el szIMC a los 12 meses y al diagnosticar la PPCI. Estos datos se analizaron con el estado nutricional basal, la presencia de uno o ambos padres con obesidad y el grado de supresión bioquímica de la PPCI (SPSS versión 17.0).

Tabla 1. Características generales de las 121 pacientes con pubertad precoz central idiopática al momento del diagnóstico

Característica		Promedio (DE)
Edad (años)		6,8 (1,29)
Peso (kg)		32,5 (10,5)
Talla (cm)		129,5 (12,77)
szIMC		0,86 (1,06)
Edad ósea (años)		10,3 (2,2)
Estadio puberal % (Tanner*)	2	86,8
	3	13,2
Obesidad en los padres*	Ninguno	6,61
	Uno	82,64
	Ambos	10,74
Perfil bioquímico al momento del diagnóstico	LH (UI/L)	4,2 (5,4)
	FSH (UI/L)	6,5 (8,5)
	Estradiol (pg/ml)	38,6 (3,2)

DE: desvío estándar; LH: hormona luteinizante;

FSH: hormona foliculoestimulante;

szIMC: puntaje z de índice de masa corporal.

RESULTADOS

De un total de 147 pacientes atendidas por PPCI en el período de 2005 a 2012, se excluyeron 17 pacientes por tener diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita, 6 por tumor del sistema nervioso central (4 astrocitomas y 2 hamartomas) y otras 3 pacientes porque no habían recibido el tratamiento de manera continua durante los 12 meses. Se incluyeron 121 pacientes, con edad promedio al momento del diagnóstico de $6,8 \pm 1,2$ años. El 86,7% (n= 105) se encontraba en estadio de Tanner 2 y el 13,2% (n= 16), en estadio 3. En el 95% de los casos, la pubertad se mantuvo suprimida clínica y bioquímicamente (Tabla 1).

Además, en cuanto al estado de nutrición en el momento del diagnóstico, el promedio del szIMC fue de $0,86 \pm 1,06$, y se identificaron 60 pacientes (49,5%) con estado de nutrición normal, 35 (29%) con sobrepeso y 26 (21,5%) con obesidad. Al agrupar estos últimos, en total, se identificaron 61 pacientes (50,4%) con sobrepeso u obesidad. La Δ szIMC fue de $0,46 \pm 0,66$ kg/m² (p= 0,001), lo que se reflejó en un incremento en los porcentajes de sobrepeso y obesidad a 33% y 37%, respectivamente (Tabla 2, Figura 1).

El incremento significativo en el szIMC se observó, principalmente, en el grupo con peso normal o sobrepeso. La proporción de niñas que modificaron su condición nutricional a sobrepeso y obesidad a los 12 meses de tratamiento fue de 46,6% en el grupo con szIMC inicial < PC 85 y, en el grupo con sobrepeso, el 25% evolucionó a obesidad (Figura 2).

Hubo 6 casos en los cuales no se logró la supresión bioquímica adecuada de la pubertad, principalmente, por irregularidad en la administración del aGnRH. En este subgrupo, el incremento en el szIMC fue de magnitud similar al grupo bien suprimido (Δ szIMC: $0,74 \pm 0,65$), aunque no se pudo demostrar significancia estadística con la condición basal, probablemente

Tabla 2. Estado nutricional durante el seguimiento de 121 pacientes con pubertad precoz central idiopática

		Promedio (DE)		
		Basal	6 meses	12 meses
szIMC*		0,86 (1,06)	1,1 (0,97)	1,3 (0,88)
Estado de nutrición**	Normal	49,5	37	29,7
	Sobrepeso	29	33	33,1
	Obesidad	21,5	30	37,2

* ANOVA szIMC: basal vs. 6 meses, p= 0,096; 6 vs. 12 meses, p= 0,395; basal vs. 12 meses, p= 0,001.

** Porcentaje.

DE: desvío estándar; szIMC: puntaje z de índice de masa corporal.

por el número de casos. El análisis multivariado no demostró diferencia en la Δ szIMC de acuerdo con las concentraciones de LH o el antecedente de uno o ambos padres con obesidad.

DISCUSIÓN

Los problemas cardiovasculares y otras enfermedades asociadas a la obesidad son la principal causa de morbilidad en muchos países, entre los que se incluye México. En la edad pediátrica, el aumento en la proporción de grasa corporal se ha relacionado con la maduración biológica temprana e, incluso, la presencia de pubertad precoz.

Lo anterior podría reflejar la historia natural de estas niñas, ya que los factores que condicionan el sobrepeso u obesidad en estas pacientes continúan presentes (carga genética, sobrealimentación, sedentarismo). Además, la supresión puberal podría contribuir al desequilibrio ingesta-gasto calórico, al disminuir, teóricamente, el gasto atribuible al crecimiento longitudinal y desarrollo de caracteres sexuales secundarios.¹⁰

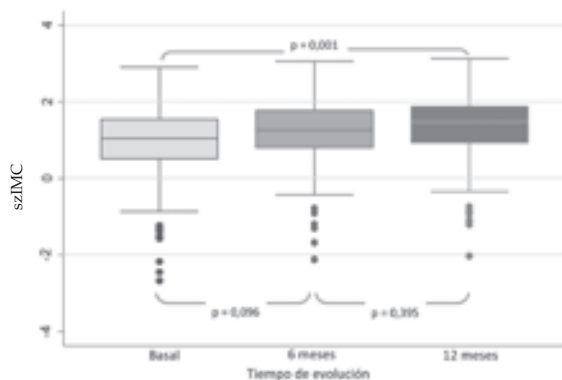
En este estudio retrospectivo, en el cual no se controló específicamente la actividad física o la alimentación, observamos que la mayoría de las niñas con sobrepeso u obesidad continuaron en esta condición y que el 40% de las niñas previamente eutróficas desarrollaron sobrepeso u obesidad. Los datos anteriores se resumen en 70% de sobrepeso u obesidad a los 12 meses de tratamiento vs. 50,4% al iniciar el tratamiento. La magnitud del incremento del szIMC (de 0,86 a 1,3; Δ szIMC: $0,46 \pm 0,66$) es mayor que la reportada

por Boot⁴ (de 0,96 a 1,38; Δ szIMC: 0,42) en 34 niñas caucásicas después de 2 años de tratamiento y por Aguiar⁷ en 176 niñas brasileñas tratadas con goserelina, aunque la proporción de casos con sobrepeso u obesidad es mayor que el 30% (vs. el 19% al momento del diagnóstico) reportado en 96 niñas caucásicas por Palmert y col.⁵

Además, en una cohorte de 115 niñas israelitas⁸ tratadas con leuprolide durante 2-3 años, también se reporta una alta frecuencia de sobrepeso u obesidad, pero no se evidenciaron cambios en el szIMC. Incluso, hay un estudio de 101 niñas italianas en las que el szIMC disminuyó significativamente bajo tratamiento.⁹ En ninguno de los estudios referidos, se señala específicamente si se realizó alguna intervención preventiva. Este incremento del szIMC puede deberse a las características particulares de este grupo étnico, como una mayor predisposición genética a las alteraciones cardiometabólicas y factores medioambientales.

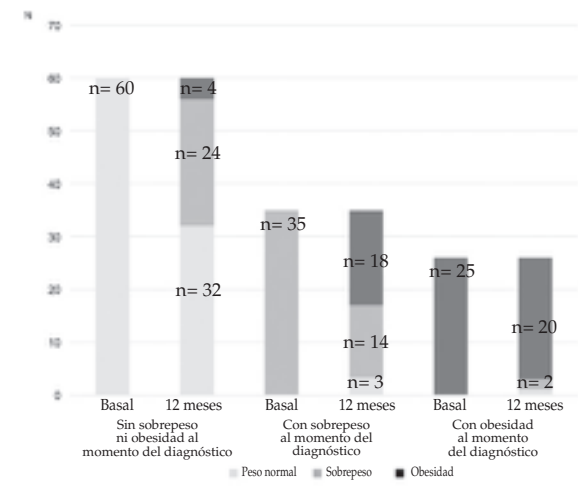
Se comparó la frecuencia de sobrepeso y obesidad de los casos estudiados tanto por grupo de edad cronológica ($6,8 \pm 1,29$ años) como edad biológica ($10,6 \pm 1,8$ años) con la frecuencia reportada de este problema en niñas mexicanas en la Encuesta Nacional de Salud 2012.¹¹ Es evidente que, al igual que en otras poblaciones, la frecuencia de sobrepeso y obesidad en niñas con pubertad precoz central idiopática es mayor que la reportada para la población general tanto para edad cronológica como biológica (40,5% vs. 24,7% y 38,2% vs. 40,5%, respectivamente). El incremento del szIMC fue, incluso, mayor que

FIGURA 1. Evolución del puntaje z de índice de masa corporal en niñas con pubertad precoz central idiopática



ANOVA de una vía, con análisis post hoc de Bonferroni.
szIMC: puntaje z del índice de masa corporal

FIGURA 2. Modificaciones del estado nutricional durante 12 meses de seguimiento. N= 121



el reportado por el rebote de adiposidad normal entre los 5 y los 7 años de edad cronológica,¹² que se caracteriza por un incremento aproximado del 16% de grasa total o 0,2 puntos en el szIMC.

El incremento desproporcionado de sobrepeso y obesidad, principalmente en las niñas con IMC normal al momento del diagnóstico, sugiere que, además de la herencia, sedentarismo y sobrealimentación, algún otro mecanismo podría contribuir a una mayor evolución hacia el sobrepeso u obesidad, por lo menos, en la población estudiada.

Dada la característica retrospectiva del estudio, no contamos con datos sobre otros factores de riesgo cardiovascular (lípidos, hiperinsulinemia, adipocitocinas), que se han reportado aumentados en niñas con pubertad precoz central bajo tratamiento que modifican su estado nutricional.^{13,14}

En conclusión, el grupo de niñas mexicanas con PPCI a un año del diagnóstico presentó una mayor frecuencia de sobrepeso u obesidad que lo reportado en otras poblaciones. La tasa de progresión a obesidad también fue mayor, sobretodo en el grupo con peso normal al momento del diagnóstico, lo que sugiere que factores atribuibles a la supresión puberal pueden participar en el incremento ponderal. En niñas con pubertad precoz en poblaciones de alto riesgo de obesidad, como la nuestra, es importante implementar medidas de prevención, específicamente en la identificación y manejo de factores de riesgo, como parte del manejo integral de este padecimiento. ■

REFERENCIAS

1. Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2012;77(3):137-45.
2. Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr* 2011;159(6):982-7.
3. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1862-7.
4. Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, Krenning EP, et al. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious puberty and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):370-3.
5. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, et al. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4480-8.
6. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, et al. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):190-5.
7. Aguiar AL, Couto-Silva AC, Vicente EJ, Freitas IC, et al. Weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH analogues. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(11):1327-34.
8. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3483-9.
9. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004;150(4):533-7.
10. Sørensen K, Mouritsen A, Mogensen SS, Aksglaede L, et al. Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):3736-44.
11. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública de México; 2012:149-52. [Consulta: 28 de septiembre de 2014]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>.
12. Williams S, Davie G, Lam F. Predicting BMI in young adults from childhood data using two approaches to modelling adiposity rebound. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(4):348-54.
13. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, Oostdijk W, et al. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res* 2001;50(4):479-86.
14. Glueck CJ, Morrison JA, Wang P. Insulin resistance, obesity, hypofibrinolysis, hyperandrogenism, and coronary heart disease risk factors in 25 pre-perimenarchal girls age < or =14 years, 13 with precocious puberty, 23 with a first-degree relative with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(10):973-83.

CORRECCIÓN

Los autores del artículo original: "Impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente en la incidencia de neumonía consolidante en menores de 5 años en el partido de Pilar, Buenos Aires: estudio de base poblacional", publicado en *Arch Argent Pediatr* 2015;113 (6):502-9 solicitan que se aclare que los centros participantes han sido exclusivamente hospitales públicos del área de Pilar, los hospitales Hospital Pediátrico Falcón y Hospital Juan Sanguinetti. Por error se incluyó el Hospital Universitario Austral y sus profesionales no participaron en la elaboración del estudio ni contribuyeron con pacientes.

Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment

Jessie N. Zurita Cruz, M.D.^b, Irene Díaz Rodríguez, M.D.^a, Elisa Nishimura Meguro, M.D.^a, Miguel Á. Villasis Kever, M.D.^b, Aleida De Jesús Rivera Hernández, M.D.^a and Eulalia Garrido Magaña, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction: Changes in body mass index (BMI) among girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP) under treatment have been controversial in other populations.

Objective: To assess changes in BMI Z score and the rate of overweight and obesity in Mexican girls with ICPP during their first year of treatment.

Methodology: A retrospective study was conducted among girls with ICPP under treatment with leuprolide, with a somatometry performed every six months, over a 1-year period. An analysis of variance (ANOVA) was done to establish differences in BMI Z score and a multivariate analysis was used to assess the relationship among the different factors.

Results: Among 121 girls, BMI Z score increased from 0.87 to 1.32, and the rate of overweight and obesity increased from 40.5% to 70.3%, a statistically significant difference.

Conclusions: Changes in BMI Z score and the rate of overweight and obesity among Mexican girls with ICPP increased significantly.

Key words: central precocious puberty, body mass index, obesity, leuprolide.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.143>

INTRODUCTION

Central precocious puberty (CPP) is defined as attainment of secondary sexual characteristics before the age of 9 years in boys and 8 years in girls mediated by the early activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.¹

- a. Department of Pediatric Endocrinology.
- b. Unit for Medical Research in Clinical Epidemiology. High-Specialty Medical Unit (Unidad Médica de Alta Especialidad, UMAE), Children Hospital of Centro Médico Nacional Siglo XXI. Mexican Social Security Institute (Instituto Mexicano del Seguro Social) Mexico.

E-mail address:

Jessie N. Zurita Cruz, M.D.: zuritajn@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-9-2015

Accepted: 11-11-2015

The first-line treatment for CPP consists in long-acting gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs that act by suppressing puberty during the first three months of treatment in most cases.^{2,3} Adverse events are uncommon and include a disproportionate increase in body mass index (BMI)⁴⁻⁸ at the expense of fat tissue, and the resulting cardiovascular risk. The mechanism by which these patients are prone to overweight or obesity is unknown, and findings from different series have been inconsistent.^{9,10}

In Mexico, overweight among schoolchildren and adolescents is a public health problem and reflects the eating and physical activity habits in a population with a greater genetic risk. The objective of this study was to assess change in BMI Z score (Δ BMI Zs) and the presence of overweight and obesity in Mexican girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP) during their first year of treatment.

PATIENTS, MATERIAL AND METHODS

A retrospective cohort including Mexican girls diagnosed with ICPP who were under continuous treatment with leuprolide at a dose of 3.75 mg once a month during 12 months was established. Patients with an associated disease or receiving drugs that may have potentially had some effect on weight gain or appetite increase (genetic syndromes, steroid use, fluoxetine, insulin sensitizers, anorexiant or inhibitors of intestinal lipid absorption) were excluded.

The following clinical data were collected from medical records: age, weight, height, pubertal stage, bone age, and serum levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol, at the time of diagnosis and at 6 and 12 months. Overweight was defined as a BMI in the 85th-94th percentile (P), and obesity, as a BMI in or above the 95th percentile.

The protocol was approved by the local ethics and health research committee of the corresponding hospital.

A one-way ANOVA was used to assess the difference in body mass index Z score (BMIZs)

at the time of diagnosis and at 6 and 12 months. Change (Δ BMIZs) was estimated by subtracting from the BMIZs at 12 months that at the time of diagnosis of ICPP. These data were analyzed together with baseline nutritional status, having one or both parents who were obese, and the extent of biochemical suppression of ICPP (SPSS, version 17.0).

RESULTS

Out of had some effect 147 patients with ICPP seen between 2005 and 2012, 17 were excluded due to a diagnosis of congenital adrenal hyperplasia, 6 due to a central nervous system tumor (4 astrocytoma tumors and 2 hamartomas),

and 3 because they had not received continuous treatment for 12 months. One hundred and twenty-one patients were included; their average age at the time of diagnosis was 6.8 ± 1.2 years old. Of them, 86.7% ($n=105$) were Tanner stage II, while 13.2% ($n=16$), Tanner stage III. Puberty remained clinically and biochemically suppressed in 95% of patients (Table 1).

In relation to patients' nutritional status at the time of diagnosis, the average BMIZs was 0.86 ± 1.06 , 60 patients (49.5%) had a normal nutritional status, 35 (29%) were overweight, and 26 (21.5%) were obese. By grouping the latter two, 61 patients (50.4%) were overweight or obese. Δ BMIZs was 0.46 ± 0.66 kg/m² ($p=0.001$), which resulted in an increase in overweight and obesity percentage to 33% and 37%, respectively (Table 2, Figure 1).

A significant increase in BMIZs was mainly observed in the group with normal weight or overweight. The proportion of girls whose nutritional status changed to overweight and obesity after 12 months of treatment was 46.6% in the group with an initial BMIZs $<P_{85}$, and 25% of patients in the overweight group changed to being obese (Figure 2).

Six patients did not achieve an adequate biochemical suppression of puberty, mainly due to an inconsistent administration of the GnRH analog. In this subgroup, increase in BMIZs was similar to that in the adequately suppressed group (Δ BMIZs: 0.74 ± 0.65), although it was not possible to demonstrate a statistical significance with the baseline status, probably due to the number of cases. A multivariate analysis did not show a difference in Δ BMIZs based on LH levels or a history of one or both parents with obesity.

TABLE 1. General characteristics of the 121 patients with idiopathic central precocious puberty at the time of diagnosis

Characteristic		Average (SD)
Age (years)		6.8 (1.29)
Weight (kg)		32.5 (10.5)
Height (cm)		129.5 (12.77)
BMIZs		0.86 (1.06)
Bone age (years)		10.3 (2.2)
Pubertal stage % (Tanner*)	2	86.8
	3	13.2
Parental obesity*	None	6.61
	One	82.64
	Both	10.74
Chemistry at the time of diagnosis	LH (IU/L)	4.2 (5.4)
	FSH (IU/L)	6.5 (8.5)
	Estradiol (pg/mL)	38.6 (3.2)

SD: standard deviation; LH: luteinizing hormone;

FSH: follicle-stimulating hormone;

BMIZs: body mass index Z score.

TABLE 2. Nutritional status during follow-up of the 121 patients with idiopathic central precocious puberty

		Average (SD)		
		Baseline	6 months	12 months
	BMIZs*	0.86 (1.06)	1.1 (0.97)	1.3 (0.88)
Nutritional status**	Normal	49.5	37	29.7
	Overweight	29	33	33.1
	Obesity	21.5	30	37.2

*ANOVA BMIZs: baseline versus at 6 months, $p=0.096$; at 6 months versus at 12 months, $p=0.395$; baseline versus at 12 months, $p=0.001$.

** Percentage.

SD: standard deviation; BMIZs: body mass index Z score.

DISCUSSION

Cardiovascular conditions and obesity-associated diseases are the main cause of morbidity and mortality in many countries, including Mexico. An increase in body fat proportion during childhood has been related to an early biological maturation, and even to the presence of precocious puberty.

This may reflect the natural history of these girls given that the factors that condition overweight or obesity in these patients remain present (genetic burden, overeating, sedentary lifestyle). In addition, the suppression of puberty may contribute to an imbalanced calorie intake-expenditure ratio because, in theory, it reduces the expenditure attributed to longitudinal growth and development of secondary sexual characteristics.¹⁰

In this retrospective study, in which a specific control of diet or physical activity were not included, it was observed that most overweight or obese girls continued to be overweight or obese, and that 40% of girls with a previous normal weight developed overweight or obesity. These data indicate a 70% rate of overweight or obesity at 12 months of treatment versus 50.4% at treatment initiation. The size of the increase in BMIZs (from 0.86 to 1.3, Δ BMIZs: 0.46 ± 0.66) is higher than that reported by Boot⁴ (from 0.96 to 1.38, Δ BMIZs: 0.42) in 34 Caucasian girls after two years of treatment and by Aguiar⁷ in 176 Brazilian girls treated with goserelin, although the proportion of cases with overweight or obesity is higher than the 30% (versus 19% at the time

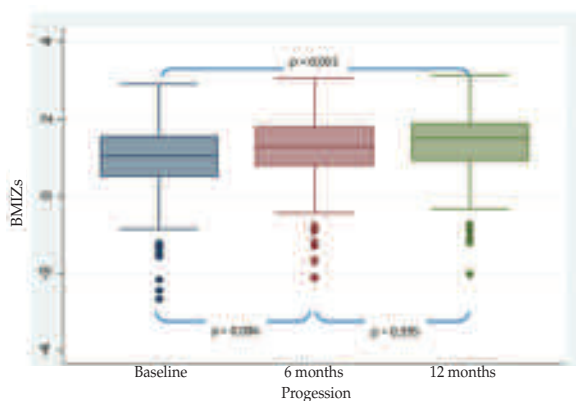
of diagnosis) reported by Palmert et al.⁵ in 96 Caucasians girls.

In addition, in a cohort of 115 Israelite girls⁸ treated with leuprolide during 2-3 years, a high frequency of overweight or obesity was also reported, but no changes in BMIZs were observed. Moreover, a study conducted among 101 Italian girls showed that the BMIZs was significantly reduced during treatment.⁹

None of the studies referenced here clearly stated whether any preventive intervention had been implemented. Such increase in BMIZs may be the result of the specific characteristics of this ethnic group, like the genetic predisposition to cardiometabolic alterations and environmental factors.

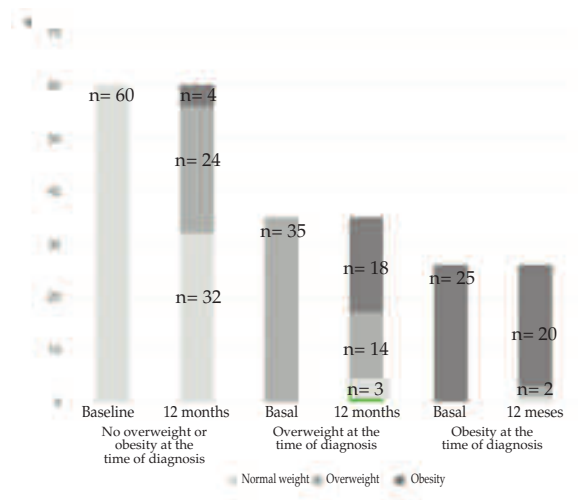
The frequency of overweight and obesity in the studied cases by chronological age (6.8 ± 1.29 years) and by biological age (10.6 ± 1.8 years) was compared to their frequency as reported in Mexican girls by the 2012 National Health Survey.¹¹ It is evident that, like in many other populations, the frequency of overweight and obesity among girls with idiopathic central precocious puberty is much higher than that reported for the general population, both by chronological and biological age (40.5% versus 24.7% and 38.2% versus 40.5%, respectively). The increase in BMIZs was even higher than that reported by the normal adiposity rebound that occurs between 5 and 7 years of chronological age,¹² which is characterized by an approximate increase of 16% of total body fat or 0.2 BMIZs points.

FIGURE 1. Progression of body mass index Z score in girls with idiopathic central precocious puberty



One-way ANOVA, with Bonferroni post hoc analysis. BMIZs: body mass index Z score.

FIGURE 2. Changes innutritional status over a 12-month follow-up. N = 121



Such disproportionate increase in overweight and obesity, especially among girls with a normal BMI at the time of diagnosis, suggests that, in addition to inheritance, a sedentary lifestyle and overeating, there may be some other mechanism that contributes to a greater change towards overweight or obesity, at least in the studied population.

Given the retrospective nature of this study, there are no data on other cardiovascular risk factors available (lipid profile, hyperinsulinemia, adipocytokines), which have been reported to increase in girls with central precocious puberty under treatment whose nutritional status changes.^{13,14}

In short, a year after treatment initiation, this group of Mexican girls with ICPP had a higher rate of overweight or obesity than what has been reported in other populations. The rate of progression to obesity was also higher, especially in the group with a normal weight at the time of diagnosis, and this suggests that factors that may be attributed to pubertal suppression may have a role in weight gain. It is important to implement, for girls with precocious puberty and a high risk of obesity, like our population, prevention measures especially targeted at identifying and managing risk factors, as part of the comprehensive management of this condition. ■

REFERENCES

1. Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2012;77(3):137-45.
2. Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr* 2011;159(6):982-7.
3. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1862-7.
4. Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, Krenning EP, et al. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious puberty and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):370-3.
5. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, et al. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4480-8.
6. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, et al. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):190-5.
7. Aguiar AL, Couto-Silva AC, Vicente EJ, Freitas IC, et al. Weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH analogues. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(11):1327-34.
8. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3483-9.
9. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004;150(4):533-7.
10. Sorensen K, Mouritsen A, Mogensen SS, Aksglaede L, et al. Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):3736-44.
11. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública de México; 2012:149-52. [Accessed on: September 28, 2014]. Available at: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012Resultados-Nacionales.pdf>.
12. Williams S, Davie G, Lam F. Predicting BMI in young adults from childhood data using two approaches to modelling adiposity rebound. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(4):348-54.
13. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, Oostdijk W, et al. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res* 2001;50(4):479-86.
14. Glueck CJ, Morrison JA, Wang P. Insulin resistance, obesity, hypofibrinolysis, hyperandrogenism, and coronary heart disease risk factors in 25 pre-perimenarchal girls age < or =14 years, 13 with precocious puberty, 23 with a first-degree relative with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(10):973-83.

Día Mundial del Riñón 2016. Prevención del legado de la nefropatía, con enfoque en la niñez

World Kidney Day 2016. Averting the legacy of kidney disease-focus on childhood

Julie R. Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh y Franz Schaefer en representación del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón*

RESUMEN

El Día Mundial del Riñón 2016 está dedicado a la nefropatía infantil y a los antecedentes de nefropatía adulta que puede comenzar durante la primera niñez. La insuficiencia renal crónica (IRC) pediátrica difiere de la patología en los adultos dado que el principal grupo diagnóstico entre los niños incluye las anomalías congénitas y los trastornos hereditarios, mientras que las glomerulopatías y la nefropatía en el contexto de la diabetes son relativamente infrecuentes. Asimismo, muchos niños con lesión renal aguda tendrán, en última instancia, secuelas que podrían derivar en hipertensión e IRC durante el resto de la infancia o la vida adulta. Los niños nacidos prematuros o pequeños para la edad gestacional tienen un riesgo relativamente mayor de desarrollar IRC más adelante. Es necesario supervisar atentamente a las personas nacidas por un parto de alto riesgo y con antecedentes durante la primera infancia para detectar a tiempo los signos tempranos de la nefropatía y así lograr la prevención o el tratamiento eficaces. Es posible tratar la IRC avanzada durante la niñez de forma satisfactoria. Según la evidencia, los niños tienen mejor pronóstico que los adultos si reciben tratamiento renal sustitutivo, incluida la diálisis y el trasplante, mientras que solamente una minoría podría necesitar esta última intervención. Dadas las disparidades en el acceso a la atención, se requieren esfuerzos para que los niños con nefropatía puedan recibir un tratamiento eficaz, independientemente de dónde vivan o de las circunstancias geográficas o económicas. Esperamos que el Día Mundial del Riñón brinde información al público en general, a los responsables de formular políticas y a los cuidadores acerca de las necesidades y posibilidades en torno a la nefropatía infantil.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.147>

“Porque en cada adulto mora el niño que fue, y en cada niño espera el adulto que será.”

- John Connolly,
The Book of Lost Things

Día Mundial del Riñón, International Society of Nephrology, en colaboración con la International Federation of Kidney Foundations. Bruselas, Bélgica

Correspondencia:
myriam@worldkidneyday.org

Recibido: 30-10-2015
Aceptado: 11-11-2015

INTRODUCCIÓN Y RESEÑA

El 10 de marzo de 2016 se celebrará el 11^{er} Día Mundial del Riñón en todo el mundo. Este acontecimiento anual, patrocinado conjuntamente por la Sociedad Internacional de Nefrología (*International Society of Nephrology*, ISN) y la Federación Internacional de Fundaciones del Riñón (*International Federation of Kidney Foundations*, IFKF), se ha convertido en un esfuerzo sumamente exitoso para informar al público en general y a los responsables de formular políticas acerca de la importancia y las ramificaciones de la nefropatía. En 2016, el Día Mundial del Riñón está dedicado a la nefropatía infantil y a los antecedentes de la nefropatía adulta, que puede comenzar durante la primera niñez.

Los niños que padecen lesión renal aguda ocasionada por una amplia gama de afecciones podrían presentar secuelas a largo plazo, que tal vez deriven en IRC muchos años después.¹⁻⁴ Además, la IRC infantil –en su mayoría de tipo congénito– y las complicaciones de muchas enfermedades no renales que afectan los riñones de manera secundaria, no solamente producen morbimortalidad considerable durante la niñez, sino que también llevan a afecciones médicas más allá de este período. De hecho, muchas muertes infantiles causadas por una larga lista de enfermedades transmisibles están inextricablemente relacionadas con

* Miembros del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón: Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, William G. Couser, Timur Erk, Julie R. Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Charlotte Osafo, Miguel C. Riella, Luca Segantini, Elena Zakharova

el compromiso renal. Por ejemplo, los niños que sucumben al cólera y a otras infecciones diarreicas suelen fallecer no a causa directa de la infección sino de la lesión renal aguda inducida por la hipovolemia y el *shock*. Asimismo, un abundante conjunto de datos indica que la hipertensión, la proteinuria y la IRC durante la adultez tienen antecedentes en la niñez, comenzando incluso tan temprano como en el período intrauterino o durante el perinatal (véase la Tabla 1 para conocer las definiciones relativas a la niñez). El Día Mundial del Riñón 2016 apunta a resaltar la sensibilización del público en general acerca de que la mayoría de los casos de nefropatías adultas en realidad tienen su origen durante la infancia. Comprender los diagnósticos de alto riesgo y los eventos que se producen durante la niñez permitiría, potencialmente, identificar a las personas con mayor riesgo de IRC durante su vida, e intervenir en forma anticipada.

Los datos epidemiológicos globales actuales sobre el espectro de la IRC y la lesión renal aguda en niños son limitados, aunque su alcance se está incrementando. La prevalencia de la IRC infantil es rara: se ha notificado con una variación de 15 a 74,7 cada millón de niños.³ La causa de dicha variación probablemente sea que los datos sobre la IRC están influenciados por factores regionales y culturales, además de la metodología empleada para generarlos. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó las nefropatías y las uropatías a la información sobre mortalidad registrada a nivel mundial, la cual debería

considerarse, con el tiempo, como una valiosa fuente de información; sin embargo, la OMS no publica dicha información por grupo etario.⁵ Las bases de datos, como la de los Ensayos y Estudios Colaborativos Renales Pediátricos de América del Norte (*North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies*, NAPRTCS),⁶ el Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos (*U.S. Renal Data System*, USRDS)⁷ y el Registro EDTA,⁸ incluyen datos sobre insuficiencia renal terminal (IRT) pediátrica, y algunos, sobre IRC. Proyectos como Italkid⁹ y estudios sobre insuficiencia renal crónica infantil (*Chronic Kidney Disease in Children*, CKiD),¹⁰ el estudio sobre la carga de morbilidad de 2013 (*Global Burden of Disease Study 2013*), además de los registros existentes en muchos países, ofrecen información importante; aunque igualmente, se requieren más datos.¹¹

La lesión renal aguda podría producir IRC, según estudios poblacionales en adultos.¹² La incidencia de lesión renal aguda entre los niños hospitalizados en la unidad de terapia intensiva varía ampliamente: entre el 8% y el 89%.¹ El desenlace depende de los recursos disponibles. Los resultados de proyectos como el estudio AWARE, estudio sobre lesión renal aguda llevado a cabo en niños en cinco países, aún están pendientes.¹³ Los estudios unicéntricos, además de los metanálisis, indican que tanto la lesión renal aguda como la IRC en niños representan una minoría entre los casos de IRC a nivel mundial.^{2,3} No obstante, es cada vez más evidente que la nefropatía adulta suele originarse en la infancia.

TABLA 1. Definiciones de las primeras etapas de la vida

Período perinatal	Desde las 22 semanas de gestación completas hasta los 7 días de vida
Período neonatal	Desde el nacimiento hasta los 28 días de vida
Lactancia	Desde el nacimiento hasta el año de vida
Infancia	Desde el año de vida hasta los 10 años
Adolescencia	Desde los 10 hasta los 19 años

Notas:

Los datos incluidos en esta tabla corresponden a las definiciones de la Organización Mundial de la Salud. El período perinatal se define a partir de las 22 semanas de gestación completas hasta los 7 días de vida; el período neonatal, hasta los 26 días de vida; la lactancia, hasta el año de vida; la infancia, desde el año hasta los 10 años; y la adolescencia, desde los 10 hasta los 19 años. Las definiciones de las etapas de los primeros años de vida varían en todo el mundo. En algunos lugares, definen como "jóvenes" a los que tienen 24 años o menos. En los Estados Unidos, la niñez en su totalidad se extiende hasta los 21 años.

TABLA 2. Etiología de la insuficiencia renal crónica en los niños

IRC		IRT	
Etiología	Porcentaje (intervalo)	Etiología	Porcentaje (intervalo)
ACRVU	48-59%	ACRVU	34-43%
GN	5-14%	GN	15-29%
NH	10-19%	NH	12-22%
SUH	2-6%	SUH	2-6%
Quística	5-9%	Quística	6-12%
Isquémica	2-4%	Isquémica	2%

Entre las causas raras se incluyen el síndrome nefrótico congénito, las enfermedades metabólicas y la cistinosis. Las causas diversas dependen de la clasificación de dichas entidades.

ACRVU: anomalías congénitas del riñón y las vías urinarias. GN: glomerulonefritis. NH: nefropatía hereditaria. SUH: síndrome urémico hemolítico.

* De Harambat y col. Los datos sobre IRC se obtuvieron de NAPRTCS, el Registro Italiano y el Registro Belga. Los datos sobre IRT se obtuvieron de ANZDATA, ESPN/ERA-EDTA, el Registro Renal del Reino Unido y el Registro Japonés.

Espectro de las nefropatías pediátricas

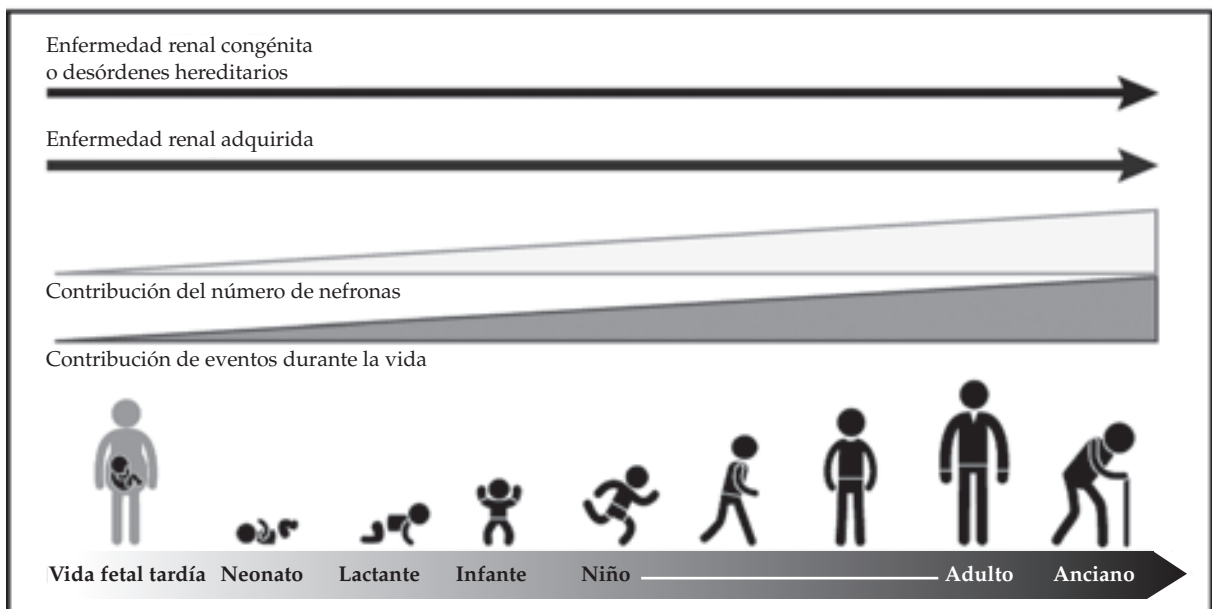
Las afecciones que producen IRC en los niños, predominantemente los trastornos congénitos y hereditarios, difieren sustancialmente de las de los adultos. Hasta la fecha, se hallaron mutaciones en más de 150 genes que alteran el desarrollo del riñón o las funciones glomerulares o tubulares específicas.¹⁴ La mayoría de estos trastornos genéticos se producen durante la infancia, y muchos avanzan a IRC. Las anomalías congénitas del riñón y las vías urinarias (ACRVU) representan la categoría más importante de IRC infantil (véase la Tabla 2), e incluyen hipoplasia/displasia renal y uropatía obstructiva. Entre los subgrupos de displasia renal, se destacan las nefropatías quísticas, que se originan en los defectos de los cilios primarios de las células del epitelio tubular. Muchas glomerulopatías pediátricas son causadas por defectos genéticos o adquiridos de los podocitos, un tipo de célula único que recubre los capilares glomerulares. Entre las causas menos frecuentes, aunque importantes, de la IRC infantil se encuentran los trastornos metabólicos hereditarios, como la hiperoxaluria y la cistinosis, y el síndrome urémico hemolítico atípico, una microangiopatía trombótica relacionada con anomalías genéticas del sistema del complemento o de las vías metabólicas o de la coagulación.

Según diversas clasificaciones, no está claro cómo categorizar a los niños que sufrieron una lesión renal aguda y aparentemente se recuperaron, o cómo y si se debe incluir a los niños que tuvieron dificultades perinatales, ya que probablemente la cantidad de nefronas en ese perrelativamente baja.

En los niños con IRT de inicio en la infancia, las glomerulopatías son levemente más frecuentes, mientras que las anomalías congénitas son menos comunes (Tabla 2) debido a la pérdida de nefronas habitualmente más rápida durante la enfermedad glomerular. Sin embargo, según la evidencia reciente, muchos pacientes con tipos más leves de ACRVU podrían avanzar a IRT durante la adultez, alcanzando su pico máximo durante la cuarta década de vida.¹⁵

Existen diferencias nacionales y regionales en los tipos y la evolución de la lesión renal aguda y la IRC durante la niñez y más allá de este período. La mortalidad causada por nefropatías es mayor en los países en vías de desarrollo, y es necesario abordar las disparidades nacionales y regionales en el acceso a la atención y los resultados. Además, el acceso a la atención es variable y depende de la región, el país y su infraestructura. Al centrarnos en la nefropatía infantil, sería posible lograr soluciones rentables, como por ejemplo el tratamiento temprano y

FIGURE 1. Los tipos y riesgos de nefropatía se modifican a lo largo del ciclo vital. La contribución de la cantidad de nefronas aumenta a lo largo de la vida, en colaboración con eventos que producen lesiones y problemas directos en la salud renal.



presintomático que podría prevenir una IRC más avanzada en el futuro. Las expectativas dependen de la disponibilidad de la atención y del abordaje. El tratamiento, incluso desde la lactancia, de los niños que tienen lesión renal aguda e IRC que requiere tratamiento renal sustitutivo puede ser eficaz para mitigar la carga de morbilidad renal durante la adultez. Para ello, se necesitan recursos que se centren en las medidas más expeditivas y rentables para brindar tratamiento renal sustitutivo agudo durante la infancia.

Nefropatía congénita y orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad, capacidad renal e implicancias

En las regiones donde se realizan ecografías prenatales de manera rutinaria, se identifican muchos niños con anomalías urológicas durante los controles prenatales, lo que permite la intervención temprana. Sin embargo, en gran parte del mundo, no es posible identificar a los niños con anomalías estructurales hasta mucho tiempo después, cuando aparecen los síntomas. Si bien en algunos países y regiones se realizan análisis sistemáticos para detectar proteinuria, hematuria e infecciones urinarias, no existe consenso en cuanto a su eficacia. Sin embargo, existe un acuerdo general acerca de que debe examinarse a los niños con ecografías prenatales indicativas de posibles anomalías del aparato genitourinario, aquellos con antecedentes familiares de nefropatía y los que presentan signos tales como retraso del crecimiento o antecedentes de infecciones urinarias, disfunción miccional u orina de aspecto anómalo. El diagnóstico inicial debería incluir un examen físico específico, un análisis de orina con tira reactiva formal y un perfil bioquímico básico, seguidos de un examen más específico, si estuviera indicado.

Según el diagnóstico, podría prescribirse un tratamiento definitivo. No obstante, la evidencia acerca de que el tratamiento logrará retrasar el avance de la IRC durante la niñez sigue siendo limitada. Podrían indicarse, según el diagnóstico, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina, antioxidantes y, posiblemente, modificaciones en la dieta. Sin embargo, dichas modificaciones deben permitir el desarrollo y crecimiento adecuados. Según la evidencia provista por el ensayo clínico ESCAPE, el estricto control de la presión arterial retrasa el avance de la IRC en los niños, independientemente del tipo de nefropatía subyacente.¹⁶

Algunos niños muy pequeños podrían requerir tratamiento renal sustitutivo desde la primera infancia. Los datos recientes agrupados de registros de todo el mundo indican que la sobrevida es adecuada, incluso cuando se requiere diálisis desde el período neonatal.^{2,17} El trasplante renal –el tratamiento renal sustitutivo preferente en los niños– suele ser adecuado a partir de los 12 meses de vida, con una excelente sobrevida del paciente y del aloinjerto, y crecimiento y desarrollo extraordinarios.

Según la evidencia acumulada, la IRC de inicio en la niñez produce morbilidad cardiovascular acelerada y una expectativa de vida más corta. Se prevé que los estudios prospectivos de gran envergadura en curso, como el Estudio 4C (*Cardiovascular Comorbidity in Children with CKD*), brinden información sobre las causas y consecuencias de la enfermedad cardiovascular en los niños con IRC.¹⁸

Además de los niños con nefropatía congénita, actualmente se sabe que los eventos perinatales podrían afectar la salud futura, aunque no se observe nefropatía durante los primeros años de vida.¹⁹ Los recién nacidos prematuros parecen tener un riesgo específico de nefropatía mucho tiempo después de nacer, según estudios de cohorte observacionales y presentaciones de casos. Cada vez más, los recién nacidos prematuros sobreviven, incluso aquellos nacidos mucho antes de que se completara la nefrogénesis.²⁰ Según los escasos datos disponibles, durante el proceso de atención en la unidad de cuidados intensivos neonatales, estos recién nacidos reciben muchos agentes nefrotóxicos, y los que fallecen antes de ser dados de alta de la sala de neonatología tienen una menor cantidad de glomérulos, que a su vez son de mayor tamaño.²¹ Asimismo, quienes sobreviven tienen signos de disfunción renal, que puede ser sutil.²² Lo que es más preocupante, según una gran cantidad de datos epidemiológicos, las personas que nacieron a término pero con un relativamente bajo peso al nacer podrían tener mayor riesgo de hipertensión, albuminuria e IRC posteriormente en la vida.²³ Cuando se realizan mediciones directas, puede observarse que estos adultos, tienen una menor cantidad de nefronas y, en consecuencia, una baja capacidad cardiorenal.

Este Día Mundial del Riñón nos enfocamos en los niños, y por ello quisiéramos destacar que es muy importante controlar la función renal y la presión arterial durante toda la vida de las personas que nacieron en forma prematura o pequeñas para la edad gestacional.

Al realizar un control estricto y al evitar los agentes nefrotóxicos, en especial en el crítico período perinatal, sería posible prevenir durante toda la vida la IRC en muchas personas.

Recursos y opciones terapéuticas para niños. Diferencias con el tratamiento para adultos

Existen disparidades en la disponibilidad de recursos destinados al tratamiento de la lesión renal aguda en niños y jóvenes; en consecuencia, muchos de ellos que viven en países en vías de desarrollo fallecen cuando sufren una lesión de este tipo. Para abordar este problema, la ISN inició el programa *Saving Young Lives Project*, que apunta a prevenir la lesión renal aguda mediante el tratamiento inmediato de las infecciones o la administración de un adecuado tratamiento médico con líquidos y electrolitos y el manejo oportuno de la lesión renal aguda cuando esta se produce. Este programa se está llevando a cabo en África Subsahariana y Asia Sudoriental, y en él participan cuatro fundaciones nefrológicas en forma equitativa (IPNA, ISN, ISPD y SKCF),* y se centra en establecer y mantener centros de atención para la lesión renal aguda, que incluyan la administración de diálisis peritoneal aguda. Esta iniciativa se vincula con el proyecto *0 by 25* de la ISN, que apela a que sus miembros garanticen que, hacia 2025, no se produzca ninguna muerte por una lesión renal aguda prevenible.

En vista de la preponderancia de los trastornos congénitos y hereditarios, históricamente los recursos terapéuticos disponibles para los niños con IRC se han limitado a unas pocas afecciones inmunitarias. Muy recientemente, el avance en el desarrollo de fármacos, junto con los adelantos en los conocimientos genéticos y las capacidades diagnósticas, comenzó a vencer el “nihilismo terapéutico” de larga data observado en las nefropatías pediátricas. El Síndrome Urémico Hemolítico atípico, que desde siempre fue considerado ominoso y con una alta probabilidad de avance a IRT y recurrencia postrasplante, se ha convertido en una afección tratable gracias a la aparición de un anticuerpo

monoclonal que bloquea específicamente la activación de la C5 convertasa.²⁴ Otro ejemplo, es el uso de los antagonistas del receptor de vasopresina para retrasar el crecimiento quístico y conservar la función renal en la poliquistosis renal.²⁵ Tras haber demostrado su eficacia en adultos con poliquistosis renal autosómica dominante, el tratamiento con vaptanos es prometedor también para la forma recesiva de esta enfermedad, que se presenta durante la niñez y, a menudo, avanza a IRT.

Sin embargo, los beneficios para los pacientes a partir de los avances en farmacología se ven amenazados, a nivel global, debido al altísimo costo de algunos de los nuevos agentes terapéuticos. La búsqueda de tratamientos innovadores y asequibles para enfermedades raras será una cuestión clave en el campo de la nefrología pediátrica en los años venideros.

La identificación de niños que probablemente podrían beneficiarse de abordajes terapéuticos novedosos se verá enormemente facilitada por el desarrollo de registros clínicos que informen acerca de la evolución natural de la enfermedad, incluidas las correlaciones genotipo-fenotipo. Además de las bases de datos de enfermedades específicas, también se necesitan registros de tratamientos específicos. Estos registros son especialmente pertinentes en las áreas donde es difícil llevar a cabo ensayos clínicos debido a la poca cantidad de pacientes y a la falta de interés industrial, y también para las terapias que requieren desarrollo global o mejoras. Por ejemplo, en la actualidad se observa un gradiente internacional importante en la penetración y realización de diálisis y trasplantes en el área pediátrica. Si bien las tasas de sobrevida de los pacientes pediátricos y la técnica son excelentes e incluso superiores a las de los adultos en muchos países industrializados, se estima que a casi la mitad de la población infantil mundial no se le ofrece ningún tipo de tratamiento renal sustitutivo. Permitir el acceso al tratamiento renal sustitutivo para todos los niños será un enorme desafío futuro. Para obtener información confiable acerca de los datos demográficos y los resultados del tratamiento renal sustitutivo pediátrico, la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (*International Pediatric Nephrology Association*, IPNA) está pronta a lanzar un registro poblacional global. Si resulta exitoso, el registro de tratamiento renal sustitutivo de la IPNA podría convertirse en un modelo a seguir para la recolección de datos globales.

* Los cuatro socios son, en orden alfabético: *International Pediatric Nephrology Association* (IPNA, Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica); *International Society of Nephrology* (ISN, Sociedad Internacional de Nefrología); *International Society for Peritoneal Dialysis* (ISPD, Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal) y *Sustainable Kidney Care Foundation* (SKCF, Fundación para la Atención Renal Sustentable).

Transición de la atención pediátrica a la atención adulta

La transición de la atención de adolescentes con nefropatía hacia el entorno adulto es fundamental para los pacientes y sus cuidadores. El incumplimiento del tratamiento es un sello distintivo demasiado frecuente en la transición de la atención pediátrica a la atención adulta de pacientes jóvenes con nefropatías crónicas.²⁶⁻²⁸

Por lo tanto, es necesario contar con medidas combinadas que incluyan procedimientos sistemáticamente definidos y respaldados por vías validadas y pautas creíbles para garantizar el éxito de los resultados.

El proceso de cambio de la "transición" de la atención pediátrica a la atención adulta, que debe darse gradualmente, debe distinguirse de la "transferencia", que suele ser una modificación abrupta y mecanicista en el entorno de la prestación de servicios médicos.

El concepto de transición debe introducirse con anticipación, varios meses o años antes del momento previsto, a medida que los niños transitan hacia la adolescencia y la adultez. La meta máxima es fomentar una relación sólida y un plan individualizado en el nuevo entorno que permita que el paciente se sienta lo suficientemente cómodo como para notificar el incumplimiento y otras fallas en la atención.

Un plan de transición debe reconocer que la maduración emocional de los niños con nefropatía podría variar extensamente. Es fundamental la evaluación de los cuidadores y de la estructura familiar, además de los factores culturales, sociales y financieros, al momento de la transición, incluida una revisión realista de la carga para los cuidadores.⁴ El momento y el formato adecuados de la transición pueden variar ampliamente entre los distintos pacientes y entornos; por lo tanto, es preferible que el proceso sea flexible, sin una fecha definida e incluso sin un formato delineado.

Cabe destacar que quizás sea necesario retrasar, detener o incluso revertir transitoriamente la transición durante las crisis, como las exacerbaciones o la progresión de la enfermedad, o si se producen desequilibrios familiares o sociales. En una reciente declaración de consenso conjunta de la ISN y la IPNA, se propusieron medidas coincidentes con los puntos aquí delineados, que apuntan a mejorar la transición de la atención de las nefropatías en la práctica clínica.^{29,30}

Llamamiento a generar más información y a la acción

Dadas las vulnerabilidades de los niños con nefropatía, incluido el impacto sobre el crecimiento y el desarrollo y su vida futura como adultos, y debido a la mayor proporción de niños en los países en vías de desarrollo que enfrentan limitaciones de recursos, la educación de todas las personas involucradas es esencial para realinear las comunicaciones y las acciones.^{31,32} Estos esfuerzos deberían fomentar el desarrollo de colaboraciones regionales e internacionales y el intercambio de ideas entre las fundaciones nefrológicas, las sociedades profesionales y otras organizaciones sin fines de lucro locales, y los estados y los gobiernos, para ayudar a empoderar a todas las partes interesadas a mejorar la salud, el bienestar y la calidad de vida de los niños con nefropatía y para garantizarles una vida adulta longeva.

No obstante, hasta hace poco tiempo, la declaración de consenso de la OMS acerca de enfermedades no transmisibles incluía las cardiopatías, el cáncer, la diabetes y las enfermedades respiratorias crónicas, pero no las nefropatías.^{33,34,9} Afortunadamente, y debido, en parte, a una campaña global liderada por la ISN, la Declaración política sobre enfermedades no transmisibles emitida en la Cumbre de las Naciones Unidas de 2011 incluyó las nefropatías en el punto 19.³⁵

Mejorar la educación y sensibilización acerca de las nefropatías en general, y las nefropatías infantiles en particular, coincide con los objetivos de la OMS para reducir la mortalidad por enfermedades no transmisibles, con iniciativas que apuntan a una población destinataria de 10 años de edad y que se centran en cambios en el estilo de vida (por ejemplo, reducción del uso de tabaco, control de la ingesta de sal y de energía alimentaria, y reducción del consumo de alcohol) y en intervenciones eficaces (por ejemplo, el control de la presión arterial, el colesterol y la glucemia). Se requieren esfuerzos intensificados para realinear y ampliar estas colaboraciones multidisciplinares, con un enfoque más eficaz en la detección temprana y el tratamiento de las nefropatías pediátricas. Si bien las cuestiones relacionadas con las nefropatías podrían verse eclipsadas por otras enfermedades no transmisibles con implicancias en la salud pública aparentemente más importantes, como la diabetes, el cáncer y las cardiopatías, nuestros esfuerzos también deberían mejorar la educación y la sensibilización acerca de las afecciones que se superponen, como conexiones cardiorrenales, la naturaleza global de la IRC y la IRT como

enfermedades no transmisibles importantes, y la función de la nefropatía como enfermedad multiplicadora y factor de confusión de otras enfermedades no transmisibles. Los informes oficiales, incluidos los artículos de consenso y las revisiones de proyectos por parte de expertos de primera categoría, podrían optimizar estas metas.³⁶ ■

REFERENCIAS

- Goldstein SL. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif* 2012;33(1-3):131-7.
- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3):363-73.
- Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):1999-2009.
- Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, Kaskel F, et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(5):1006-15.
- World Health Organization. Health statistics and information systems: Estimates for 2000-2012 [Internet]. [Acceso: 12 de noviembre de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS Annual Reports [Internet]. [Acceso: 12 de noviembre de 2015]. Disponible en: <https://web.emmes.com/study/ped/annrept/annrept.html>.
- Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2015;66(1 Suppl 1):Svii, S1-305.
- ESPN/ERA-EDTA Registry. European Registry for Children on Renal Replacement Therapy [Internet]. [Acceso: 12 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.espn-reg.org/index.jsp>.
- Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 1):e382-7.
- Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, et al. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 2012;60(6):1002-11.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(9995):743-800.
- Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012;81(5):442-8.
- Basu RK, Kaddourah A, Terrell T, Mottes T, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2015;16:24.
- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382(9887):158-69.
- Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(1):67-74.
- ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361(17):1639-50.
- van Stralen KJ, Borzych-Du alka D, Hataya H, Kennedy SE, et al. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int* 2014;86(1):168-74.
- Querfeld U, Anarat A, Bayazit AK, Bakkaloglu AS, et al. The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(9):1642-8.
- Hoy WE, Ingelfinger JR, Hallan S, Hughson MD, et al. The early development of the kidney and implications for future health. *J Dev Orig Health Dis* 2010;1(4):216-33.
- Flynn JT, Ng DK, Chan GJ, Samuels J, et al. The effect of abnormal birth history on ambulatory blood pressure and disease progression in children with chronic kidney disease. *J Pediatr* 2014;165(1):154-62.
- Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, et al. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7(1):17-25.
- Abitbol CL, Bauer CR, Montané B, Chandar J, et al. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003;18(9):887-93.
- Hodgin JB, Rasoulopour M, Markowitz GS, D'Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):71-6.
- Verhave JC, Wetzels JF, van de Kar NC. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29 Suppl 4:iv131-41.
- Torres VE. Vasopressin receptor antagonists, heart failure, and polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2015;66:195-210.
- Jarzembowski T, John E, Panaro F, Heiliczler J, et al. Impact of non-compliance on outcome after pediatric kidney transplantation: an analysis in racial subgroups. *Pediatr Transplant* 2004;8(4):367-71.
- Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 2000;14(6):469-72.
- Ajoulat I, Deccache A, Charles AS, Janssen M, et al. Non-adherence in adolescent transplant recipients: the role of uncertainty in health care providers. *Pediatr Transplant* 2011;15(2):148-56.
- Watson AR, Harden PN, Ferris ME, Kerr PG, et al. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int* 2011;80(7):704-7.
- Watson AR, Harden P, Ferris M, Kerr PG, et al. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol* 2011;26(10):1753-7.
- Gallieni M, Aiello A, Tucci B, Sala V, et al. The burden of hypertension and kidney disease in Northeast India: the Institute for Indian Mother and Child noncommunicable diseases project. *Scientific World Journal* 2014;2014:320869.
- White A, Wong W, Sureshkumar P, Singh G. The burden of kidney disease in indigenous children of Australia and New Zealand, epidemiology, antecedent factors and progression to chronic kidney disease. *J Paediatr Child Health* 2010;46(9):504-9.
- Zarocostas J. Need to increase focus on non-communicable diseases in global health, says WHO. *BMJ* 2010;341:c7065.
- Gulland A. WHO agrees to set up body to act on non-communicable diseases. *BMJ* 2013;346:f3483.
- Feehally J. Chronic kidney disease: Health burden of kidney disease recognized by UN. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(1):12-3.
- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80(12):1258-70.

World Kidney Day 2016. Averting the legacy of kidney disease-focus on childhood

Julie R Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh and Franz Schaefer on behalf of the World Kidney Day Steering Committee*

ABSTRACT

World Kidney Day 2016 focuses on kidney disease in childhood and the antecedents of adult kidney disease that can begin in earliest childhood. Chronic kidney disease (CKD) in childhood differs from that in adults, as the largest diagnostic group among children includes congenital anomalies and inherited disorders, with glomerulopathies and kidney disease in the setting of diabetes being relatively uncommon. In addition, many children with acute kidney injury will ultimately develop sequelae that may lead to hypertension and CKD in later childhood or in adult life. Children born early or who are small-for-date newborns have relatively increased risk for the development of CKD later in life. Persons with a high-risk birth and early childhood history should be watched closely in order to help detect early signs of kidney disease in time to provide effective prevention or treatment. Successful therapy is feasible for advanced CKD in childhood; there is evidence that children fare better than adults, if they receive kidney replacement therapy including dialysis and transplantation, while only a minority of children may require this ultimate intervention. Because there are disparities in access to care, effort is needed so that those children with kidney disease, wherever they live, may be treated effectively, irrespective of their geographic or economic circumstances. Our hope is that World Kidney Day will inform the general public, policy makers and caregivers about the needs and possibilities surrounding kidney disease in childhood.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.147>

"For in every adult there dwells the child that was, and in every child there lies the adult that will be".

John Connolly,
The Book of Lost Things

World Kidney Day,
International Society
of Nephrology,
in collaboration
with International
Federation of Kidney
Foundation.

E-mail Address:
myriam@
worldkidneyday.org

Received: 10-30-2015
Accepted: 11-11-2015

INTRODUCTION AND OVERVIEW

The 11th World Kidney Day will be celebrated on March 10, 2016, around the globe. This annual event, sponsored jointly by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Federation of Kidney Foundations (IFKF), has become a highly successful effort to inform the general public and policymakers about the importance and ramifications of kidney disease. In 2016, World Kidney Day will be dedicated to kidney disease in childhood and the antecedents of adult kidney disease, which can begin in earliest childhood.

Children who endure acute kidney injury (AKI) from a wide variety of conditions may have long-term sequelae that can lead to chronic kidney disease (CKD) many years later.¹⁻⁴ Further, CKD in childhood, much of it congenital, and complications from the many non-renal diseases that can affect the kidneys secondarily, not only lead to substantial morbidity and mortality during childhood but also result in medical issues beyond childhood. Indeed, childhood deaths from a long list of communicable diseases are inextricably linked to kidney involvement. For example, children who succumb to cholera and other diarrheal infections often die, not from the infection, but because of

* Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, William G. Couser, Timur Erk, Julie R Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Charlotte Osafo, Miguel C. Riella, Luca Segantini and Elena Zakharova

AKI induced by volume depletion and shock. In addition, a substantial body of data indicates that hypertension, proteinuria and CKD in adulthood have childhood antecedents—from as early as in utero and perinatal life (see *Table 1* for definitions of childhood). World Kidney Day 2016 aims to heighten general awareness that much adult renal disease is actually initiated in childhood. Understanding high risk diagnoses and events that occur in childhood have the potential to identify and intervene preemptively in those people at higher risk for CKD during their lifetimes.

Worldwide epidemiologic data on the spectrum of both CKD and AKI in children are currently limited, though increasing in scope. The prevalence of CKD in childhood is rare—and has been variously reported at 15-74.7 per million children.³ Such variation is likely because data on CKD are influenced by regional and cultural factors, as well as by the methodology used to generate them. The World Health Organization (WHO) has recently added kidney and urologic disease to mortality information tracked worldwide, and should be a valuable source of such data over time—yet WHO does not post the information by age group.⁵ Databases such as the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS)⁶ the U.S. Renal Data System (USRDS)⁷ and the EDTA registry⁸ include data on pediatric ESRD, and some on CKD. Projects such as the Ital Kid⁹ and Chronic Kidney Disease in Children (CKiD)¹⁰ studies, the Global Burden of Disease Study 2013, as well

as registries that now exist in many countries provide important information, and more is required.¹¹

AKI may lead to CKD, according to selected adult population studies.¹² The incidence of AKI among children admitted to an intensive care unit varies widely—from 8% to 89%.¹ The outcome depends on the available resources. The results from projects such as the AWARE study, a five-nation study of AKI in children are awaited.¹³ Single center studies, as well as meta-analyses indicate that both AKI and CKD in children account for a minority of CKD worldwide.^{2,3} However, it is increasingly evident that kidney disease in adulthood often springs from a childhood legacy.

Spectrum of Pediatric Kidney Diseases

The conditions that account for CKD in childhood, with a predominance of congenital and hereditary disorders, differ substantially from those in adults. To date, mutations in more than 150 genes have been found to alter kidney development or specific glomerular or tubular functions.¹⁴ Most of these genetic disorders present during childhood, and many lead to progressive CKD. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) account for the largest category of CKD in children (see *Table 2*) and include renal hypoplasia/dysplasia and obstructive uropathy. Important subgroups among the renal dysplasias are the cystic kidney diseases, which originate from genetic defects of

TABLE 1. Definitions of Stages of Early Life

Perinatal period	22 completed weeks of gestation to Day 7 of postnatal life
Neonatal period	Birth to Day 28 of postnatal life
Infancy	Birth to 1 year of age
Childhood	1 year of age to 10 years of age
Adolescence	10 years of age to 19 years of age

Notes:

The data in this table are as defined by the World Health Organization. The perinatal period is defined as 22 completed weeks of gestation to Day 7 of life; the neonatal period, as up to 28 days of life; infancy as up to one year of age; childhood as year 1 to 10; and adolescence from 10 years to age 19.

There is variation worldwide in how these stages of early life are defined. Some would define “young people” as those age 24 or less. In the United States, childhood is as a whole defined as going to age 21.

TABLE 2. Etiology of Chronic Kidney Disease in Children

CKD		ESRD	
Etiology	Percentage (Range)	Etiology	Percentage (Range)
CAKUT	48-59%	CAKUT	34-43%
GN	5-14%	GN	15-29%
HN	10-19%	HN	12-22%
HUS	2-6%	HUS	2-6%
Cystic	5-9%	Cystic	6-12%
Ischemic	2-4%	Ischemic	2%

Rare causes include congenital NS, metabolic diseases, cystinosis/

Miscellaneous causes depend on how such entities are classified CAKUT: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract; GN: Glomerulonephritis; HN: Hereditary nephropathy; HUS: Hemolytic uremic syndrome

*from Harambat et al. CKD data are from NAPRTCS, the Italian Registry and the Belgian Registry. ESRD data are from ANZDATA, ESPN/ERA-EDTA, UK Renal Registry and the Japanese Registry.

the tubuloepithelial cells' primary cilia. Many pediatric glomerulopathies are caused by genetic or acquired defects of the podocytes, the unique cell type lining the glomerular capillaries. Less common but important causes of childhood CKD are inherited metabolic disorders such as hyperoxaluria and cystinosis, and atypical hemolytic uremic syndrome, a thrombotic microangiopathy related to genetic abnormalities of complement, coagulation or metabolic pathways.

In various classifications it is not clear how to categorize children who have suffered AKI and apparently recovered, or how and whether to include those children who have had perinatal challenges, likely resulting in a relatively low nephron number.

Among children with childhood-onset end-stage renal disease (ESRD) glomerulopathies are slightly more and congenital anomalies less common (Table 2), due to the typically more rapid nephron loss in glomerular disease. However, recent evidence suggests that many patients with milder forms of CAKUT may progress to ESRD during adulthood, peaking in the fourth decade of life.¹⁵

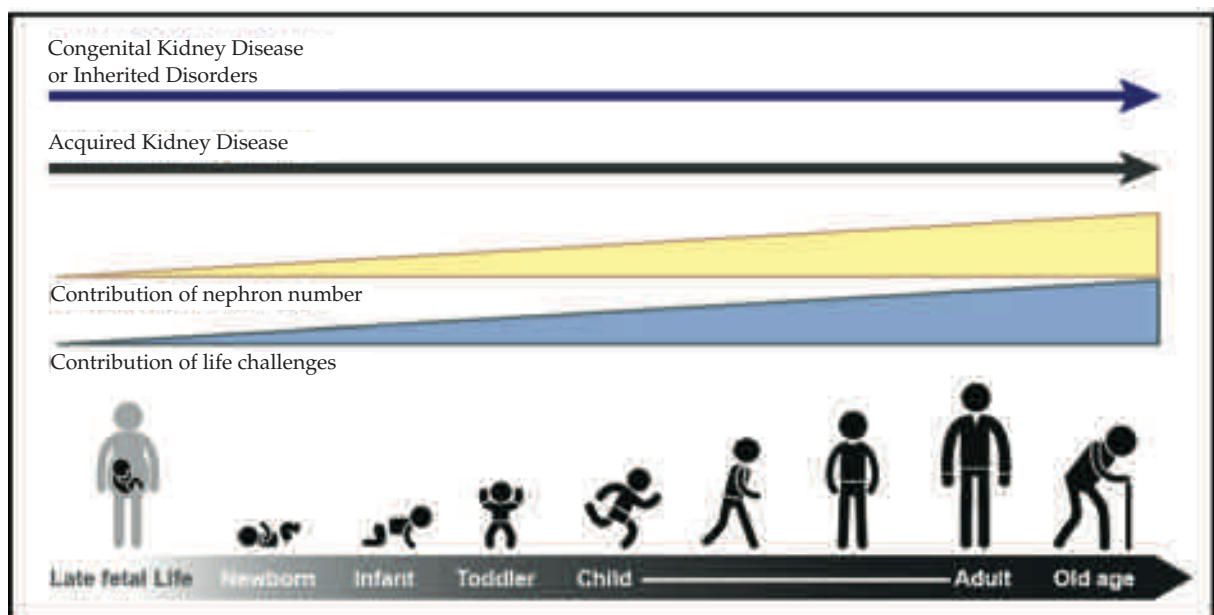
There are national and regional differences in the types and course of both AKI and CKD during childhood and beyond. Death from

kidney disease is higher in developing nations, and national and regional disparities in care and outcome must be addressed. Further, access to care is variable, depending on the region, the country and its infrastructure. By focusing on kidney disease in childhood, cost-effective solutions may be reached, as treating disease early and preemptively may prevent later, more advanced CKD. Expectations depend on the availability of care and management. Treating children, even from infancy, who have AKI and CKD that requires renal replacement therapy can be effective in mitigating the burden of kidney disease in adulthood. Doing so requires resources that focus on the most expeditious and cost-effective ways to deliver acute RRT in childhood.

Congenital Kidney Disease and Developmental Origins of Health and Disease, Renal Endowment and Implications

In regions where antenatal fetal ultrasounds are routine, many children with urologic abnormalities are identified antenatally, which permits early intervention. However, in much of the world, children with structural abnormalities are not identified until much later, when symptoms develop. While generalized screening for proteinuria, hematuria and urinary tract infections are carried out in some countries

FIGURE 1. The types and risks of kidney disease change across the lifecycle. The contribution of nephron number increases over the life cycle, in concert with events that provide direct insults and challenges to kidney health.



and regions, there is a lack of consensus as to its effectiveness. However, there is general agreement that children with antenatal ultrasound studies that indicate possible genitourinary anomalies, children with a family history of kidney disease, and children with signs such as failure to thrive or a history of urinary tract infection, voiding dysfunction or an abnormal appearing urine should be examined. Initial screening would include a focused physical examination and a urine dipstick, formal urinalysis and a basic chemistry panel, followed by a more focused evaluation if indicated.

Depending on the diagnosis, definitive therapy may be indicated. However, the evidence that therapy will slow progression of CKD in childhood remains limited. Angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, antioxidants and, possibly, dietary changes may be indicated, depending on the diagnosis. However, dietary changes need to permit adequate growth and development. The ESCAPE trial provided evidence that strict blood pressure control retards progression of CKD in children irrespective of the type of underlying kidney disease.¹⁶

Some very young children may require renal replacement therapy in early infancy. Recent data pooled from registries world wide indicate good survival, even when dialysis is required from neonatal age.²¹⁷ Kidney transplantation, the preferred renal replacement therapy in children, is generally suitable after 12 months of age, with excellent patient and allograft survival, growth and development.

Evidence is accumulating that childhood-onset CKD leads to accelerated cardiovascular morbidity and shortened life expectancy. Ongoing large prospective studies such as the (Cardiovascular Comorbidity in Children with CKD (4C) Study are expected to inform about the causes and consequences of early cardiovascular disease in children with CKD.¹⁸

In addition to those children with congenital kidney disease, it is now known that perinatal events may affect future health in the absence of evident kidney disease in early life.¹⁹ Premature infants appear to be particularly at risk for kidney disease long after they are born, based both on observational cohort studies, as well as on case reports. Increasingly premature infants survive, including many born well before nephrogenesis is complete.²⁰ The limited data available indicate that in the process of neonatal ICU care, such

babies receive many nephrotoxins, and that those dying prior to discharge from the nursery have fewer and larger glomeruli.²¹ Additionally, those surviving have evidence of renal impairment that may be subtle.²² Even more concerning, abundant epidemiologic data indicate that persons born at term but with relatively low birth weights may be at high risk for hypertension, albuminuria and CKD in later life.²³ When direct measurements are pursued, such persons, as adults, may have fewer nephrons, thus a low cardiorenal endowment.

In focusing on children for World Kidney Day, we would note that it is key to follow kidney function and blood pressure throughout life in those persons born early or small-for-dates. By doing so, and avoiding nephrotoxic medications throughout life, it may be possible to avert CKD in many people.

Resources and Therapeutics for Children-Differences from Therapeutics in Adults

Disparities exist in the availability of resources to treat AKI in children and young people; consequently, too many children and young adults in developing nations succumb if AKI occurs. To address the problem the ISN has initiated the Saving Young Lives Project, which aims both to prevent AKI with prompt treatment of infection and/or delivery of appropriate fluid and electrolyte therapy, and to treat AKI when it occurs. This ongoing project in Sub Saharan Africa and South East Asia, in which four kidney foundations participate equally (IPNA, ISN, ISPD and SKCF),* focuses on establishing and maintaining centers for the care of AKI, including the provision of acute peritoneal dialysis. It links with the ISN's 0 by 25 project, which calls on members to ensure by 2025 that nobody dies from preventable and acute kidney injury.

In view of the preponderance of congenital and hereditary disorders, therapeutic resources for children with CKD have historically been limited to a few immunological conditions. Very recently, progress in drug development in concert with advances in genetic knowledge and diagnostic capabilities has begun to overcome the

* The four partners are (in alphabetical order): IPNA (International Pediatric Nephrology Association), ISN (International Society of Nephrology), ISPD (International Society for Peritoneal Dialysis), SKCF (Sustainable Kidney Care Foundation).

long-standing 'therapeutic nihilism' in pediatric kidney disease. Atypical HUS, long considered ominous, with a high likelihood of progression to ESRD and post-transplantation recurrence, has turned into a treatable condition-with the advent of a monoclonal antibody that specifically blocks C5 activation.^{24, 24} Another example is the use of vasopressin receptor antagonists to retard cyst growth and preserve kidney function in polycystic kidney disease.²⁵ First proven efficacious in adults with autosomal dominant polycystic kidney disease, therapy with vaptans holds promise also for the recessive form of the disease, which presents and often progresses to ESRD during childhood.

However, patient benefit from pharmacological research breakthroughs is jeopardized on a global scale by the enormous cost of some of the new therapeutic agents. The quest for affordable innovative therapies for rare diseases will be a key issue in pediatric nephrology in the years to come.

The identification of children likely to benefit from novel therapeutic approaches will be greatly facilitated by the development of clinical registries that inform about the natural disease course, including genotype-phenotype correlations. Apart from disease-specific databases, there is also a need for treatment-specific registries. These are particularly relevant in areas where clinical trials are difficult to perform due to small patient numbers and lacking industry interest, as well as for therapies in need of global development or improvement. For instance, there is currently a large international gradient in the penetration and performance of pediatric dialysis and transplantation. Whereas pediatric patient and technique survival rates are excellent and even superior to those of adults in many industrialized countries, it is estimated that almost half of the world's childhood population is not offered chronic renal replacement therapy (RRT) at all. Providing access to RRT for all children will be a tremendous future challenge. To obtain reliable information on the demographics and outcomes of pediatric RRT, the International Pediatric Nephrology Association (IPNA) is about to launch a global population-based registry. If successful, the IPNA RRT registry might become a role model for global data collection.

Transition from Pediatric to Adult Care

Transition of care for adolescents with kidney disease into an adult setting is critical both for

patients and their caregivers. Non-adherence is a too-frequent hallmark of transition from pediatric to adult care for young patients with chronic disease states.²⁶⁻²⁸ Hence, considered steps combined with systematically defined procedures supported by validated pathways and credible guidelines must be in place to ensure successful outcomes.

In the process of change from pediatric to adult care "transition," which should occur gradually, must be distinguished from "transfer," which is often an abrupt and mechanistic change in provider setting. Introducing the concept of transition should be preemptive, starting months to years prior to the targeted time, as children move into adolescence and adulthood. The ultimate goal is to foster a strong relationship and individualized plan in the new setting that allows the patient to feel comfortable enough to report non-adherence and other lapses in care.

A transition plan must recognize that the emotional maturity of children with kidney disease may differ widely. Assessment of the caregiver and the family structure as well as cultural, social, and financial factors at the time of transition are key, including a realistic assessment of caregiver burden.⁴ The appropriate timing and format of transition may vary widely among different patients and in different settings; therefore, a flexible process without a set date and even without a delineated format may be preferred.

Importantly, transition may need to be slowed, paused or even reversed temporarily during crises such as disease flares or progression, or if family or societal instability occurs. A recent joint consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and International Pediatric Nephrology Association (IPNA) proposed steps consistent with the points just outlined, aiming to enhance the transition of care in kidney disease in clinical practice.^{29,30}

Call for Generating further Information and Action

Given vulnerabilities of children with kidney disease including impact on growth and development and future life as an adult, and given the much greater proportion of children in developing nations facing resource constraints educating everyone involved is imperative in order to realign communications and actions.^{31,32} These efforts should foster regional and

international collaborations and exchange of ideas between local kidney foundations, professional societies, other not-for-profit organisations, and states and governments, so as to help empower all stakeholders to improve the health, well-being and quality of life of children with kidney diseases and to ensure their longevity into adulthood.

Until recently, however, the WHO consensus statement on non-communicable diseases (NCD) included cardiovascular disease, cancer, diabetes and chronic respiratory disease, but not kidney disease.^{33,34} Fortunately, due, in part, to a global campaign led by the ISN, the Political Declaration on NCDs from the *United Nations Summit* in 2011 mentioned kidney disease under Item 19.³⁵

Increasing education and awareness about renal diseases in general and kidney disease in childhood in particular is consistent with the objectives of the WHO to reduce mortality from NCD with a 10 year target population level initiatives focusing on changes in life style (including tobacco use reduction, salt intake control, dietary energy control, and alcohol intake reduction) and effective interventions (including blood pressure, cholesterol and glycemic control). Heightened efforts are needed to realign and expand these multidisciplinary collaborations with more effective focus on early detection and management of kidney disease in children. Whereas the issues related to kidney disease may be overshadowed by other NCDs with apparently larger public health implications such as diabetes, cancer, and cardiovascular diseases, our efforts should also increase education and awareness on such overlapping conditions as cardiorenal connections, the global nature of the CKD and ESRD as major NCDs, and the role of kidney disease as the multiplier disease and confounder for other NCDs. White papers including consensus articles and blueprint reviews by world class experts can serve to enhance these goals.³⁶ ■

REFERENCES

- Goldstein SL. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif* 2012;33(1-3):131-7.
- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3):363-73.
- Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):1999-2009.
- Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, Kaskel F, et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(5):1006-15.
- World Health Organization. Health statistics and information systems: Estimates for 2000–2012 [Internet]. [Cited: 2015 November 12]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS Annual Reports [Internet]. [Cited: 2015 November 12]. Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/annrept/annrept.html>.
- Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2015;66(1 Suppl 1):Svii, S1-305.
- ESPN/ERA-EDTA Registry. European Registry for Children on Renal Replacement Therapy [Internet]. [Cited: 2015 November 12]. Available from: <http://www.espn-reg.org/index.jsp>.
- Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 1):e382-7.
- Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, et al. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 2012;60(6):1002-11.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(9995):743-800.
- Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012;81(5):442-8.
- Basu RK, Kaddourah A, Terrell T, Mottes T, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2015;16:24.
- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382(9887):158-69.
- Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(1):67-74.
- ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361(17):1639-50.
- van Stralen KJ, Borzych-Du alka D, Hataya H, Kennedy SE, et al. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int* 2014;86(1):168-74.
- Querfeld U, Anarat A, Bayazit AK, Bakkaloglu AS, et al. The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(9):1642-8.
- Hoy WE, Ingelfinger JR, Hallan S, Hughson MD, et al. The early development of the kidney and implications for future health. *J Dev Orig Health Dis* 2010;1(4):216-33.
- Flynn JT, Ng DK, Chan GJ, Samuels J, et al. The effect of abnormal birth history on ambulatory blood pressure and disease progression in children with chronic kidney disease. *J Pediatr* 2014;165(1):154-62.
- Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, et al.

- Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7(1):17-25.
22. Abitbol CL, Bauer CR, Montané B, Chandar J, et al. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003;18(9):887-93.
 23. Hodgins JB, Rasoulpour M, Markowitz GS, D'Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):71-6.
 24. Verhave JC, Wetzels JF, van de Kar NC. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29 Suppl 4:iv131-41.
 25. Torres VE. Vasopressin receptor antagonists, heart failure, and polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2015;66:195-210.
 26. Jarzembowski T, John E, Panaro F, Heiliczner J, et al. Impact of non-compliance on outcome after pediatric kidney transplantation: an analysis in racial subgroups. *Pediatr Transplant* 2004;8(4):367-71.
 27. Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 2000;14(6):469-72.
 28. Atjoulat I, Deccache A, Charles AS, Janssen M, et al. Non-adherence in adolescent transplant recipients: the role of uncertainty in health care providers. *Pediatr Transplant* 2011;15(2):148-56.
 29. Watson AR, Harden PN, Ferris ME, Kerr PG, et al. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int* 2011;80(7):704-7.
 30. Watson AR, Harden P, Ferris M, Kerr PG, et al. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol* 2011;26(10):1753-7.
 31. Gallieni M, Aiello A, Tucci B, Sala V, et al. The burden of hypertension and kidney disease in Northeast India: the Institute for Indian Mother and Child noncommunicable diseases project. *Scientific World Journal* 2014;2014:320869.
 32. White A, Wong W, Sureshkumar P, Singh G. The burden of kidney disease in indigenous children of Australia and New Zealand, epidemiology, antecedent factors and progression to chronic kidney disease. *J Paediatr Child Health* 2010;46(9):504-9.
 33. Zarocostas J. Need to increase focus on non-communicable diseases in global health, says WHO. *BMJ* 2010;341:c7065.
 34. Gulland A. WHO agrees to set up body to act on non-communicable diseases. *BMJ* 2013;346:f3483.
 35. Feehally J. Chronic kidney disease: Health burden of kidney disease recognized by UN. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(1):12-3.
 36. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80(12):1258-70.

Prevalencia de bajo peso, sobrepeso y obesidad en adolescentes escolarizados de la provincia de La Pampa

Underweight, overweight and obesity prevalence among adolescent school children in the Province of La Pampa, Argentina

Lic. Fabrizio Catalani,^a Dr. Javier Fraire,^b Sra. Norma Pérez,^a Dra. Mónica Mazzola,^c
Lic. Ana M. Martínez^d y Dr. Marcos A. Mayer^{c,d,e}

RESUMEN

Introducción. Mientras que diversos estudios epidemiológicos incluyen como parte de su relevamiento datos de jóvenes de la provincia de La Pampa en relación con la prevalencia de sobrepeso y obesidad, sus diseños experimentales presentan ciertas limitaciones en cuanto a la descripción de la realidad regional.

Objetivo. Obtener un diagnóstico de situación acerca del perfil de composición corporal de adolescentes de 13 años de edad de la provincia de La Pampa.

Población y métodos. Se realizó un estudio de corte transversal en una muestra de varones y niñas nacidos en el año 2001, a los que se les tomó peso, talla, perímetro de cintura, pliegue subescapular y tricípital.

Resultados. De los 711 varones y niñas evaluados, 5 sujetos (0,7%) presentaron un peso por debajo del percentilo 3 para sexo y edad. En lo que hace a sobrepeso y obesidad, los valores de la muestra fueron 26,4% y 14,1%, respectivamente (27,5% y 16,9% en varones; 25,5% y 11,7% en niñas). Un 15,8% del total de la muestra (16,5% de los varones y 15,6% de las niñas) presentó valores de perímetro de cintura compatibles con obesidad abdominal. Un 36,8% (37,4% de varones y 36% de mujeres) mostró valores de grasa por encima de lo normal de acuerdo con la evaluación realizada a partir de los pliegues cutáneos.

Conclusión. En contraposición a la pequeña prevalencia de bajo peso en la región, el sobrepeso y la obesidad constituyen una problemática de magnitudes elevadas en nuestra provincia en la población estudiada.

Palabras clave: sobrepeso, obesidad, prevalencia, adolescentes, La Pampa.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.154>

INTRODUCCIÓN

Abundantes evidencias documentan la tendencia creciente de la obesidad como un fenómeno global¹⁻⁶ que afecta significativamente la salud desde edades tempranas.^{7,8}

Recientes estudios revelan una tendencia hacia el aumento en la

prevalencia de obesidad en países emergentes, especialmente en zonas urbanas.⁹ En Argentina, la información disponible es coincidente y alerta sobre la gravedad de la problemática desde hace varios años, tanto en niños¹⁰ como en adultos.¹¹

A la luz de las transiciones globales respecto de la actividad física y la alimentación,¹² las enfermedades crónicas no transmisibles, como la obesidad, han pasado a ocupar el primer lugar como causa de muerte en el mundo.¹³⁻¹⁵ Otro aspecto preocupante de la obesidad lo constituyen las dificultades inherentes a su tratamiento.¹⁶ De ahí, el desafío de implementar estrategias preventivas desde edades tempranas, que puedan detener esta tendencia al incremento en su prevalencia.¹⁷⁻¹⁹

El objetivo del presente estudio es obtener un panorama actualizado acerca del perfil de composición corporal de adolescentes escolarizados de 13 años de edad de la provincia de La Pampa, de modo de contar con evidencias que permitan la adecuación de los programas preventivos actualmente en ejecución.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trató de un estudio epidemiológico, descriptivo, de corte transversal. Entre junio y octubre del año 2014, en una iniciativa llevada a cabo por el Ministerio de Bienestar Social de la provincia de La Pampa y consensuada con el Ministerio de Educación, se tomó, de 29 instituciones del sistema escolar,

- Dirección de Deportes, Ministerio de Bienestar Social, Gobierno de la Provincia de La Pampa.
- Servicio de Pediatría, Hospital Gobernador Centeno, General Pico, La Pampa.
- Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de La Pampa.
- Fundación Centro de Salud e Investigaciones Médicas (CESIM), Santa Rosa, La Pampa.
- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Correspondencia:
Dr. Marcos A. Mayer,
marcos.mayer@gmail.com.

Financiamiento:
El estudio se desarrolló con financiamiento del Ministerio de Bienestar Social de la provincia de La Pampa y con el aporte de los investigadores.

Conflicto de intereses:
Fabrizio Catalani y Norma Pérez pertenecen al Ministerio de Bienestar Social de la provincia de La Pampa. El resto de los autores no declara conflictos de intereses.

Recibido: 24-8-2015
Aceptado: 16-10-2015

una muestra de niños y niñas nacidos durante el año 2001 de las 15 localidades más numerosas de la provincia. Estas representaban, en conjunto, el 78% del total provincial (universo según censo 2010: 5404) y eran representativas de las distintas realidades regionales. El cálculo del tamaño mínimo muestral se realizó con el objetivo de evaluar, al menos, al 11% del total provincial (representado por un mínimo de 594 niños y niñas evaluados), y se escogió este porcentaje por factibilidad y conveniencia. Todos los asistentes a las escuelas seleccionadas fueron invitados a participar. Se incluyeron en la muestra todos los sujetos que aceptaron participar y cuyos padres dieron el consentimiento. Los aspectos éticos y metodológicos del estudio fueron evaluados y aprobados por las autoridades de los Ministerios de Bienestar Social y Educación antes de su realización.

Evaluaciones antropométricas

La talla se evaluó mediante estadiómetros calibrados, con la cabeza alineada en plano de Frankfort. El peso se determinó por medio de una balanza electrónica (Silfab, Argentina), con los sujetos descalzos y con ropa ligera. El perímetro de cintura se evaluó con dos cintas inextensibles (Tagmaster, China) a nivel umbilical, de pie y con los brazos pendiendo al costado del cuerpo, con técnica de yuxtaposición, al final de la espiración. El índice de masa corporal (IMC) se calculó a partir del cociente peso/talla al cuadrado.

Dos evaluadores entrenados midieron los pliegues subescapular y tricípital mediante un calibre metálico (Faga, Argentina).²⁰ La estimación del porcentaje de grasa corporal se realizó por medio de la fórmula propuesta por Slaughter,²¹ basada en los pliegues tricípital y subescapular, para sujetos de entre 12 y 13,9 años.²²

Para el diagnóstico de bajo peso, se utilizaron dos criterios diferentes (un puntaje Z menor de 2 o un percentilo de peso para la edad menor de 3). Se consideró como baja talla para la edad la presencia de valores inferiores al percentilo 3 de talla según sexo. En todos los casos, se utilizaron como referencia las tablas propuestas por la Sociedad Argentina de Pediatría.²³

Para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad, se siguieron los lineamientos de la Sociedad Argentina de Pediatría,²⁴ que consideraron sobrepeso a los valores de IMC con un puntaje Z entre 1 y 2, y obesidad, cuando el puntaje Z era superior a 2. A su vez, se consideraron los valores de circunferencia de cintura superiores al percentilo 90 como indicativos de obesidad abdominal.²⁵

Para la clasificación de los resultados obtenidos a partir de la estimación del porcentaje de grasa corporal, se utilizaron los puntos de corte propuestos por Williams y cols., que consideraron exceso de grasa la presencia de un porcentaje $\geq 25\%$ en varones y $\geq 30\%$ en niñas.²⁶

Por medio del análisis combinado de los datos del IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa corporal, se definió un subgrupo de sujetos diagnosticados simultáneamente mediante estas tres determinaciones.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS para Windows (versión 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL). Los datos se expresaron como la media \pm desvío estándar de la media, salvo cuando se especificó lo contrario, y se analizaron mediante el test de Student.

Las frecuencias se analizaron por medio del test de chi cuadrado. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

TABLA 1. Características generales de la muestra

Variables	Varones (n= 327)	Niñas (n= 384)	p
Edad (años)	13,2 \pm 0,3	13,2 \pm 0,3	0,97
Peso (kg)	55,0 \pm 0,8	53,7 \pm 11,3	0,18
Talla (cm)	1,59 \pm 0,08	1,57 \pm 0,06	< 0,001
IMC (kg/cm ²)	21,5 \pm 4,4	21,6 \pm 4,1	0,61
Cintura (cm)	76,5 \pm 11,5	75,8 \pm 10,3	0,35
Pliegue subescapular (mm)	12,27 \pm 9,45	15,78 \pm 8,90	< 0,001
Pliegue tricípital (mm)	16,02 \pm 9,01	19,62 \pm 8,34	< 0,001
Grasa corporal (%)	23,69 \pm 14,01	28,28 \pm 9,62	< 0,001

Los valores muestran la media \pm desvío estándar.
IMC: índice de masa corporal.

RESULTADOS

Las características generales de la muestra se presentan en la *Tabla 1*. No se observaron diferencias respecto de la edad, el peso y la circunferencia de cintura entre varones y niñas, pero sí en la talla (que fue significativamente mayor en los varones) y en la evaluación de los pliegues cutáneos y el porcentaje estimado de grasa corporal, con valores significativamente mayores en el grupo de las niñas.

Prevalencia de bajo peso

Del total de la muestra, 2 sujetos (2 varones) presentaron un IMC con un puntaje Z inferior a 2, lo que correspondió a una prevalencia de bajo peso del 0,3%, evaluada mediante esta metodología. A su vez, utilizando como criterio diagnóstico un percentilo de peso corporal menor de 3 de acuerdo con sexo y edad, el número total de casos se incrementó a 5, lo que dio un 0,7% de bajo peso en la muestra estudiada. Solo 3 sujetos (0,4%) presentaron una talla para la edad inferior al percentilo 3, y 2 de estos presentaron, además, un peso corporal inferior al percentilo 3.

Prevalencia de sobrepeso y obesidad estimada por índice de masa corporal

Un 26,4% de los sujetos presentó sobrepeso y un 14,1%, obesidad. La prevalencia de sobrepeso fue similar entre varones y niñas (27,5% y 25,5%, respectivamente), pero la frecuencia de obesidad fue mayor entre los varones (16,9% y 11,7%, respectivamente), aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0,052$).

Prevalencia de obesidad abdominal

Un 15,8% de los sujetos presentó valores de circunferencia de cintura superiores al percentilo 90. No se encontraron diferencias significativas en este parámetro entre varones y niñas.

Clasificación según grasa corporal estimada por pliegues

El 36,8% de la muestra presentó valores por encima de la normalidad. Si bien este porcentaje fue levemente superior en niñas que en varones (37,4% y 36,0%, respectivamente), esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

Asociación entre clasificaciones de sobrepeso por índice de masa corporal, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa

Tomando como criterio diagnóstico la coexistencia de IMC con un puntaje Z superior a 2, circunferencia de cintura superior al valor correspondiente al percentilo 90 para edad y género, y porcentaje de grasa corporal elevado, se registró una prevalencia de obesidad diagnosticada de manera simultánea por los tres criterios del 11,53% en la totalidad de la muestra. Este valor fue levemente superior en los varones (12,23%) que en las niñas (10,94%) (*Tabla 2*).

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, este es el primer trabajo epidemiológico de esta naturaleza llevado adelante en la provincia de La Pampa. Si bien, en otros estudios,^{10,27} se incluyen como parte de su relevamiento datos de jóvenes de nuestra provincia, sus diseños presentan ciertas limitaciones en relación con la descripción de la realidad regional. Específicamente, en la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud,²⁷ los varones mayores de 72 meses de edad no fueron incluidos en la muestra, mientras que las niñas fueron evaluadas en conjunto con el resto de las mujeres de entre 10 y 49 años de edad. A su vez, en el estudio de Kovalskys y cols.,¹⁰ los datos fueron recabados a partir de la consulta pediátrica y se reportaron como parte de la región sur, que incluía a La Pampa y a las provincias patagónicas.¹⁰ Por lo tanto, si bien contribuyeron a mejorar

TABLA 2. Asociación entre clasificaciones de sobrepeso por índice de masa corporal, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa estimado por pliegues cutáneos

Categoría del IMC	Cintura elevada, n (%)	Grasa elevada	Cintura + grasa elevada
<i>Varones</i>			
Normopeso (n= 182)	3 (1,6)	21 (11,5)	3 (1,6)
Sobrepeso (n= 90)	11 (12,2)	46 (51,1)	10 (11,1)
Obesidad (n= 55)	40 (72,7)	51 (92,7)	40 (72,7)
<i>Niñas</i>			
Normopeso (n= 241)	0 (0,0)	28 (11,6)	0 (0,0)
Sobrepeso (n= 98)	18 (18,4)	71 (72,4)	17
Obesidad (n= 45)	42 (93,3)	45 (100)	42

Los valores muestran la media \pm desvío estándar.

IMC: índice de masa corporal.

nuestro conocimiento de la situación nutricional de la región, la obtención de datos específicos de la provincia constituía una necesidad sanitaria.

El grupo etario evaluado se seleccionó sobre la base de otros estudios previos que presentaban evidencias en relación con rangos de edad similares o cercanos a los de nuestra muestra^{7,10} y por resultar conveniente en términos de logística.

Un aspecto para destacar del presente trabajo fue la pequeña prevalencia de bajo peso y baja talla evidenciados. Más allá de las dificultades inherentes a la interpretación de estos resultados a la luz de que la mayoría de los estudios dirigidos a la detección de sujetos con bajo peso clásicamente ha sido orientada a niños y niñas de menor edad,²⁶ esta realidad contrasta de modo marcado con la reportada en otra región del país en jóvenes de edades similares.²⁸ Teniendo en cuenta que, clásicamente, los programas de ayuda sanitaria llevados adelante en la región han estado orientados hacia la detección de sujetos en riesgo de desnutrición, la pequeña prevalencia de bajo peso y, en particular, baja talla para la edad podría ser reflejo de las medidas implementadas en este sentido.

Resulta interesante destacar que tanto la prevalencia de sobrepeso como de obesidad registradas resultan superiores a las reportadas a nivel nacional para el rango etario de 12 a 13,9 años por Kovalskys y cols. en el año 2003 y a las reportadas por el mismo grupo para la región patagónica para el rango de edad de entre 10 y 19 años. Es destacable que, habiendo incluido en nuestro estudio sujetos de zonas urbanas y rurales, la prevalencia de sobrepeso resultó superior a la reportada en niños y niñas de 10 a 11 años asistentes a escuelas del área metropolitana de Buenos Aires.²⁹ Estas discrepancias podrían reflejar el crecimiento de esta problemática nutricional a nivel nacional en los últimos años (considerando que el estudio realizado en el área metropolitana se llevó adelante en el año 2007). No obstante, no puede descartarse la influencia de características propias de la región que puedan estar favoreciendo la ganancia de peso. En este sentido, datos provenientes de un estudio preliminar llevado adelante en la localidad de General Acha (La Pampa) en el año 2013 arrojaron una prevalencia de sedentarismo en niños superior al 40% y un bajo consumo de frutas y verduras y alta ingesta de bebidas azucaradas (Martínez y Mayer, datos no publicados), aspectos que deberían evaluarse a nivel regional en futuros estudios.

Teniendo en cuenta que, en la actualidad, se encuentran en marcha, en la provincia de La Pampa, numerosas estrategias orientadas hacia la prevención de la obesidad (que incluyen la

implementación de 3 programas nacionales y 2 provinciales de promoción de actividad física y alimentación saludable y el programa Municipios Saludables, entre otros), estos resultados remarcan la importancia de evaluar, en futuros estudios, la influencia de los factores de riesgo presentes y de adecuar los programas preventivos a partir de la incorporación a su diseño de nuevas estrategias orientadas más específicamente a la realidad local.

Otro aspecto destacable del estudio fue la evaluación de la circunferencia de cintura. Teniendo en cuenta que la obesidad central se correlaciona de forma significativa con un incremento del riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares,³⁰⁻³² la evaluación de la circunferencia de cintura permitiría identificar a un subgrupo de sujetos particularmente en riesgo. Más aún, existen evidencias que indican que la prevalencia de obesidad central se ha incrementado en algunas regiones en las últimas décadas en una magnitud mayor al crecimiento del IMC.⁷

Para el presente estudio, la estimación del porcentaje de grasa corporal se llevó adelante por medio de la fórmula de Slaughter.^{21,22,33} Si bien esta aproximación presenta una buena correlación con el porcentaje de grasa corporal evaluado mediante absorciometría de rayos X (*Dual-energy X-ray Absorptiometry*; DXA, por sus siglas en inglés), también tiene limitaciones, en particular cuando se la utiliza en la evaluación de adolescentes obesos, en quienes suele sobreestimar la magnitud del exceso de grasa.²² Más allá de estas limitaciones, se ha descrito que la presencia de valores de porcentaje de grasa superiores a los puntos de corte propuestos por Williams y cols., (1992) se asocia significativamente a una mayor presencia de factores de riesgo cardiovasculares.²⁶

Con el objetivo de incrementar la especificidad de la metodología utilizada para el diagnóstico de obesidad en nuestra muestra, se procedió a reevaluar los datos mediante la creación de un criterio diagnóstico arbitrario, que exigiera la coexistencia de valores de IMC, circunferencia de cintura y porcentajes de grasa corporal elevados. Este abordaje diagnóstico, basado en el análisis compuesto de composición corporal propuesto por la Sociedad Canadiense de Fisiología del Deporte,³⁴ nos permitió confirmar que, aún tras recurrir a una metodología de menor sensibilidad que el IMC por sí solo, la prevalencia de obesidad en nuestra provincia continuaba siendo significativamente mayor a la reportada en otras regiones del país.¹⁰

Es importante destacar que la evaluación de un solo segmento etario en nuestro estudio

dificulta la extrapolación de estos resultados a la población pediátrica. No obstante, consideramos que este trabajo presenta también importantes fortalezas, como la obtención de los datos antropométricos mediante el examen directo por evaluadores capacitados y la selección de la muestra teniendo en cuenta los datos provistos por el Censo Nacional 2010. Finalmente, la evaluación de los sujetos en el ámbito escolar constituye, a nuestro entender, otra ventaja, dado que el nivel de escolarización en nuestra región para este grupo etario es del 96,9%.³⁵

CONCLUSIÓN

En contraposición a la pequeña prevalencia de bajo peso en la región, el sobrepeso y la obesidad constituyen una problemática de magnitudes elevadas en nuestra provincia en la población estudiada. Esta realidad concuerda con la creciente epidemia de obesidad a nivel mundial y remarca la importancia de readecuar las políticas preventivas vigentes. ■

REFERENCIAS

1. Popkin BM, Doak CM. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev* 1998;56(4 Pt 1):106-14.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, 2000.
3. Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. *Nutr Rev* 1994;52(9):285-98.
4. Flores LS, Gaya AR, Petersen RD, Gaya A. Trends of underweight, overweight, and obesity in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89(5):456-61.
5. Kelishadi R, Haghdoust AA, Sadeghirad B, Khajehkazemi R. Trend in the prevalence of obesity and overweight among Iranian children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;30(4):393-400.
6. National Center for Health Statistics. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. *Vital Health Stat 1* 1994;(32):1-407.
7. Tremblay MS, Shields M, Laviolette M, Craig CL, et al. Fitness of Canadian children and youth: results from the 2007-2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep* 2010;21(1):7-20.
8. Mc Carthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ* 2003;326(7390):624.
9. Uauy R, Albala C, Kain J. Obesity trends in Latin America: transiting from under- to overweight. *J Nutr* 2001;131(3):893S-899S.
10. Kovalskys I, Bay L, Rausch Herscovici C, Berner E. Prevalencia de obesidad en una población de 10 a 19 años en la consulta pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(6):441-7.
11. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles. Argentina 2013. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2015. Págs.158-66.
12. Tremblay M, Onywera V, Obuchi S, Mätkiä E. Global physical activity transitions: emerging measurement and therapeutic opportunity? En 16th World Confederation for Physical Therapy Congress; 2011 Jun 20-23; Amsterdam.
13. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Ginebra, 2010. Págs.10-1.
14. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev* 2012;13(11):985-1000.
15. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Indicadores básicos Argentina 2012. Buenos Aires, 2013.
16. Maclean PS, Bergouignan A, Cornier MA, Jackman MR. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301(3):R581-600.
17. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108(3):712-8.
18. Power C, Lake JK, Cole TJ. Body mass index and height from childhood to adulthood in the 1958 British born cohort. *Am J Clin Nutr* 1997;66(5):1094-101.
19. Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, Gardner JD, et al. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 y. *Am J Clin Nutr* 1994;59(4):810-9.
20. Stewart A, Marfell-Jones M, Olds T, De Ridder H. International standards for anthropometric assessment. Underdale: International Society for de Advancement of Kinanthropometry; 2011.
21. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60(5):709-23.
22. Freedman DS, Horlick M, Berenson GS. A comparison of the Slaughter skinfold-thickness equations and BMI in predicting body fatness and cardiovascular disease risk factor levels in children. *Am J Clin Nutr* 2013;98(6):1417-24.
23. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3^o ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
24. Comité Nacional de Nutrición. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):256-66.
25. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2014;145(4):439-44.
26. Williams DP, Going SB, Lohman TG, Harsha DW, et al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *Am J Public Health* 1992;82(3):358-63.
27. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Buenos Aires, 2007.
28. Bejarano I, Dipierrri J, Alfaro E, Quispe Y, et al. Evolución de la prevalencia de sobrepeso, obesidad y desnutrición en escolares de San Salvador de Jujuy. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(2):101-9.
29. Kovalskys I, Holway F, Ugalde V, De Gregorio MJ. Análisis sobre los factores vinculados a sobrepeso y obesidad en niños de 10 y 11 años que asisten a escuelas públicas en el área metropolitana de Buenos Aires. Buenos Aires: ILSI Argentina; 2007.
30. Flodmark CE, Sveger T, Nilsson-Ehle P. Waist measurement correlates to a potentially atherogenic lipoprotein profile in obese 12-14 year-old children. *Acta Paediatr* 1994;83(9):941-5.
31. Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, et al. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr* 1996;64(1):12-7.
32. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999;69(2):308-17.
33. Freedman DS, Wang J, Thornton JC, Mei Z, et al. Racial/ethnic differences in body fatness among children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(5):1105-11.
34. Canadian Society for Exercise Physiology. The Canadian Physical Activity, Fitness and Lifestyle Approach. 3rd ed. Ottawa: Canadian Society for Exercise Physiology; 2003.
35. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Vivienda 2010. [Acceso: 22 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.censo2010.indec.gov.ar/>.

Underweight, overweight and obesity prevalence among adolescent school children in the Province of La Pampa, Argentina

Fabrizio Catalani, B.S.^a, Javier Fraire, M.D.^b, Mrs. Norma Pérez^a,
Mónica Mazzola, M.D.^c, Ana M. Martínez, B.S.^d and Marcos A. Mayer, M.D.^{c,d,e}

- a. Department of Sports, Ministry of Social Welfare, Government of La Pampa.
- b. Department of Pediatrics, Hospital Gobernador Centeno, General Pico, La Pampa.
- c. School of Natural and Exact Sciences, Universidad Nacional de La Pampa.
- d. HealthCare and Medical Research Center Foundation (Centro de Salud e Investigaciones Médicas, CESIM), Santa Rosa, La Pampa.
- e. National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET).

E-mail Address:
Marcos A. Mayer, M.D.
marcos.mayer@gmail.com

Funding:
This study was funded by the Ministry of Social Welfare of the Province of La Pampa and by investigators' contributions.

Conflict of Interest:
Fabrizio Catalani and Norma Pérez work at the Ministry of Social Welfare of the Province of La Pampa. The remaining authors state that they have no conflicts of interest to disclose.

Received: 8-24-2015
Accepted: 10-16-2015

ABSTRACT

Introduction. While different epidemiological studies as part of their survey include data of adolescents of the province of La Pampa regarding overweight and obesity prevalence, their experimental designs have certain limitations as far as the description of the regional reality.

Objective. To obtain a diagnosis of the situation regarding the body composition profile among 13 year old adolescents in the Province of La Pampa.
Population and Methods. A cross-sectional study was conducted in a sample of male and female adolescents born in 2001. Weight, height, waist circumference, scapular and tricipital skinfolds were measured.

Results. Of the 711 adolescents assessed, 5 subjects (0.7%) had a weight below the third percentile for age and sex. In relation to overweight and obesity, the sample values were 26.4% and 14.1%, respectively (27.5% and 16.9% of male; 25.5% and 11.7% of female adolescents). Of the total sample, 15.8% (16.5% of male and 15.6% of female adolescents) had waist circumference values compatible with abdominal obesity. As far as body fat values, 36.8% (37.4% of male and 36% of female adolescents) had above normal values according to skinfold thickness measurements.

Conclusion. In contrast with the small prevalence of low weight in the region, overweight and obesity are a significant problem among the studied population in La Pampa.

Key words: *overweight, obesity, prevalence, adolescents, La Pampa.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.154>

INTRODUCTION

A wealth of evidence suggests that obesity is increasing at an alarming rate throughout the world¹⁻⁶ significantly affecting health at early ages.^{7,8}

Recent studies have revealed a trend towards an increase in the prevalence of obesity in emerging countries, especially in urban areas. In Argentina, the available information is consistent with what has been published and has been warning about the severity of this, both in children¹⁰ as well as in adults.¹¹

In view of global transitions regarding physical activity and healthy food consumption,¹² non-communicable chronic diseases, like obesity, have become the leading cause of death worldwide.¹³⁻¹⁵ Another aspect of concern regarding obesity are its treatment-related difficulties.¹⁶ It is therefore a challenge to implement prevention strategies at an early age so as to stop this increasing trend of obesity prevalence.¹⁷⁻¹⁹

The objective of this study is to obtain an updated overview of the body composition profile among 13 year-old schoolchildren in the province of La Pampa, so as to adjust prevention programs at present in place based on the observed evidence.

POPULATION AND METHODS

Study design

This was an epidemiological, descriptive, cross-sectional study. Between June and October 2014, based on an initiative from the Ministry of Social Welfare of the Province of La Pampa and supported by the Ministry of Education, a sample of male and female adolescents born in 2001 was taken from 29 schools of the 15 most densely inhabited towns of the province. As a whole, they accounted for 78% of the total number of inhabitants in the province (population according to the 2010 census: 5404) and were representative of the different regional realities. The estimation of the minimum sample size was done with the aim of assessing, at least, 11% of the total number of inhabitants in the province (represented by a minimum of 594 adolescents assessed), and this percentage was chosen based on

feasibility and convenience. All the adolescents attending the selected schools were invited to participate. Only those who accepted to participate and whose parents had given their consent and authorized their participation in the study were included. Before conducting the study, its ethical and methodological aspects were evaluated and approved by the Ministry of Social Welfare and the Ministry of Education authorities.

Anthropometric assessments

Height was measured with the head aligned in the Frankfort horizontal plane using a calibrated stadiometer. Weight was determined with an electronic scale (Silfab, Argentina), subjects were barefooted and dressed in light clothes. Waist circumference was measured with the subject in the standing position and hands by the side of the body, at the end of exhalation, using a non-stretchable measuring tape (Tag Master, China) and having the umbilicus as the anatomic land mark; the technique of juxtaposition was used. Body mass index (BMI) was estimated based on the weight/height squared.

Two well-trained evaluators measured the subscapular and tricipital skinfolds using a metal caliper (Faga, Argentina).²⁰ Body fat percentage was determined by means of the Slaughter equation,²¹ based on the tricipital and subscapular skinfolds, for subjects aged between 12 and 13.9 years old.²²

For the diagnosis of low weight, two different criteria were used (a Z score below 2 or a weight for age percentile below 3). The presence of height for sex values below the 3rd percentile was considered as short stature. In all cases, tables proposed by the Argentine Society of Pediatrics²³ were used as reference.

For the diagnosis of overweight and obesity, the Argentine Society of Pediatrics guidelines²⁴

were followed; in these guidelines, a BMI value with a Z score between 1 and 2 was considered as overweight, and when the Z score was above 2, it was deemed as obesity. In turn, waist circumference values over the 90th percentile indicated abdominal obesity.²⁵

With respect to the classification of results obtained by estimating body fat percentage, cut-off points proposed by Williams et al were used, which considered the presence of $\geq 25\%$ in male and of $\geq 30\%$ in female adolescents as fat excess.²⁶

By analyzing the combination of BMI, waist circumference and body fat percentage data, a subset of subjects simultaneously diagnosed by these three measurements was defined.

Statistical analysis

The SPSS software for Windows was used (version 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL). Data were expressed as mean \pm standard deviation (SD) of the mean, unless otherwise specified, and were analyzed by the Student's t test. Frequency values were analyzed using the χ^2 test. A *p* value of <0.05 was statistically significant.

RESULTS

Overall characteristics of the sample are described in *Table 1*. No differences were observed regarding age, weight and waist circumference between female and male adolescents, though a difference was seen in height (which was significantly higher among boys) and in the assessment of skinfolds and estimated body fat percentage, with values significantly higher among girls.

Low weight prevalence

Of the total sample, 2 male subjects had a BMI with a Z score below 2, which corresponded

TABLE 1. Overall characteristics of the sample

Outcome measures	Boys (n= 327)	Girls (n= 384)	<i>p</i>
Age (years)	13.2 \pm 0.3	13.2 \pm 0.3	0.97
Weight (kg)	55.0 \pm 0.8	53.7 \pm 11.3	0.18
Height (cm)	1.59 \pm 0.08	1.57 \pm 0.06	< 0.001
BMI (kg/cm ²)	21.5 \pm 4.4	21.6 \pm 4.1	0.61
Waist (cm)	76.5 \pm 11.5	75.8 \pm 10.3	0.35
Subscapular skinfold (mm)	12.27 \pm 9.45	15.78 \pm 8.90	< 0.001
Tricipital skinfold (mm)	16.02 \pm 9.01	19.62 \pm 8.34	< 0.001
Body fat (%)	23.69 \pm 14.01	28.28 \pm 9.62	< 0.001

Values show the mean \pm standard deviation.

BMI: body mass index.

to a low weight prevalence of 0.3%, as per this approach. In turn, using a body weight percentile below 3 by sex and age as diagnostic criteria, the total number of cases increased to 5, resulting in a 0.7% of low weight in the studied sample. Only 3 subjects (0.4%) had a height for the age below the 3rd percentile, and 2 of them also had a body weight below the 3rd percentile.

Overweight and obesity prevalence estimated by body mass index

The prevalence of overweight was 26.4%, and that of obesity, 14.1%. Overweight prevalence was similar among boys and girls (27.5% and 25.5%, respectively), but obesity frequency was higher among boys (16.9% and 11.7%, respectively), although this difference was not statistically significant ($p = 0.052$).

Abdominal obesity prevalence

Of all the subjects, 15.8% had waist circumference values above the 90th percentile. No significant differences were found between boys and girls.

Classification according to body fat estimated by skinfold measurement

Of the sample, 36.8% had values above normal. Even though the percentage was slightly higher in girls compared to boys (37.4% and 36.0%, respectively), this difference did not reach statistical significance.

Association among overweight classifications by body mass index, waist circumference and fat percentage

Considering as diagnostic criterion the coexistence of a BMI with a Z score over 2, a

waist circumference above the 90th percentile by age and gender, and a high body fat percentage, a prevalence of 11.53% of obesity diagnosed simultaneously as per the three criteria was registered in all the sample. This value was slightly higher among boys (12.23%) when compared to girls (10.94%) (Table 2).

DISCUSSION

As far as we know, this is the first epidemiological study conducted in the Province of La Pampa. Even though in other studies,^{10,27} data of adolescents of our province are included as part of the survey, their designs have certain limitations regarding the description of the regional reality. Specifically, in the National Survey on Nutrition and Health,²⁷ boys older than 72 months of age were not included in the sample, while girls were evaluated as a whole with the rest of women between 10 and 49 years old. In turn, in the study by Kovalskys et al,¹⁰ data were collected from pediatric offices and were reported as part of the south region, which included La Pampa and provinces of the Patagonia region.¹⁰ Therefore, although this information contributed to improving our knowledge about the regional nutritional status, obtaining specific data for the province was a health need.

The evaluated age group was selected taking into account other previous studies that presented evidence in relation to age ranges similar to those of our sample^{7,10} and because it was logistically convenient.

An aspect to underscore from the present study was the small prevalence of low weight and short stature. Besides difficulties inherent to the interpretation of these results considering that most of the studies conducted to detect low

TABLE 2. Association among overweight classifications by body mass index, waist circumference and body fat percentage estimated by skinfold measurement

BMI Category	High waist value, n (%)	High fat value	High waist + fat value
<i>Boys</i>			
Normal weight (n= 182)	3 (1.6)	21 (11.5)	3 (1.6)
Overweight (n= 90)	11 (12.2)	46 (51.1)	10 (11.1)
Obesity (n= 55)	40 (72.7)	51 (92.7)	40 (72.7)
<i>Girls</i>			
Normal weight (n= 241)	0 (0.0)	28 (11.6)	0 (0.0)
Overweight (n= 98)	18 (18.4)	71 (72.4)	17
Obesity (n= 45)	42 (93.3)	45 (100)	42

Values show the mean \pm standard deviation.

BMI: body mass index.

weight subjects have generally been oriented to younger children,²⁶ this reality markedly contrasts with that reported in another region of Argentina among adolescents of similar age.²⁸ Taking into account that, by and large, healthcare aide programs conducted in the region have been focused on the detection of subjects at risk of undernourishment, the small prevalence of low weight and particularly short stature for age could reflect measures implemented in this sense.

It is interesting to point out that both overweight as well as obesity recorded prevalences are above those reported nationally for the age range from 12 to 13.9 years old by Kovalskys et al. in 2003 and over those reported by the same group for the Patagonia region for the age range from 10 to 19 years old. It is worth noting that having included in our study subjects from urban and rural areas, overweight prevalence was higher than that reported in 10-11 year old children attending schools in the metropolitan area of Buenos Aires.²⁹ These discrepancies could reflect the growth of this nutritional problem at a national level in recent years (considering that the study in the metropolitan area was conducted in 2007). However, the influence of characteristics of the region that could be favoring weight gain cannot be ruled out. In this sense, data from a preliminary study carried out in General Acha (province of La Pampa) in 2013 indicated a prevalence of 40% of sedentary life in children, a low fruit and vegetable consumption and a high intake of sugar sweetened beverages (Martínez and Mayer, unpublished data), aspects that should be evaluated at a regional level in future studies.

Taking into account that, in the Province of La Pampa, at present, there are different ongoing strategies oriented towards obesity prevention (including the implementation of three national programs and two provincial programs of physical activity and healthy diet promotion, and the program Healthy Districts, among others), these results underscore the importance of assessing, in future studies, the influence of present risk factors and of adjusting prevention programs on the basis of the design of new strategies more specifically focused on the local reality.

Another aspect to be pointed out from the study was the assessment of waist circumference. Considering that central obesity is significantly correlated with an increase in the risk of metabolic and cardiovascular complications,³⁰⁻³² waist

circumference evaluation would enable to identify a subset of subjects particularly at risk. There are pieces of evidence that indicate that the prevalence of central obesity has increased in some regions in the last decades to a level beyond the BMI.⁷

For the present study, body fat percentage was estimated with the Slaughter formula.^{21,22,33} Although this approach presents a good correlation with the percentage of body fat evaluated with DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry), it also has limitations, particularly when used in the evaluation of obese adolescents in whom fat excess is usually overestimated.²² Apart from these limitations, the presence of body fat percentages over the cut-off points suggested by Williams et al. (1992) have been proposed to be significantly associated with a higher presence of cardiovascular risk factors.²⁶

Aiming at improving the specificity of the methodology used to diagnose obesity in our sample, data were reevaluated by developing an arbitrary diagnostic criterion, demanding the coexistence of high BMI, waist circumference and body fat percentage values. This diagnostic approach, based on the compound analysis of body composition proposed by the Canadian Society of Sports Physiology³⁴ enabled us to confirm that, even though resorting to a methodology of lower sensitivity than the BMI *per se*, obesity prevalence in our province was still significantly higher than that reported in other regions of Argentina.¹⁰

It is worth pointing out that the assessment of a single age segment in our study renders the extrapolation of these results to the pediatric population difficult. However, we consider that this study also has important strengths, like obtaining anthropometric data by means of the direct examination in the hands of qualified evaluators and sample selection based on data from the National Census of 2010. Finally, the evaluation of subjects in the school setting is, according to our understanding, another advantage, given that the level of school attendance in this age group is 96.9%.³

CONCLUSIONS

Contrary to the small low weight prevalence in the region, overweight and obesity are significant problems in the studied population of La Pampa. This fact is consistent with the growing obesity epidemic worldwide and stresses the importance of reformulating current prevention policies. ■

REFERENCES

- Popkin BM, Doak CM. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev* 1998;56(4 Pt 1):106-14.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, 2000.
- Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. *Nutr Rev* 1994;52(9):285-98.
- Flores LS, Gaya AR, Petersen RD, Gaya A. Trends of underweight, overweight, and obesity in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89(5):456-61.
- Kelishadi R, Haghdooost AA, Sadeghirad B, Khajehkazemi R. Trend in the prevalence of obesity and overweight among Iranian children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;30(4):393-400.
- National Center for Health Statistics. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. *Vital Health Stat 1* 1994;(32):1-407.
- Tremblay MS, Shields M, Laviolette M, Craig CL, et al. Fitness of Canadian children and youth: results from the 2007-2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep.*
- McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ* 2003;326(7390):624.
- Uauy R, Albala C, Kain J. Obesity trends in Latin America: transiting from under- to overweight. *J Nutr* 2001;131(3):893S-899S.
- Kovalskys I, Bay L, Rausch Herscovici C, Berner E. Prevalencia de obesidad en una población de 10 a 19 años en la consulta pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(6):441-7.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles. Argentina 2013. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2015. Págs.158-66.
- Tremblay M, Onywera V, Obuchi S, Mälkiä E. Global physical activity transitions: emerging measurement and therapeutic opportunity? En 16th World Confederation for Physical Therapy Congress; 2011 Jun 20-23; Amsterdam.
- Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Ginebra, 2010. Págs.10-1.
- Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev* 2012;13(11):985-1000.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Indicadores básicos Argentina 2012. Buenos Aires, 2013.
- Maclean PS, Bergouignan A, Cornier MA, Jackman MR. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301(3):R581-600.
- Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108(3):712-8.
- Power C, Lake JK, Cole TJ. Body mass index and height from childhood to adulthood in the 1958 British born cohort. *Am J Clin Nutr* 1997;66(5):1094-101.
- Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, Gardner JD, et al. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 y. *Am J Clin Nutr* 1994;59(4):810-9.
- Stewart A, Marfell-Jones M, Olds T, De Ridder H. International standards for anthropometric assessment. Under date: International Society for de Advancement of Kinanthropometry; 2011.
- Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60(5):709-23.
- Freedman DS, Horlick M, Berenson GS. A comparison of the Slaughter skinfold-thickness equations and BMI in predicting body fatness and cardiovascular disease risk factor levels in children. *Am J Clin Nutr* 2013;98(6):1417-24.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
- Comité Nacional de Nutrición. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):256-66.
- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2014;145(4):439-44.
- Williams DP, Going SB, Lohman TG, Harsha DW, et al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *Am J Public Health* 1992;82(3):358-63.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Buenos Aires, 2007.
- Bejarano I, Dipierrri J, Alfaro E, Quispe Y, et al. Evolución en escolares de San Salvador de Jujuy. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(2):101-9.
- Kovalskys I, Holway F, Ugalde V, De Gregorio MJ. Análisis sobre los factores vinculados a sobrepeso y obesidad en niños de 10 y 11 años que asisten a escuelas públicas en el área metropolitana de Buenos Aires. Buenos Aires: ILSI Argentina; 2007.
- Flodmark CE, Sveger T, Nilsson-Ehle P. Waist measurement correlates to a potentially atherogenic lipoprotein profile in obese 12-14 year-old children. *Acta Paediatr* 1994;83(9):941-5.
- Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, et al. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr* 1996;64(1):12-7.
- Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999;69(2):308-17.
- Freedman DS, Wang J, Thornton JC, Mei Z, et al. Racial/ethnic differences in body fatness among children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(5):1105-11.
- Canadian Society for Exercise Physiology. The Canadian Physical Activity, Fitness and Lifestyle Approach. 3rd ed. Ottawa: Canadian Society for Exercise Physiology; 2003.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Vivienda 2010. [Accessed on: October 22, 2015]. Available at: <http://www.censo2010.indec.gov.ar/>.

Trombosis en el recién nacido

Thrombosis in newborn infants

Dra. Viviana Bacciedoni^{a,b}, Dra. Myriam Attie^c y Dr. Hugo Donato^{d,e}

Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional.

RESUMEN

La probabilidad de padecer trombosis es mucho mayor en el período neonatal que en cualquier otra etapa pediátrica. La labilidad del particular sistema hemostático del neonato, sumada a los múltiples factores de riesgo a que está expuesto y la presencia casi constante de catéteres, son responsables de este hecho. Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales y ocurren principalmente en los miembros, la aurícula derecha y las venas renales. El accidente cerebrovascular puede ser causado por la oclusión del flujo arterial que llega al cerebro o del sistema de drenaje venoso de este. La púrpura fulminans es una patología de altísima gravedad, que debe ser considerada una emergencia médica y se debe a la deficiencia grave de proteína C o, menos frecuentemente, de proteína S o antitrombina. La mayoría de los episodios trombóticos tienen indicación de tratamiento anticoagulante, que se puede realizar con heparina no fraccionada y/o con heparina de bajo peso molecular. La púrpura fulminans requiere terapia de sustitución con proteína C y/o plasma fresco. El tratamiento trombolítico se realiza con activador tisular del plasminógeno y debe quedar reservado solo para aquellas trombosis cuya localización implique compromiso de vida o pérdida de un órgano o de un miembro.

Palabras clave: trombosis, recién nacido, heparina, anticoagulantes, terapia trombolítica.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.159>

INTRODUCCIÓN

En el primer mes de vida, la probabilidad de padecer complicaciones trombóticas es 40 veces superior a cualquier otra edad pediátrica, en especial en aquellos niños críticamente enfermos o que precisan catéter central. Este último es, sin duda, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de tromboembolismo, tanto arterial como venoso. Aproximadamente, el 90% de los eventos tromboembólicos están asociados a algún tipo de catéter.^{1,2} Este favorece la ocurrencia de trombosis a través de distintos mecanismos, ya sea actuando

aisladamente o en forma combinada entre ellos: provoca daño mecánico de la pared vascular y enlentecimiento o interrupción del flujo sanguíneo; está fabricado con material que es potencialmente trombogénico; y es utilizado para infundir sustancias que dañan la pared vascular.³ Los otros factores predisponentes son asfisia perinatal, prematuridad, trastornos cardíacos, sepsis, hipoxia y diabetes materna. Los estados protrombóticos hereditarios juegan un rol poco importante en este período.⁴

La incidencia global de tromboembolismo en recién nacidos hospitalizados es de aproximadamente 2,4 por 1000 admisiones.^{2,5} Se ha comunicado que el 1% de los neonatos con catéteres presentan síntomas sugestivos de trombosis,⁶ y se estima que la incidencia de trombosis asintomática asociada a catéteres está en el orden del 20% al 30%.⁷⁻¹¹

Su manejo adecuado se complica debido a que, generalmente, se extrapolan conductas de tratamiento del adulto. Sin embargo, en los últimos años, se han evidenciado importantes diferencias relacionadas con la edad en esta patología (epidemiología, pruebas diagnósticas, farmacocinética de los antitrombóticos), lo que está permitiendo comenzar a utilizar procedimientos diagnósticos y terapéuticos acordes a este período de la vida.

CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA HEMOSTÁTICO DEL RECIÉN NACIDO

El sistema hemostático del recién nacido presenta una serie de características especiales en relación con el adulto, que lo vuelven especialmente lábil.¹² Síntesis disminuida de varias proteínas de coagulación (factores II, VII, IX, X,

- a Hospital Pediátrico A. Fleming, Servicio de Hematología.
- b Hospital L. Lagomaggiore, Hematología Neonatal. Ciudad de Mendoza, Mendoza
- c Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Servicio de Hematología.
- d Consultorios de Hematología Infantil. Ciudad de Buenos Aires
- e Hospital del Niño de San Justo, Sección Hematología/Oncología, San Justo, Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Hugo Donato:
hedonato@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 28-7-2015
Aceptado: 6-8-2015

XI y XII, quinínogeno de alto peso molecular, antitrombina III, proteínas S y C), actividad funcional alterada de otras (fibrinógeno, plasminógeno), depuración acelerada de factores y diferencias en el funcionalismo plaquetario son algunas de las particularidades que diferencian el sistema hemostático del neonato y del adulto. Además, tanto los estímulos recibidos durante el parto (acidosis, hipoxia, cambios térmicos, liberación de factores tisulares) como la exposición frecuente a traumas y manipulaciones determinan que el mecanismo de coagulación se encuentre en estado de mayor activación que el del adulto. Si bien los componentes del sistema de hemostasia comienzan a sintetizarse a la semana diez de gestación y sus niveles van luego aumentando gradualmente, los valores que alcanzan al momento del nacimiento difieren notablemente entre varios de ellos (Tabla 1).^{9,13-17}

Con respecto a los factores de coagulación, los datos más relevantes son los siguientes:^{7,16,18-24}

- Los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X) y los factores de contacto (XII, XI, precalicreína y quinínogeno de alto

peso molecular) están disminuidos en grado variable.

- El fibrinógeno y los factores V, VIII y XIII presentan valores similares al adulto.
- El nivel del factor Von Willebrand casi duplica el del adulto.

El tiempo necesario para que los factores disminuidos alcancen valores normales es variable y puede oscilar entre pocos días y varios meses.^{14-16,19,25,26} La mayoría alcanza el 80% del valor del adulto a los seis meses.

Además, el fibrinógeno es cuantitativamente normal, pero presenta diferencias cualitativas, pues tiene mayor contenido de ácido siálico y una vida media menor.²⁷⁻³⁰

A pesar de estas alteraciones, en el neonato, se mantiene el equilibrio hemostático porque los inhibidores naturales también presentan diferencias respecto al adulto.^{13-15,19,25,26,31-35}

- La antitrombina está reducida en un 50% y las proteínas C y S, en un 60%.
- La proteína S circula completamente libre (forma activa), pues el neonato no tiene C4b, que liga la proteína S.

TABLA 1. Valores promedio normales de factores procoagulantes, inhibidores y fibrinolíticos a las 24 horas de vida y tiempo aproximado necesario para alcanzar niveles normales

	Recién nacido de término	Recién nacido pretérmino	Tiempo para alcanzar el valor normal
<i>Procoagulantes:</i>			
Fibrinógeno#	2,83	2,43	Al nacer
F. II*	0,48	0,45	2-12 meses
F. V	0,72	0,88	Al nacer
F. VII*	0,66	0,67	2-12 meses
F. VIII	1,00	1,11	Al nacer
F. IX*#	0,53	0,35	3-9 meses
F. X*	0,40	0,41	2-12 meses
F. XI*#	0,38	0,30	1-2 meses
F. XII*#	0,53	0,38	9-14 días
F. XIII*	0,79	0,70	4-5 días
Precalicreína*	0,37	0,33	Más de 6 meses
HMWK*	0,54	0,49	2-3 meses
F. Von Willebrand*	1,53	1,36	5-6 meses
<i>Inhibidores:</i>			
Antitrombina*#	0,63	0,38	3 meses
A2M*#	1,39	1,1	Adulto
Proteína C*#	0,35	0,28	2-9 meses
Proteína S*#	0,36	0,26	3 meses
<i>Fibrinolíticos:</i>			
Plasminógeno*	1,95	1,70	6-12 meses
Alfa 2 AP*	0,85	0,78	3-4 días
PAI*#	6,40	5,40	3-4 días
TPA*	9,60	8,48	3-4 días

El fibrinógeno está expresado en g/L; todos los demás valores están expresados en U/mL.

F.: factor; HMWK: quinínogeno de alto peso molecular; A2M: alfa-2-macroglobulina; Alfa 2 AP: alfa-2-antiplasmina;

PAI: inhibidor del activador tisular del plasminógeno; TPA: activador tisular del plasminógeno.

* Valores distintos al adulto; # valores distintos en recién nacidos pretérmino y en nacidos a término.

- La alfa-2-macroglobulina está elevada a aproximadamente el doble del adulto.

La actividad fibrinolítica también está alterada, con niveles de plasminógeno reducidos al 50%.

Muchas de estas diferencias recién descritas en todo el sistema hemostático son aún más marcadas en el prematuro.

CUADROS CLÍNICOS

Trombosis venosas

Trombosis venosa profunda

Es una patología frecuente en los pacientes internados en la Unidad de Cuidados Críticos, con incidencias informadas de 2% a 22%. La trombosis de vena cava superior puede ser asintomática o manifestarse con edema de cuello, cara y/o zona superior del tórax, circulación colateral y eventual insuficiencia cardíaca aguda.³⁶ La trombosis en los miembros se puede manifestar con cambio de coloración, tumefacción, edema, dolor, aumento de temperatura y cianosis. En caso de compromiso de los miembros superiores, también puede presentarse como síndrome de vena cava superior.^{18,19,26,37,38}

El síndrome postrombótico es una complicación a largo plazo que puede aparecer como consecuencia de trombosis neonatal, a partir del mes del episodio y hasta diez años después. Se caracteriza por edema crónico en las extremidades con decoloración de la piel, dificultad para la cicatrización de las heridas, úlceras en la piel y, frecuentemente, impotencia funcional. Aparece como resultado de la extravasación de hematíes y mediadores inflamatorios luego del daño de las válvulas venosas por el trombo.³⁹

Trombosis de vena renal

Representa alrededor del 10% de las trombosis venosas en el período neonatal.^{1,40} Es la trombosis más frecuente no relacionada con el catéter venoso central. Clínicamente, se puede presentar como masa palpable en flanco, hematuria, proteinuria, trombocitopenia, falla renal y/o hipertensión arterial.^{1,35} La tríada clásica de masa palpable, hematuria y falla renal se ve solo en el 13% de los pacientes.⁴¹ Si en su progresión alcanza la vena cava (alrededor del 50% de los casos), puede, además, observarse edema, hipotermia y cianosis en los miembros inferiores.⁴¹⁻⁴⁵ En aproximadamente un 25% de los casos es bilateral.^{5,46}

Se presenta durante el primer mes de vida, por lo general, en los tres primeros días (67% de los casos), pero también puede desarrollarse intraútero.^{1,13,25,32-35,42,43,47,48}

Los factores de riesgo que se asocian con esta patología son asfixia, deshidratación, acidosis, hipotensión arterial, policitemia y diabetes materna.

El diagnóstico se realiza con ecografía doppler, que muestra pérdida de la diferenciación corticomedular renal o, preferentemente, con ecografía doppler color, en la que se observa la ausencia de flujo de la vena afectada.^{35,49-51}

El tratamiento anticoagulante con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular ha aumentado de modo considerable la supervivencia, que está actualmente en el orden del 85%,^{1,40} y, además, evita la atrofia renal secular en 2/3 de los pacientes.⁴¹

Trombosis de aurícula derecha

Representa aproximadamente el 6% de las trombosis neonatales. El catéter venoso central está presente en casi todos los casos.⁵² La presentación clínica es variable, con signos de insuficiencia cardíaca derecha, sepsis persistente, aparición súbita de soplo cardíaco, bradicardia, taquiarritmia o dificultad respiratoria.^{1,20} El método diagnóstico de elección es el ecocardiograma transtorácico.

Las complicaciones más graves son el tromboembolismo pulmonar, que se manifiesta como síndrome de dificultad respiratoria aguda, y el accidente cerebrovascular (ACV).

Trombosis arteriales

Las trombosis arteriales son, en general, una complicación iatrogénica de la cateterización de la arteria umbilical, las arterias periféricas o la arteria femoral. Su verdadera incidencia en recién nacidos se desconoce, ya que varía según el método utilizado para su evaluación: de 1% a 3% basado en signos clínicos, de 14% a 35% por ecografía y 64% por estudios angiográficos.^{1,53-56} La sintomatología depende de la localización del trombo y su extensión, que puede variar desde casi nula (mal funcionamiento del catéter) hasta isquemia masiva con potencial pérdida de miembro, hipertensión arterial con o sin insuficiencia renal (oclusión de la arteria renal), enterocolitis necrotizante (oclusión de la arteria mesentérica) o, incluso, embolia cerebral (por persistencia del foramen oval).^{1,57,58}

La angiografía, que es el procedimiento de elección en niños mayores y adultos, no es utilizada en forma habitual en neonatos por los riesgos que implica el procedimiento. Es por eso por lo que, generalmente, se usa la ecografía doppler para confirmar el diagnóstico, aunque su verdadera especificidad no haya sido aún validada y, en algunos casos, pueda producir falsos resultados negativos.^{1,2,4,28}

El tratamiento es difícil de decidir. La remoción del catéter es obligatoria, salvo aisladas excepciones. El riesgo/beneficio de

utilizar anticoagulantes y trombolíticos no está establecido con claridad, por lo que debe ser evaluado en cada caso en particular.¹ En líneas generales, si las trombosis no son oclusivas, pueden resolverse retirando el catéter, sin tratamiento anticoagulante; en cambio, si la oclusión es importante, el tratamiento inicial es heparina.⁴ En algunas situaciones específicas, con riesgo inminente de vida o de pérdida de un órgano o un miembro, se debe intentar el tratamiento trombolítico.¹

Accidente cerebrovascular

El ACV puede ser debido a la oclusión del flujo arterial que llega al cerebro o del sistema de drenaje venoso de este –trombosis de senos venosos (TSV)–. La presentación característica es con convulsiones o letargia. La aparición de signos focales no es frecuente, y ocurre hemiparesia en menos del 25% de los niños con ACV isquémico y en menos del 10% de los casos de TSV.^{4,40,59-64} También pueden observarse fontanela anterior tensa, diastasis de suturas de los huesos del cráneo y dilatación de las venas del cuero cabelludo en los casos de TSV.^{40,60,62,65}

El diagnóstico confirmatorio de ACV isquémico se realiza mediante angiografía o angiorresonancia magnética.^{40,66} Para la TSV, es de elección la resonancia magnética, pero también brindan resultados satisfactorios la ecografía doppler transfontanelar y la ecografía convencional.⁶⁷⁻⁷⁰

La supervivencia sin secuela neurológica está en el orden de 33% a 50% aproximadamente.^{40,60,71,72}

No se recomienda el tratamiento anticoagulante para el ACV, a menos que sea cardioembólico, en cuyo caso debe utilizarse heparina.^{40,73} Para la TSV sin áreas isquémicas extensas ni hemorragia intracerebral, se recomienda heparinización. Si presenta áreas isquémicas extensas o hemorragia intracerebral, se debe realizar un monitoreo cerebral y comenzar con anticoagulación si el trombo se extiende.^{40,73}

Púrpura fulminans

Es una patología de altísima gravedad, que debe ser considerada una emergencia médica. Se manifiesta en niños con deficiencia grave de proteína C o, con mucha menos frecuencia, de proteína S o antitrombina.⁷⁴⁻⁷⁶ Las lesiones se manifiestan en capilares de la piel, el cerebro y los riñones, debido a que la función de la proteína C se desarrolla fundamentalmente en la microcirculación.

La presentación clínica es característica.^{40,74,75,77-81} Son niños que ya al nacer suelen presentar daño cerebral y/o oftálmico secundario a trombosis in-

trauterina y que, en las primeras horas de vida, manifiestan el cuadro completo en forma catastrófica. Las lesiones cutáneas comienzan como pequeñas lesiones equimóticas, que gradualmente se van extendiendo en forma radial, cambian su coloración a rojo/negruzca, forman bullas y, por último, se vuelven necróticas y gangrenosas. Las lesiones se localizan, sobre todo, en las extremidades, pero pueden aparecer en cualquier otro sitio. La presencia de otras manifestaciones hemorrágicas, secundarias a coagulación intravascular diseminada, es casi constante. A veces, puede presentarse trombosis de grandes vasos.

El diagnóstico definitivo está basado en encontrar concentraciones bajas o no detectables de proteína S o C, un alto grado de sospecha frente al cuadro clínico y el reconocimiento de un estado heterocigota en ambos padres.^{40,81,82}

El cuadro cede con la administración de concentrado de proteína C (60 UI/kg cada 6-8 horas, con posterior ajuste individual de dosis) o, en su defecto, con plasma fresco congelado (10-20 ml/kg cada 8-12 horas). En la deficiencia de proteína S, el tratamiento sustitutivo se efectúa con plasma fresco congelado.^{79,83}

El tratamiento se mantiene hasta que las lesiones se resuelvan completamente, lo cual ocurre dentro de las 6-8 semanas.⁴⁰ El tratamiento a largo plazo se debe realizar con anticoagulación oral (manteniendo la razón internacional normatizada –RIN– entre 2,5 y 4,5) o con heparina de bajo peso molecular (HBPM), junto con terapia de reemplazo con proteína C (o S), de acuerdo con la sintomatología del paciente.^{40,80} La opción para la curación definitiva de la enfermedad es el trasplante hepático.^{40,75}

TRATAMIENTO

Manejo general de las trombosis

Para la trombosis asintomática, se realizan cuidados de soporte y se recomienda monitorear el tamaño del coágulo. Si el trombo se asocia a catéter venoso central, este debe ser removido. Si el trombo progresa, se instaura el tratamiento anticoagulante.⁷³

Para la trombosis sintomática, se recomienda el tratamiento con anticoagulantes y/o, raramente, trombolíticos. Los catéteres venosos centrales o umbilicales asociados a trombos deben ser removidos, si es posible después de tres a cinco días de anticoagulación.^{73,84} Los catéteres arteriales periféricos asociados a trombosis deben ser removidos rápidamente.⁷³ La trombectomía quirúrgica rara vez está indicada en neonatos, ya que es un procedimiento limitado por el pequeño tamaño de los vasos y la inestabilidad clínica del paciente.⁸⁵

Tratamiento anticoagulante

No se cuenta con suficientes estudios aleatorizados y controlados sobre anticoagulación en pediatría, por lo que los esquemas terapéuticos utilizados en estos pacientes se basan en estudios con pequeña cantidad de casos y guías adaptadas de tratamientos de adultos. Actualmente, las recomendaciones más utilizadas son las dadas por expertos y se basan en la evidencia, teniendo en cuenta que la mayoría tienen grado de evidencia 2 C.^{26,73,86}

En los recién nacidos, existen dos inconvenientes adicionales. Por un lado, puede ser difícil obtener accesos venosos adecuados para realizar las extracciones necesarias para el control del tratamiento. Por el otro, debe considerarse que estos niños se alimentan con leches que contienen diferentes concentraciones de vitamina K, lo que complica el uso de anticoagulantes orales.

Las drogas antitrombóticas más usadas son heparina no fraccionada y HBPM. Los trombolíticos, en general, no están indicados, excepto en situaciones de compromiso vital. Las nuevas drogas anticoagulantes se encuentran en evaluación y aún no pueden ser recomendadas para su uso en recién nacidos.

La duración óptima de la terapia no está claramente establecida, pero, en general, se recomienda administrarla de seis semanas a tres meses, según la situación clínica.^{73,87}

Antes de comenzar el tratamiento antitrombótico, es conveniente chequear el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), plaquetas y fibrinógeno. Durante el tratamiento anticoagulante, el recuento de plaquetas debe mantenerse por encima de $50 \times 10^9/L$ y el fibrinógeno, mayor de 100 mg/dL. Además, es conveniente realizar una ecografía cerebral previa, sobre todo en prematuros.

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada actúa potenciando la acción de la antitrombina, que inactiva la trombina y el factor X activado (FXa). Necesita, para ejercer su acción, una cantidad adecuada de antitrombina. Considerando que, al nacer, la concentración de antitrombina y la capacidad para generar trombina están fisiológicamente disminuidas (y más aún en el pretérmino), a veces, es necesaria su administración para alcanzar una anticoagulación adecuada.^{88,89}

Se administra una dosis inicial de 75 UI/kg en bolo (10 minutos) y luego se mantiene con una dosis de 28 UI/kg/hora. El objetivo es lograr un nivel de anti-FXa de 0,3-0,7 UI/mL a las cuatro horas de la administración y una actividad de

TPTA de 1,5 a 2 veces el valor normal.^{88,90} Una vez alcanzado el rango terapéutico adecuado, se debe controlar cada 24 h con TPTA y recuento plaquetario.

Los efectos secundarios más importantes son el sangrado por exceso de dosis y la trombocitopenia inducida por heparina. En caso de sangrado, se debe suspender la droga y, si fuera necesario, administrar sulfato de protamina (1 mg de protamina cada 100 UI de heparina, en infusión endovenosa de 10 minutos).

Sus principales ventajas son el bajo costo y la rápida reversibilidad de su efecto si fuera necesario, ya que su vida media es de una hora.

Heparina de bajo peso molecular

Sus ventajas con respecto a la heparina no fraccionada son la administración subcutánea, la dosis cada 12-24 horas, la mínima necesidad de monitoreo, la respuesta más predecible y el menor riesgo de sangrado y de trombocitopenia inducida por la heparina.⁴

La HBPM más usada en neonatos es la enoxaparina. Para el tratamiento de trombosis, se recomienda la dosis de 1,5 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas,⁷³ aunque actualmente existe evidencia de que, para alcanzar el rango terapéutico adecuado, la dosis útil está alrededor de 1,7 mg/kg en niños de término y 2 mg/kg en prematuros.⁹¹ El objetivo es alcanzar un nivel de anti-FXa de 0,5-1 UI/mL. Para el uso como profilaxis, se recomienda la mitad de la dosis terapéutica con el fin de lograr un anti-FXa de 0,1-0,3 UI/mL.

Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales utilizados de manera habitual son antagonistas de la vitamina K y, por lo tanto, ejercen su acción disminuyendo la actividad funcional de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X). Considerando que el recién nacido tiene fisiológicamente niveles disminuidos de estos factores, el uso de estas drogas en el neonato se vuelve, entonces, problemático, sobre todo, por la gran variabilidad en la cantidad de vitamina K que tienen las distintas leches y que condiciona la respuesta al tratamiento: mientras que las fórmulas maternizadas contienen suplementos de vitamina K para prevenir la enfermedad hemorrágica por su deficiencia, lo que lleva a que los niños alimentados de esta manera sean relativamente resistentes a la medicación, la leche materna tiene baja concentración de vitamina K y, por lo tanto, estos niños son muy sensibles al tratamiento.^{1,73,92} Además, este tratamiento requiere monitoreos frecuentes, con la consiguiente dificultad para

encontrar accesos venosos adecuados para la toma de muestras.¹

De acuerdo, entonces, con la evidencia existente, el uso de antagonistas de la vitamina K en recién nacidos debe ser evitado en la medida de lo posible.¹ Sin embargo, para tomar una decisión, también debe considerarse el hecho de que mantener una anticoagulación con HBPM durante varias semanas implica para el niño una conducta invasiva, que, en algunas oportunidades, lleva al no cumplimiento adecuado del tratamiento. Por lo tanto, tomando las precauciones del caso y realizando los controles con la frecuencia necesaria de acuerdo con las características de cada paciente, se puede indicar anticoagulación oral cuando va a ser de larga duración. Durante el tratamiento, se debe estar especialmente atento a las situaciones de variación en el tipo o la cantidad de la alimentación que recibe, a la ocurrencia de complicaciones infecciosas (en especial, gastrointestinales) y a la administración de antibióticos.³ En el caso de niños alimentados solo con leche materna, se puede compensar la baja ingesta de vitamina K provista por esta mediante la administración de dosis profilácticas de vitamina K o de pequeñas cantidades diarias de fórmula maternizada.^{1,73}

Se puede utilizar warfarina o acenocumarol. La dosis de comienzo recomendada es de 0,2 mg/kg/día para alcanzar una RIN entre 2 y 3,⁴⁰ aunque se ha visto que, en lactantes, la dosis útil promedio es de aproximadamente 0,33 mg/kg/día.⁹³ En caso de sangrado por exceso de dosis, se debe neutralizar su efecto mediante la administración de vitamina K.⁴⁰

Los anticoagulantes orales alternativos, como argatroban, bivalirudina o fondaparinux, todavía no tienen indicación en neonatos.⁹⁴

Tratamiento trombolítico

Las drogas trombolíticas, en general, actúan promoviendo la conversión del plasminógeno a plasmina, la cual actúa sobre la fibrina, la degrada y produce la lisis del trombo. Dado que la actividad trombolítica puede estar reducida en estos pacientes por la concentración disminuida de plasminógeno, el efecto terapéutico de estas drogas puede estar limitado. La suplementación con plasminógeno por administración de plasma fresco congelado puede mejorar la actividad fibrinolítica.

Considerando el riesgo elevado de sangrado de este tratamiento, debe quedar reservado solo a aquellos niños que presenten trombosis cuya localización implique compromiso de vida o pérdida de un órgano o de un miembro.^{1,95,96} Está contraindicado en las siguientes situaciones:

sangrado activo, cirugía mayor o hemorragia en los diez días previos, neurocirugía dentro de las tres semanas, evento asfíctico grave dentro de los siete días, procedimiento invasivo en los tres días anteriores, convulsiones en las últimas 48 horas, edad gestacional menor de 32 semanas.⁹⁷

La droga de elección es el activador tisular del plasminógeno (*Tissue Plasminogen Activator*; TPA, por sus siglas en inglés). Se administra en infusión continua de 0,1–0,6 mg/kg/hora durante seis horas y puede usarse por vía central o periférica.⁷³ No se dispone de pruebas específicas de laboratorio para definir el rango terapéutico ni para la monitorización. Debe realizarse un estricto control clínico, de laboratorio y radiológico. El aumento de tiempo de protrombina, TPTA, productos de la degradación de la fibrina (PDF) o dímero D, así como la disminución del fibrinógeno, indican que hay respuesta al tratamiento trombolítico. Se recomienda mantener el fibrinógeno en valores por encima de 100 mg/dL. Si hay sangrado, se recomienda administrar crioprecipitados (5–10 ml/kg) o fibrinógeno y, si hay riesgo vital, agregar antifibrinolíticos por vía endovenosa.

La mortalidad no está claramente definida y varía entre 1,2% y 13% de los casos tratados con TPA.^{98,99} La eficacia del tratamiento para obtener una resolución completa del coágulo es de 65% a 94%.^{100–102} ■

REFERENCIAS

- Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Rev* 2004;18(2):75–84.
- Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96(5 Pt 1):939–43.
- Donato H. Trastornos tromboticos. En: Donato H, Rapetti MC, eds. *Hematología Neonatal*. Buenos Aires: Fundasap; 2007. Págs.255–77.
- Albisetti M, Andrew M, Monagle P. Hemostatic abnormalities. En: De Alarcón P, Werner E, eds. *Neonatal hematology*. New York: Cambridge University Press; 2005. Págs.310–48.
- Hilario Barrio A, Gallego Herrero C, Miralles Molina M, Medina López C, et al. Trombosis venosa renal neonatal: diagnóstico precoz con ecografía Doppler y secuelas a largo plazo. *Radiología* 2009;51(6):583–90.
- O'Neill JA Jr, Neblett WW 3rd, Born ML. Management of major thromboembolic complications of umbilical artery catheters. *J Pediatr Surg* 1981;16(6):972–8.
- Olinsky A, Aitken FG, Isdale JM. Thrombus formation after umbilical arterial catheterisation. An angiographic study. *S Afr Med J* 1975;49(36):1467–70.
- Oppenheimer DA, Carroll BA, Garth KE. Ultrasonic detection of complications following umbilical arterial catheterization in the neonate. *Radiology* 1982;145(3):667–72.
- Horgan MJ, Bartoletti A, Polansky S, Peters JC, et al. Effect of heparin infusates in umbilical arterial catheters on frequency of thrombotic complications. *J Pediatr* 1987;111(5):774–8.
- Seibert JJ, Taylor BJ, Williamson SL, Williams BJ, et al. Sonographic detection of neonatal umbilical-artery thrombosis: clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148(5):965–8.
- Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to newborns and infants. En: Nathan DG, Orkin SH, Oski FA, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. Págs.114–58.

12. Donato H. Hemostasia normal en el feto y el recién nacido. En: Donato H, Rapetti MC, eds. *Hematología Neonatal*. Buenos Aires: Fundasap; 2007. Págs.195-205.
13. Nowak-Göttl U, Von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(3):F163-7.
14. Schmidt B, Zipursky A. Thrombotic disease in newborn infants. *Clin Perinatol* 1984;11(2):461-88.
15. Khilnani P, Goldstein B, Todres ID. Double lumen umbilical venous catheters in critically ill neonates: a randomized prospective study. *Crit Care Med* 1991;19(11):1348-51.
16. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83(5):1251-7.
17. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Trombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47(6):763-6.
18. Ament J, Newth CJ. Deep venous lines and thromboembolism. *Pediatr Pulmonol* 1995;20(6):347-8.
19. Marie I, Lévesque H, Cailleux N, Primard E, et al. Les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs. À propos de 49 cas. *Rev Med Interne* 1998;19(6):399-408.
20. Bertrand M, Present CA, Klein L, Scott E. Iatrogenic superior vena cava syndrome. A new entity. *Cancer* 1984;54(2):376-8.
21. Kramer SS, Taylor GA, Garfinkel DJ, Simmons MA. Lethal chylothoraces due to superior vena caval thrombosis in infants. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137(3):559-63.
22. LeCoultre C, Oberhänsli I, Mossaz A, Bugmann P, et al. Postoperative chylothorax in children: differences between vascular and traumatic origin. *J Pediatr Surg* 1991;26(5):519-23.
23. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70(1):165-72.
24. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988;72(5):1651-7.
25. Tinaztepe K, Buyan N, Tinaztepe B, Akkök N. The association of nephrotic syndrome and renal vein thrombosis: a clinicopathological analysis of eight pediatric patients. *Turk J Pediatr* 1989;31(1):1-18.
26. Mulvihill SJ, Fonkalsrud EW. Complications of superior versus inferior vena cava occlusion in infants receiving central total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1984;19(6):752-7.
27. Mitchell L, Chait P, Ginsberg J. Comparison of venography with ultrasound for the detection of venous thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. *Blood* 1999;94(Suppl 1):588a.
28. Edstrom CS, Christensen RD, Andrew M. Developmental aspects of blood hemostasis and disorders of coagulation and fibrinolysis in the neonatal period. En Christensen RD, ed. *Hematologic problems of the Neonate*. Philadelphia: Saunders; 2000. Págs.239-72.
29. Kurekci E, Kaye R, Koehler M. Chylothorax and chylopericardium: a complication of a central venous catheter. *J Pediatr* 1998;132(6):1064-6.
30. Barnes C, Newall F, Monagle P. Post-thrombotic syndrome. *Arch Dis Child* 2002;86(3):212-4.
31. Andrew M, Brooker LA. Hemostatic disorders in newborns. En: Polin R, Fox W, Abman S, eds. *Fetal and neonatal physiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. Págs.1803-33.
32. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy fetus. *Blood* 1996;88(3):900-6.
33. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Efficacy and safety of heparin anticoagulation for neonatal renal vein thrombosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16(2):127-31.
34. Wright NB, Blanch G, Walkinshaw S, Pilling DW. Antenatal and neonatal renal vein thrombosis: new ultrasonic features with high frequency transducers. *Pediatr Radiol* 1996;26(9):686-9.
35. Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. Hamilton BC: Decker Inc; 2000. Chapter 8, Thromboembolic complications in specific organ sites and pediatric diseases; Págs.231-76.
36. Ladino M, Ruiz-Esquide F, Guardia S. Trombosis venosa profunda en relación a un catéter central: edema neonatal en esclavina, un caso clínico. *Rev Chil Pediatr* 2001;72(4):340-4.
37. Rockoff MA, Gang DL, Vacanti JP. Fatal pulmonary embolism following removal of a central venous catheter. *J Pediatr Surg* 1984;19(3):307-9.
38. Derish MT, Smith DW, Frankel LR. Venous catheter thrombus formation and pulmonary embolism in children. *Pediatr Pulmonol* 1995;20(6):349-54.
39. Sharathkumar AA, Pipe SW. Post-thrombotic syndrome in children: a single center experience. *J Pediatric Hematol Oncol* 2008;30(4):261-6.
40. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):645S-87S.
41. Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. *J Pediatr Surg* 2000;35(11):1540-2.
42. Lalmand B, Avni EF, Nasr A, Ketelbant P, et al. Perinatal renal vein thrombosis: Sonographic demonstration. *J Ultrasound Med* 1990;9(8):437-42.
43. Duncan BW, Adzick NS, Longaker MT, Edwards JR, et al. In utero arterial embolism from renal vein thrombosis with successful postnatal thrombolytic therapy. *J Pediatr Surg* 1991;26(6):741-3.
44. Brill PW, Jagannath A, Winchester P, Markisz JA, et al. Adrenal hemorrhage and renal vein thrombosis in the newborn: MR imaging. *Radiology* 1989;170(1 Pt 1):95-8.
45. Laplante S, Patriquin HB, Robitaille P, Filiatrault D, et al. Renal vein thrombosis in children: evidence of early flow recovery with Doppler US. *Radiology* 1993;189(1):37-42.
46. Marks SD, Massicotte MP, Steele BT, Matsell DG, et al. Neonatal renal venous thrombosis: clinical outcomes and prevalence of prothrombotic disorders. *J Pediatr* 2005;146(6):811-6.
47. Sanders LD, Jequier S. Ultrasound demonstration of prenatal renal vein thrombosis. *Pediatr Radiol* 1989;19(2):133-5.
48. Cozzolino DJ, Cendron M. Bilateral renal vein thrombosis in a newborn: a case of prenatal renal vein thrombosis. *Urology* 1997;50(1):128-31.
49. Greene A, Cromie WJ, Goldman M. Computerized body tomography in neonatal renal vein thrombosis. *Urology* 1982;20(2):213-5.
50. Cremin BJ, Davey H, Oleszczuk-Raszke K. Neonatal renal venous thrombosis: sequential ultrasonic appearances. *Clin Radiol* 1991;44(1):52-5.
51. Hibbert J, Howlett DC, Greenwood KL, MacDonald LM, et al. The ultrasound appearances of neonatal renal vein thrombosis. *Br J Radiol* 1997;70(839):1191-4.
52. Avila ML, Solana CL, Laura JP, Suárez J, et al. Trombectomía auricular derecha en un recién nacido prematuro de muy bajo peso. *Arch Arg Pediatr* 2006;104(3):272-4.
53. Downs JB, Chapman RL Jr, Hawkins IF Jr. Prolonged radial-artery catheterization. An evaluation of heparinized catheters and continuous irrigation. *Arch Surg* 1974;108(5):671-3.
54. Hoar PF, Wilson RM, Mangano DT, Avery GJ 2nd, et al. Heparin bonding reduces thrombogenicity of pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med* 1981;305(17):993-5.
55. American Association of Critical-Care Nurses. Evaluation of the effects of heparinized and nonheparinized flush solutions on the patency of arterial pressure monitoring lines: the AACN Thunder Project. *Am J Crit Care* 1993;2(1):3-15.
56. Cohen RS, Ramachandran P, Kim EH, Glasscock GF. Retrospective analysis of risks associated with an umbilical artery catheter system for continuous monitoring of arterial oxygen tension. *J Perinatol* 1995;15(3):195-8.
57. Bryant BG. Drug, fluid, and blood products administered through the umbilical artery catheter: complication experiences from one NICU. *Neonatal Netw* 1990;9(1):27-32.
58. Glickstein JS, Rutkowski M, Schacht R, Friedman D. Renal blood flow

- velocity in neonates with and without umbilical artery catheters. *J Clin Ultrasound* 1994;22(9):543-50.
59. De Veber G. Canadian paediatric ischemic stroke registry: analysis of children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2000;48(3):526a.
 60. Barron TF, Gusnard DA, Zimmerman RA, Clancy RR. Cerebral venous thrombosis in neonates and children. *Pediatr Neurol* 1992;8(2):112-6.
 61. Shevell MI, Silver K, O'Gorman AM, Watters GV, et al. Neonatal dural sinus thrombosis. *Pediatr Neurol* 1989;5(3):161-5.
 62. Rivkin MJ, Anderson ML, Kaye EM. Neonatal idiopathic cerebral venous thrombosis: an unrecognized cause of transient seizures or lethargy. *Ann Neurol* 1992;32(1):51-6.
 63. De Veber G, Adams M, Andrew M. Neonatal cerebral thromboembolism: clinical and radiographic features. *Thromb Haemostas* 1997;78(Suppl):725.
 64. De Veber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345(6):417-23.
 65. De Veber G, Andrew M. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry: analysis I. *Pediatr Res* 1994;35:379a.
 66. Lynch JK, Hirtz DG, De Veber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002;109(1):116-23.
 67. Macchi PJ, Grossman RI, Gomori JM, Goldberg HI, et al. High field MR imaging of cerebral venous thrombosis. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10(1):10-5.
 68. Zimmerman RA, Bogdan AR, Gusnard DA. Pediatric magnetic resonance angiography: assessment of stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1992;15(1):60-4.
 69. Medlock MD, Olivero WC, Hanigan WC, Wright RM, et al. Children with cerebral venous thrombosis diagnosed with magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Neurosurgery* 1992;31(5):870-6.
 70. Bezinque SL, Slovis TL, Touchette AS, Schave DM, et al. Characterization of superior sagittal sinus blood flow velocity using color flow Doppler in neonates and infants. *Pediatr Radiol* 1995;25(3):175-9.
 71. De Veber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000;15(5):316-24.
 72. De Veber G, Adams M, Andrew M. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry (analysis III). *Can J Neurol Sci* 1995;22(Suppl):S24a.
 73. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
 74. Adcock DM, Brozna J, Marlar RA. Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost* 1990;16(4):333-40.
 75. Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the Subcommittee on Protein C and Protein S, International Committee on Thrombosis and Haemostasis. *J Pediatr* 1989;114(4 Pt 1):528-34.
 76. Mahasandana C, Suvatte V, Chuansumrit A, Marlar RA, et al. Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. *J Pediatr* 1990;117(5):750-3.
 77. Auletta MJ, Headington JT. Purpura fulminans. A cutaneous manifestation of severe protein C deficiency. *Arch Dermatol* 1988;124(9):1387-91.
 78. Adcock DM, Hicks MJ. Dermatopathology of skin necrosis associated with purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1990;16(4):283-92.
 79. Marlar RA, Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies. *Semin Thromb Hemost* 1990;16(4):299-309.
 80. Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. Hamilton BC: Decker Inc; 2000. Chapter 3, Congenital prothrombotic disorders: presentation during infancy and childhood; Págs.47-110.
 81. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002;119(2):295-309.
 82. Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, Schwarz HP, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *N Engl J Med* 1991;325(22):1565-8.
 83. Chalmers EA. Neonatal thrombosis. *J Clin Pathol* 2000;53(6):419-23.
 84. Edstrom CS, Christensen RD. Evaluation and treatment of thrombosis in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000;27(3):623-41.
 85. Lin PH, Dodson TF, Bush RL, Weiss VJ, et al. Surgical intervention for complications caused by femoral artery catheterization in pediatric patients. *J Vasc Surg* 2001;34(6):1071-8.
 86. Altuna D. Trombosis en pediatría. *Hematología (B Aires)* 2013;17:38-43.
 87. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatric* 2000;136(4):439-45.
 88. Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Blanchette V, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatric Res* 1994;35(1):78-83.
 89. Andrew M, Ofosu F, Schmidt B, Brooker L, et al. Heparin clearance and ex vivo recovery in newborn piglets and adult pigs. *Thromb Res* 1988;52(6):517-27.
 90. Schmidt B, Buchanan MR, Ofosu F, Brooker L, et al. Antithrombotic properties of heparin in a neonatal piglet model of thrombin-induced thrombosis. *Thromb Haemost* 1988;60(2):289-92.
 91. Streif W, Goebel G, Chan AK, Massicotte MP. Use of low molecular mass heparin (enoxaparin) in newborn infants: a prospective cohort study of 62 patients. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(5):F365-70.
 92. Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. Hamilton BC: Decker Inc; 2000. Chapter 9, Oral anticoagulation therapy in pediatric patients; Págs.278-356.
 93. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999;94(9):3007-14.
 94. Young G. Old and new antithrombotic drugs in neonates and neonates and infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16(6):349-54.
 95. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;119(1 Suppl):344S-370S.
 96. Ries M, Easton RL, Longstaff C, Zenker M, et al. Differences between neonates and adults in tissue-type-plasminogen activator (t-PA) catalyzed plasminogen activation with various effectors in carbohydrate sequences of fibrinogen chains. *Thromb Res* 2001;103(3):173-84.
 97. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Khemali AS, et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2002;88(1):157-8.
 98. Zenz W, Arlt F, Sodia S, Beghold A. Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy in children: a review of the literature of the last thirty years. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(3):321-32.
 99. Farnoux C, Camard O, Pinquier D, Hurtaud-Roux MF, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator therapy of thrombosis in 16 neonates. *J Pediatr* 1998;133(1):137-40.
 100. Zenz W, Muntean W, Beitzke A, Zobel G, et al. Tissue plasminogen activator (alteplase) treatment for femoral artery thrombosis after cardiac catheterisation in infants and children. *Br Heart J* 1993;70(4):382-5.
 101. Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. Hamilton BC: Decker Inc; 2000. Chapter 10, Thrombolytic therapy; p. 357-84.
 102. Browne M, Newall F, Campbell J, Savoia HF, et al. Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator (tPA), analysis of safety and outcome in children. *J Thromb Haemost* 2003;1(Suppl 1):P1488.

Thrombosis in newborn infants

Viviana Bacciedoni, M.D.^{a,b}, Myriam Attie, M.D.^c, and Hugo Donato, M.D.^{d,e}
National Committee of Hematology, Oncology and Transfusion Medicine

ABSTRACT

The incidence of thrombosis is higher among newborn infants than in any other stage of pediatric development. This fact is the consequence of labile characteristics of the neonatal hemostatic system, in addition to exposure to multiple risk factors and the wide use of vascular catheters. Venous thromboses, which mainly affect the limbs, the right atrium and renal veins, are more frequently seen than arterial thromboses. A stroke may be caused by the occlusion of the arterial flow entering the brain or by occlusion of its venous drainage system. *Purpura fulminans* is a very severe condition that should be treated as a medical emergency, and is secondary to severe protein C deficiency or, less frequently, protein S or antithrombin deficiency. Most thrombotic events should be managed with antithrombotic therapy, which is done with unfractionated and/or low molecular weight heparins. *Purpura fulminans* requires protein C replacement and/or fresh frozen plasma infusion. Thrombolytic therapy is done using tissue plasminogen activator and should only be used for life-, or limb-, or organ-threatening thrombosis.

Key words: thrombosis, newborn infant, heparin, anticoagulants, thrombolytic therapy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.159>

- a Hospital Pediátrico A. Fleming, Department of Hematology.
- b. Hospital L. Lagomaggiore, Neonatal Hematology City of Mendoza, Mendoza.
- c. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Department of Hematology.
- d. Pediatric Hematology Outpatient Offices. City of Buenos Aires.
- e. Hospital del Niño de San Justo, Division of Hematology and Oncology, San Justo, Buenos Aires.

E-mail address:

Hugo Donato, M.D.:
hcdonato@gmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None

Received: 7-28-2015

Accepted: 8-6-2015

vascular wall.³ Other predisposing factors include perinatal asphyxia, prematurity, heart conditions, sepsis, hypoxia, and maternal diabetes. Congenital prothrombotic disorders play an irrelevant role in this period.⁴

The overall incidence of thromboembolism in hospitalized newborn infants is approximately 2.4 per 1000 admissions.^{2,5} It has been reported that 1% of newborn infants with catheters have symptoms indicative of thrombosis,⁶ and it is estimated that the incidence of catheter-associated asymptomatic thrombosis is 20-30%.⁷⁻¹¹

An adequate management of thrombosis is generally complicated due to the extrapolation of adult management techniques. However, over the past years, major differences related to age have been observed in this condition (epidemiology, diagnostic tests, pharmacokinetics of antithrombotic agents), which have favored the use of diagnostic and therapeutic procedures appropriate for this period in life.

FEATURES OF THE HEMOSTATIC SYSTEM IN NEWBORN INFANTS

The hemostatic system of newborn infants has a series of special characteristics different from that of adults, which make it especially labile.¹² A reduced synthesis of several coagulation proteins (factors II, VII, IX, X, XI and XII, high molecular weight kininogen, antithrombin III, proteins S and C), an altered function of other coagulation proteins (fibrinogen, plasminogen), an accelerated clearance of factors, and differences in platelet functioning are some of the specific differences between the hemostatic system of adults and newborn infants. In addition, both

INTRODUCTION

During the first month of life, the likelihood of thrombotic complications is 40 times higher than at any other pediatric age, especially in critically-ill children or those who have a central catheter in place. Catheterization is undoubtedly the most important risk factor for both arterial and venous thromboembolism. Approximately 90% of thromboembolic events are catheter-related.^{1,2} The presence of a catheter favors the occurrence of thrombosis by different mechanisms, either isolated or combined. Catheters may cause mechanical damage to the vascular wall and slowing or interruption of the blood flow, they are manufactured with potentially-thrombogenic material, or they are used to infuse agents that damage the

stimuli occurred during childbirth (acidosis, hypoxia, thermal changes, release of tissue factor) and a frequent exposure to trauma and manipulation result in a coagulation mechanism that is more active than that of adults. Although components of the hemostatic system start synthesizing during the tenth week of gestation and increase gradually, values reached at birth are remarkably different among them (Table 1).^{9,13-17}

Below we present the most important information regarding coagulation factors in newborn infants:^{7,16,18-24}

- Vitamin K-dependent factors (II, VII, IX, X) and contact factors (XII, XI, prekallikrein and high molecular weight kininogen) are reduced to varying degrees.
- Fibrinogen and factors V, VIII and XIII levels are similar to those of adults.
- Von Willebrand factor level is almost twice that of adults.

The time necessary for reduced factors to reach normal values is variable and may range from a

few days to several months.^{14-16,19,25,26} Most factors reach 80% of the value of adults by six months old.

In addition, fibrinogen is quantitatively normal, but has qualitative differences because it has a higher sialic acid content and a shorter half life.²⁷⁻³⁰

In spite of these alterations, newborn infants maintain a hemostatic balance because natural inhibitors are also different from those of adults:^{13-15,19,25,26,31-35}

- Antithrombin is reduced by 50%, and proteins C and S, by 60%.
- Protein S circulates absolutely freely (active form) because newborn infants lack C4b, a binding protein of protein S.
- Alpha-2-macroglobulin is high, approximately twice the level of adults.

Fibrinolytic activity is also altered, with plasminogen levels reduced by 50%.

Many of the above mentioned differences in the hemostatic system are even sharper among preterm infants.

TABLE 1. Normal average values of procoagulant, inhibitory and fibrinolytic factors at 24 hours of life and approximate time needed to reach normal values

	Term newborn infant	Preterm newborn infant	Time to achieve a normal value
<i>Procoagulant:</i>			
Fibrinogen#	2.83	2.43	At birth
F. II*	0.48	0.45	2-12 months
F. V	0.72	0.88	At birth
F. VII*	0.66	0.67	2-12 months
F. VIII	1.00	1.11	At birth
F. IX*#	0.53	0.35	3-9 months
F. X*	0.40	0.41	2-12 months
F. XI*#	0.38	0.30	1-2 months
F. XII*#	0.53	0.38	9-14 days
F. XIII*	0.79	0.70	4-5 days
Prekallikrein*	0.37	0.33	More than 6 months
HMWK*	0.54	0.49	2-3 months
Von Willebrand factor*	1.53	1.36	5-6 months
<i>Inhibitory:</i>			
Antithrombin*#	0.63	0.38	3 months
A2M*#	1.39	1.1	Adult
Protein C*#	0.35	0.28	2-9 months
Protein S*#	0.36	0.26	3 months
<i>Fibrinolytic:</i>			
Plasminogen*	1.95	1.70	6-12 months
Alpha-2-AP*	0.85	0.78	3-4 days
PAI*#	6.40	5.40	3-4 days
TPA*	9.60	8.48	3-4 days

Fibrinogen is expressed in g/L; all the other values are expressed in U/mL.

F.: factor; HMWK: high molecular weight kininogen; A2M: alpha-2-macroglobulin; alpha-2-AP: alpha-2-antiplasmin; PAI: plasminogen activator inhibitor; TPA: tissue plasminogen activator.

* Values are different for adults; # values are different between preterm and term newborn infants.

CLINICAL PRESENTATIONS

Venous thrombosis

Deep vein thrombosis

This is a common condition in patients hospitalized in the Critical Care Unit; its incidence has been reported to be 2-22%. Superior vena caval thrombosis may be asymptomatic or accompanied by edema in the neck, face and/or upper chest, collateral circulation and, eventually, acute heart failure.³⁶ Limb thrombosis may appear as a change in skin color, swelling, edema, pain, elevated temperature and cyanosis. In the case of upper limb involvement, superior vena cava syndrome may also develop.^{18,19,26,37,38}

Post-thrombotic syndrome is a long-term complication that may develop as a result of neonatal thrombosis, as of one month after the event and up to 10 years later. It is characterized by chronic edema in the limbs together with skin discoloration, impaired wound healing, skin ulcers and, commonly, functional incapacity. It is the result of extravasation of RBCs and inflammatory mediators following damage to venous valves caused by the thrombus.³⁹

Renal vein thrombosis

It accounts for 10% of venous thrombosis cases in the neonatal period.^{1,40} It is the most common type of thrombosis not related to a central venous catheter. Its clinical presentation starts as a palpable mass in the flank, hematuria, proteinuria, thrombocytopenia, renal failure and/or arterial hypertension.^{1,35} The classical triad of symptoms –palpable mass, hematuria and renal failure– is seen only in 13% of patients.⁴¹ If thrombosis reaches the vena cava (approximately in 50% of cases), it may also be accompanied by edema, hypothermia and lower limb cyanosis.⁴¹⁻⁴⁵ Approximately 25% of cases are bilateral.^{5,46}

Renal vein thrombosis occurs in the first month of life, generally, in the first three days of life (67% of cases), but it may also develop *in utero*.^{1,13,25,32-35,42,43,47,48}

Risk factors associated with this condition include asphyxia, dehydration, acidosis, arterial hypotension, polycythemia, and maternal diabetes.

Diagnosis is made by Doppler ultrasound, which shows a loss of renal corticomedullary differentiation or, preferably, a color Doppler ultrasound, which allows to observe absence of flow in the involved vein.^{35,49-51}

Anticoagulant therapy with unfractionated or low molecular weight heparin has improved

survival remarkably, which at present is approximately 85%,^{1,40} and prevents renal atrophy in two thirds of patients.⁴¹

Right atrial thrombosis

It accounts for approximately 6% of neonatal thromboses. A central venous catheter is present in almost all cases.⁵² Its clinical presentation is variable and includes signs of right-sided heart failure, persistent sepsis, sudden manifestation of murmur, bradycardia, tachyarrhythmia or respiratory distress.^{1,20} The diagnostic method of choice is transthoracic echocardiogram.

Its most serious complications are pulmonary thromboembolism, which becomes apparent due to acute respiratory distress, and stroke.

Arterial thromboses

Arterial thromboses are, in general, iatrogenic complications of umbilical, peripheral or femoral artery catheterization. Its actual incidence in newborn infants is unknown and varies depending on the method used for assessment: 1-3% based on clinical signs, 14-35% based on ultrasonography, and 64% based on angiography.^{1,53-56}

Symptoms depend on thrombus location and size, and may go from no symptoms at all (malfunctioning catheter) to limb-threatening massive ischemia, arterial hypertension with or without renal failure (renal artery occlusion), necrotizing enterocolitis (mesenteric artery occlusion) or even stroke (due to patent foramen ovale).^{1,57,58}

The study of choice for this condition in older children and adults is an angiography, but it is not routinely used in newborn infants due to its risks. For this reason, a Doppler ultrasound is generally used to confirm diagnosis, although its actual specificity has not been validated and, in some cases, it may show false negative results.^{1,2,4,28}

Its management is a difficult issue. Catheter removal is mandatory, except in isolated exceptional cases. The risk/benefit ratio of using anticoagulant and thrombolytic agents has not been clearly defined, so every case should be assessed individually.¹ In general, non-occlusive thrombosis may resolve by removing the catheter and with no anticoagulant therapy; however, in the case of significant occlusion, the initial treatment is heparin.⁴ In some specific life-, organ-, or limb-threatening circumstances, thrombolytic therapy should be attempted.¹

Stroke

A stroke may be caused by the occlusion of the arterial flow entering the brain or by the occlusion of its venous drainage system – venous sinus thrombosis (VST)–. It typically presents with seizures or lethargy. Focal signs are uncommon, and hemiparesis occurs in less than 25% of children with ischemic stroke and in less than 10% of VST cases.^{4,40,59-64} A tense anterior fontanelle, diastasis of the cranial sutures and engorged scalp veins in cases of VST have also been observed.^{40,60,62,65}

Ischemic stroke diagnosis is confirmed by angiography or angio-MRI.^{40,66} For VST diagnosis, an MRI is the study of choice, but highly satisfactory results have also been observed with transfontanellar Doppler ultrasound and conventional ultrasound.⁶⁷⁻⁷⁰

Survival with no neurological sequelae is approximately 33-50%.^{40,60,71,72}

Anticoagulant therapy is not recommended for stroke, unless it is a cardioembolic stroke, in which case heparin should be used.^{40,73} For VST with no extensive ischemic areas or intracerebral hemorrhage, heparinization is recommended. In the case of extensive ischemic areas or intracerebral hemorrhage, brain monitoring is necessary, together with anticoagulation if the thrombus increases in size.^{40,73}

Purpura fulminans

This is a very severe condition that should be managed as a medical emergency. It occurs in children with severe protein C deficiency or, less frequently, protein S or antithrombin deficiency.⁷⁴⁻⁷⁶ Lesions appear in the capillary vessels of the skin, brain and kidneys because protein C works mainly in microcirculation.

Its clinical presentation is characteristic.^{40,74,75,77-81} Children with this condition usually have brain and/or ophthalmic damage secondary to intrauterine thrombosis and, in the first hours of life, evidence the complete clinical picture in a catastrophic manner. Skin lesions start as small ecchymoses that gradually extend following a radial pattern, with reddish/blackish color, that turn into bullae and finally become necrotic and gangrenous. Lesions are mainly located in the limbs, but may appear in any other site. The presence of other hemorrhagic manifestations secondary to disseminated intravascular coagulation is practically continuous. Sometimes, large vessel thrombosis may occur.

A definitive diagnosis is based on low or undetectable levels of protein S or C, a high suspicion when facing this clinical presentation, and recognition of a heterozygote status in both parents.^{40,81,82}

This condition improves with the administration of protein C (60 IU/kg every 6-8 hours, with a subsequent customized dose adjustment) or, if this approach fails, fresh frozen plasma (10-20 mL/kg every 8-12 hours). For protein S deficiency, replacement therapy is done using fresh frozen plasma.^{79,83} Treatment is administered until lesions resolve completely, which usually occurs in 6-8 weeks.⁴⁰ Long-term treatment should include oral anticoagulation (maintaining an international normalized ratio [INR] between 2.5 and 4.5) or with low molecular weight heparin (LMWH), together with protein C (or S) replacement, depending on the patient's symptoms.^{40,80} The option for a definitive cure is liver transplant.^{40,75}

TREATMENT

General management of thromboses

Asymptomatic thrombosis is managed with supportive care and clot size monitoring. If a central venous catheter is associated with a thrombus, it should be removed. If the thrombus advances, an anticoagulant therapy is required.⁷³ Symptomatic thrombosis should be managed with anticoagulant therapy and/or, rarely, thrombolytic agents. If central or umbilical venous catheters are associated with the thrombus, they should be removed, if possible, after three to five days of anticoagulant therapy.^{73,84} When peripheral arterial catheters are associated with thrombosis, they should be removed immediately.⁷³ Surgical thrombectomy is rarely indicated in newborn infants because of their small vessels and clinical instability.⁸⁵

Anticoagulant therapy

Not enough randomized controlled trials have been conducted on anticoagulation in children, so therapeutic schemes used in these patients are based on studies conducted in a small number of cases and guidelines that were adapted from adult treatments. At present, the most commonly used recommendations are evidence-based recommendations provided by experts, considering that most pieces of evidence are grade 2C.^{26,73,86}

Newborn infants pose two additional hurdles. On one side, it is hard to find an adequate

venous access to collect the samples necessary for treatment monitoring. On the other side, the milk fed to these newborn infants contains different levels of vitamin K, a complication for oral anticoagulant use.

The most commonly used drugs are unfractionated heparin and LMWH. In general, thrombolytic agents are not recommended, except in life-threatening conditions. New anticoagulant agents are under investigation and cannot be recommended for use in newborn infants.

The optimal duration of treatment has not been clearly established but, in general, it should last between six weeks and three months, depending on the clinical condition.^{73,87}

Before starting antithrombotic therapy, prothrombin time, activated partial thromboplastin time (aPTT), platelet and fibrinogen levels should be checked. During anticoagulant therapy, platelet count should be maintained above $50 \times 10^9/L$, while fibrinogen should be over 100 mg/dl. It is also advisable to do a head ultrasound before treatment, especially in preterm infants.

Unfractionated heparin

Unfractionated heparin enhances antithrombin activity, thereby inactivating thrombin and activated factor X (aFX). In order to work, an adequate amount of antithrombin is required. Taking into account that, at birth, the level of antithrombin and the ability to generate thrombin are physiologically reduced (even more in preterm infants), sometimes it is necessary to administer antithrombin to reach an adequate anticoagulant response.^{88,89}

The initial bolus dose is 75 IU/kg (10 minutes), followed by a maintenance dose of 28 IU/kg/hour. The objective is to achieve an anti-aFX level of 0.3-0.7 IU/mL four hours after administration, and an aPTT activity of 1.5-2 times the normal value.^{88,90} Once an adequate therapeutic range has been achieved, aPTT and platelet count should be controlled every 24 hours.

The most common secondary effects include bleeding due to an excessive dose and heparin-induced thrombocytopenia. If bleeding occurs, discontinue the drug and, if necessary, administer protamine sulfate (1 mg of protamine per 100 IU of heparin, intravenous infusion over 10 minutes).

The main advantages of unfractionated heparin are its low cost and the fast reversibility of its effect, if necessary, because its half life is one hour.

Low molecular weight heparin

The advantages of LMWH over unfractionated heparin include subcutaneous administration, a dose administered every 12-24 hours, minimum monitoring requirements, a more predictable response, and a lower risk of bleeding and heparin-induced thrombocytopenia.⁴

The most commonly LMWH used in newborn infants is enoxaparin. For thrombosis management, a 1.5 mg/kg subcutaneous dose every 12 hours is recommended;⁷³ however, at present, evidence indicates that the dose required to reach an adequate therapeutic range is approximately 1.7 mg/kg in term infants and 2 mg/kg in preterm infants.⁹¹ The goal is to achieve an anti-aFX level of 0.5-1 IU/ml. For prophylaxis purposes, a half of the therapeutic dose is recommended to reach an anti-aFX level of 0.1-0.3 IU/ml.

Oral anticoagulants

The most commonly used oral anticoagulants are vitamin K antagonists, which act by reducing functional activity of vitamin K-dependent coagulation factors (II, VII, IX and X). Considering that these factors are physiologically reduced in newborn infants, using these drugs in infants is problematic, especially given the great variability of vitamin K in milk, which in turn conditions treatment response: while infant formulas contain vitamin K supplements to prevent vitamin K deficiency bleeding, which renders formula-fed infants to be relatively resistant to this medication, breast milk contains a very low level of vitamin K, making these infants very sensitive to treatment.^{1,73,92} In addition, this treatment requires frequent monitoring, making it difficult to find adequate venous accesses for sample collection.¹

Therefore, based on the available evidence, vitamin K antagonists should be avoided in newborn infants as far as possible.¹ However, in order to make a decision, it should be considered that maintaining anticoagulation with LMWH for several weeks is an invasive procedure, which sometimes leads to an inadequate treatment adherence. Considering every precaution and with controls done as often as necessary based on the patient's characteristics, oral anticoagulation may be indicated for long-term management. During treatment, special attention should be paid to variations in the type or amount of feeding, infectious complications (especially gastrointestinal complications), and antibiotic

therapy.³ Among exclusively breastfed infants, the low intake of vitamin K provided by breast milk may be compensated by the administration of prophylactic doses of vitamin K or small amounts of formula administered on a daily basis.^{1,73}

Warfarin or acenocumarol may be used. The recommended initial dose is 0.2 mg/kg/day to reach an INR between 2 and 3,⁴⁰ although it has been observed that the average useful dose for infants is approximately 0.33 mg/kg/day.⁹³ If bleeding is caused by an excessive dose, vitamin K may be administered to neutralize the effect.⁴⁰

An indication of alternative oral anticoagulants, such as argatroban, bivalirudin or fondaparinux, has not yet been established in newborn infants.⁹⁴

Thrombolytic therapy

Thrombolytic agents generally act by converting plasminogen into plasmin, which acts on fibrin by breaking it down and contributing to thrombus lysis. Since thrombolytic activity may be reduced in these patients due to a decreased plasminogen level, the therapeutic effect of these agents may be limited. Plasminogen supplementation with the administration of fresh frozen plasma may improve fibrinolytic activity.

Considering the high risk of bleeding associated with this treatment, it should be reserved only to infants whose thrombosis is life-, organ-, or limb-threatening.^{1,95,96} It is contraindicated in the following situations: active bleeding, major surgery or bleeding in the previous 10 days, neurosurgery in the previous 3 weeks, severe asphyxia in the previous 7 days, invasive procedure in the previous 3 days, seizures in the past 48 hours, gestational age younger than 32 weeks.⁹⁷

The drug of choice is tissue plasminogen activator (TPA). It is administered in a continuous infusion at a dose of 0.1-0.6 mg/kg/hour over 6 hours using a central or peripheral line.⁷³ No specific lab tests are available to define its therapeutic range or monitoring. A strict clinical, lab and radiological supervision is required. An increase in prothrombin time, aPTT, fibrin degradation products (FDPs) or D-dimer, and a reduction in fibrinogen evidence a response to thrombolytic therapy. It is recommended to maintain fibrinogen values above 100 mg/dL. If bleeding occurs, it is recommended to administer cryoprecipitates (5-10 mL/kg) or fibrinogen and, in life-threatening situations, intravenous

antifibrinolytics should be added.

Mortality is not clearly defined and varies between 1.2% and 13% of patients receiving TPA.^{98,99} Treatment effectiveness with complete clot resolution ranges between 65% and 94%.¹⁰⁰⁻¹⁰² ■

REFERENCES

- Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Rev* 2004;18(2):75-84.
- Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96(5 Pt 1):939-43.
- Donato H. Trastornos trombóticos. In: Donato H, Rapetti MC, eds. *Hematología Neonatal*. Buenos Aires: Fundasap; 2007. Pages 255-77.
- Albisetti M, Andrew M, Monagle P. Hemostatic abnormalities. In: De Alarcón P, Werner E, eds. *Neonatal hematology*. New York: Cambridge University Press; 2005. Pages 310-48.
- Hilario Barrio A, Gallego Herrero C, Miralles Molina M, Medina López C, et al. Trombosis venosa renal neonatal: diagnóstico precoz con ecografía Doppler y secuelas a largo plazo. *Radiología* 2009;51(6):583-90.
- O'Neill JA Jr, Neblett WW 3rd, Born ML. Management of major thromboembolic complications of umbilical artery catheters. *J Pediatr Surg* 1981;16(6):972-8.
- Olinsky A, Aitken FG, Isdale JM. Thrombus formation after umbilical arterial catheterisation. An angiographic study. *S Afr Med J* 1975;49(36):1467-70.
- Oppenheimer DA, Carroll BA, Garth KE. Ultrasonic detection of complications following umbilical arterial catheterization in the neonate. *Radiology* 1982;145(3): 667-72.
- Horgan MJ, Bartoletti A, Polansky S, Peters JC, et al. Effect of heparin infusates in umbilical arterial catheters on frequency of thrombotic complications. *J Pediatr* 1987;111(5):774-8.
- Seibert JJ, Taylor BJ, Williamson SL, Williams BJ, et al. Sonographic detection of neonatal umbilical-artery thrombosis: clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148(5):965-8.
- Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to newborns and infants. In: Nathan DG, Orkin SH, Oski FA, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. Pages 114-58.
- Donato H. Hemostasia normal en el feto y el recién nacido. In: Donato H, Rapetti MC, eds. *Hematología Neonatal*. Buenos Aires: Fundasap; 2007. Pages 195-205.
- Nowak-Göttl U, Von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1997;76(3):F163-7.
- Schmidt B, Zipursky A. Thrombotic disease in newborn infants. *Clin Perinatol* 1984;11(2):461-88.
- Khilnani P, Goldstein B, Todres ID. Double lumen umbilical venous catheters in critically ill neonates: a randomized prospective study. *Crit Care Med* 1991;19(11):1348-51.
- Andrew M, David M, Adams M, Ali K, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83(5):1251-7.
- Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47(6):763-6.
- Ament J, Newth CJ. Deep venous lines and thromboembolism. *Pediatr Pulmonol* 1995;20(6):347-8.
- Marie I, Lévesque H, Cailleux N, Primard E, et al. Les thromboses veineuses profondes des membres supérieures. À propos de 49 cas. *Rev Med Interne* 1998;19(6):399-408.
- Kramer SS, Taylor GA, Garfinkel DJ, Simmons MA. Lethal

- chylothoraces due to superior vena caval thrombosis in infants. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137(3):559-63.
22. Le Coultré C, Oberhänsli I, Mossaz A, Bugmann P, et al. Postoperative chylothorax in children: differences between vascular and traumatic origin. *J Pediatr Surg* 1991;26(5):519-23.
 23. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70(1):165-72.
 24. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988;72(5):1651-7.
 25. Tinaztepe K, Buyan N, Tinaztepe B, Akkök N. The association of nephrotic syndrome and renal vein thrombosis: a clinicopathological analysis of eight pediatric patients. *Turk J Pediatr* 1989;31(1):1-18.
 26. Mulvihill SJ, Fonkalsrud EW. Complications of superior versus inferior vena cava occlusion in infants receiving central total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1984;19(6):752-7.
 27. Mitchell L, Chait P, Ginsberg J. Comparison of venography with ultrasound for the detection of venous thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. *Blood* 1999;94(Suppl 1):588a.
 28. Edstrom CS, Christensen RD, Andrew M. Developmental aspects of blood hemostasis and disorders of coagulation and fibrinolysis in the neonatal period. In Christensen RD, ed. *Hematologic problems of the Neonate*. Philadelphia: Saunders; 2000. Pages 239-72.
 29. Kurekci E, Kaye R, Koehler M. Chylothorax and chylopericardium: a complication of a central venous catheter. *J Pediatr* 1998;132(6):1064-6.
 30. Barnes C, Newall F, Monagle P. Post-thrombotic syndrome. *Arch Dis Child* 2002;86(3):212-4.
 31. Andrew M, Brooker LA. Hemostatic disorders in newborns. In: Polin R, Fox W, Abman S, eds. *Fetal and neonatal physiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. Pages 1803-33.
 32. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy fetus. *Blood* 1996;88(3):900-6.
 33. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Efficacy and safety of heparin anticoagulation for neonatal renal vein thrombosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16(2):127-31.
 34. Wright NB, Blanch G, Walkinshaw S, Pilling DW. Antenatal and neonatal renal vein thrombosis: new ultrasonic features with high frequency transducers. *Pediatr Radiol* 1996;26(9):686-9.
 35. Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. Hamilton BC: Decker Inc; 2000. Chapter 8, Thromboembolic complications in specific organ sites and pediatric diseases; Pages 231-76.
 36. Ladino M, Ruiz-Esquide F, Guardia S. Trombosis venosa profunda en relación a un catéter central: edema neonatal en esclavina, un caso clínico. *Rev Chil Pediatr* 2001;72(4):340-4.
 37. Rockoff MA, Gang DL, Vacanti JP. Fatal pulmonary embolism following removal of a central venous catheter. *J Pediatr Surg* 1984;19(3):307-9.
 38. Derish MT, Smith DW, Frankel LR. Venous catheter thrombus formation and pulmonary embolism in children. *Pediatr Pulmonol* 1995;20(6):349-54.
 39. Sharathkumar AA, Pipe SW. Post-thrombotic syndrome in children: a single center experience. *J Pediatric Hematol Oncol* 2008;30(4):261-6.
 40. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):645S-87S.
 41. Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. *J Pediatr Surg* 2000;35(11):1540-2.
 42. Lalmand B, Avni EF, Nasr A, Ketelbant P, et al. Perinatal renal vein thrombosis: Sonographic demonstration. *J Ultrasound Med* 1990;9(8):437-42.
 43. Duncan BW, Adzick NS, Longaker MT, Edwards JR, et al. In utero arterial embolism from renal vein thrombosis with successful postnatal thrombolytic therapy. *J Pediatr Surg* 1991;26(6):741-3.
 44. Brill PW, Jagannath A, Winchester P, Markisz JA, et al. Adrenal hemorrhage and renal vein thrombosis in the newborn: MR imaging. *Radiology* 1989;170(1 Pt 1):95-8.
 45. Laplante S, Patriquin HB, Robitaille P, Filiatrault D, et al. Renal vein thrombosis in children: evidence of early flow recovery with Doppler US. *Radiology* 1993;189(1):37-42.
 46. Marks SD, Massicotte MP, Steele BT, Matsell DG, et al. Neonatal renal venous thrombosis: clinical outcomes and prevalence of prothrombotic disorders. *J Pediatr* 2005;146(6):811-6.
 47. Sanders LD, Jequier S. Ultrasound demonstration of prenatal renal vein thrombosis. *Pediatr Radiol* 1989;19(2):133-5.
 48. Cozzolino DJ, Cendron M. Bilateral renal vein thrombosis in a newborn: a case of prenatal renal vein thrombosis. *Urology* 1997;50(1):128-31.
 49. Greene A, Cromie WJ, Goldman M. Computerized body tomography in neonatal renal vein thrombosis. *Urology* 1982;20(2):213-5.
 50. Cremin BJ, Davey H, Oleszczuk-Raszke K. Neonatal renal venous thrombosis: sequential ultrasonic appearances. *Clin Radiol* 1991;44(1):52-5.
 51. Hibbert J, Howlett DC, Greenwood KL, MacDonald LM, et al. The ultrasound appearances of neonatal renal vein thrombosis. *Br J Radiol* 1997;70(839):1191-4.
 52. Avila ML, Solana CL, Laura JP, Suárez J, et al. Trombectomía auricular derecha en un recién nacido prematuro de muy bajo peso. *Arch Arg Pediatr* 2006;104(3):272-4.
 53. Downs JB, Chapman RL Jr, Hawkins IF Jr. Prolonged radial artery catheterization. An evaluation of heparinized catheters and continuous irrigation. *Arch Surg* 1974;108(5):671-3.
 54. Hoar PF, Wilson RM, Mangano DT, Avery GJ 2nd, et al. Heparin bonding reduces thrombogenicity of pulmonary-artery catheters. *N C Med J* 1981;305(17):993-5.
 55. American Association of Critical-Care Nurses. Evaluation of the effects of heparinized and nonheparinized flush solutions on the patency of arterial pressure monitoring lines: the AACN Thunder Project. *Am J Crit Care* 1993;2(1):3-15.
 56. Cohen RS, Ramachandran P, Kim EH, Glasscock GF. Retrospective analysis of risks associated with an umbilical artery catheter system for continuous monitoring of arterial oxygen tension. *J Perinatol* 1995;15(3):195-8.
 57. Bryant BG. Drug, fluid, and blood products administered through the umbilical artery catheter: complication experiences from one NICU. *Neonatal Netw* 1990;9(1):27-32.
 58. Glickstein JS, Rutkowski M, Schacht R, Friedman D. Renal blood flow velocity in neonates with and without umbilical artery catheters. *J Clin Ultrasound* 1994;22(9):543-50.
 59. De Veber G. Canadian paediatric ischemic stroke registry: analysis of children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2000;48(3):526a.
 60. Barron TF, Gusnard DA, Zimmerman RA, Clancy RR. Cerebral venous thrombosis in neonates and children. *Pediatr Neurol* 1992;8(2):112-6.
 61. Shevell MI, Silver K, O'Gorman AM, Watters GV, et al. Neonatal dural sinus thrombosis. *Pediatr Neurol* 1989;5(3):161-5.
 62. Rivkin MJ, Anderson ML, Kaye EM. Neonatal idiopathic cerebral venous thrombosis: an unrecognized cause of transient seizures or lethargy. *Ann Neurol* 1992;32(1):51-6.
 63. De Veber G, Adams M, Andrew M. Neonatal cerebral thromboembolism: clinical and radiographic features. *Thromb Haemostas* 1997;78(Suppl):725.
 64. De Veber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N C Med J* 2001;345(6):417-23.

65. De Veber G, Andrew M. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry: analysis I. *Pediatr Res* 1994;35:379a.
66. Lynch JK, Hirtz DG, De Veber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002;109(1):116-23.
67. Macchi PJ, Grossman RI, Gomori JM, Goldberg HI, et al. High field MR imaging of cerebral venous thrombosis. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10(1):10-5.
68. Zimmerman RA, Bogdan AR, Gusnard DA. Pediatric magnetic resonance angiography: assessment of stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1992;15(1):60-4.
69. Medlock MD, Olivero WC, Hanigan WC, Wright RM, et al. Children with cerebral venous thrombosis diagnosed with magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Neurosurgery* 1992;31(5):870-6.
70. Bezinque SL, Slovis TL, Touchette AS, Schave DM, et al. Characterization of superior sagittal sinus blood flow velocity using color flow Doppler in neonates and infants. *Pediatr Radiol* 1995;25(3):175-9.
71. De Veber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000;15(5):316-24.
72. De Veber G, Adams M, Andrew M. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry (analysis III). *Can J Neurol Sci* 1995;22(Suppl):S24a.
73. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e737S- e801S.
74. Adcock DM, Brozna J, Marlar RA. Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost* 1990;16(4):333-40.
75. Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the Subcommittee on Protein C and Protein S, International Committee on Thrombosis and Haemostasis. *J Pediatr* 1989;114(4 Pt 1):528-34.
76. Mahasandana C, Suvatte V, Chuansumrit A, Marlar RA, et al. Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. *J Pediatr* 1990;117(5):750-3.
77. Auletta MJ, Headington JT. Purpura fulminans. A cutaneous manifestation of severe protein C deficiency. *Arch Dermatol* 1988;124(9):1387-91.
78. Adcock DM, Hicks MJ. Dermatopathology of skin necrosis associated with purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1990;16(4):283-92.
79. Marlar RA, Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies. *Semin Thromb Hemost* 1990;16(4):299-309.
80. Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. Hamilton BC: Decker Inc; 2000. Chapter 3, Congenital prothrombotic disorders: presentation during infancy and childhood; Pages 47-110.
81. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002;119(2):295-309.
82. Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, Schwarz HP, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *N C Med J* 1991;325(22):1565-8.
83. Chalmers EA. Neonatal thrombosis. *J Clin Pathol* 2000;53(6):419-23.
84. Edstrom CS, Christensen RD. Evaluation and treatment of thrombosis in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000;27(3):623-41.
85. Lin PH, Dodson TF, Bush RL, Weiss VJ, et al. Surgical intervention for complications caused by femoral artery catheterization in pediatric patients. *J Vasc Surg* 2001;34(6):1071-8.
86. Altuna D. Trombosis en pediatria. *Hematología (B Aires)* 2013;17:38-43.
87. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatric* 2000;136(4):439-45.
88. Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Blanchette V, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatric Res* 1994;35(1):78-83.
89. Andrew M, Ofosu F, Schmidt B, Brooker L, et al. Heparin clearance and ex vivo recovery in newborn piglets and adult pigs. *Thromb Res* 1988;52(6):517-27.
90. Schmidt B, Buchanan MR, Ofosu F, Brooker L, et al. Antithrombotic properties of heparin in a neonatal piglet model of thrombin-induced thrombosis. *Thromb Haemost* 1988;60(2):289-92.
91. Streif W, Goebel G, Chan AK, Massicotte MP. Use of low molecular mass heparin (enoxaparin) in newborn infants: a prospective cohort study of 62 patients. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(5):F365-70.
92. Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. Hamilton BC: Decker Inc; 2000. Chapter 9, Oral anticoagulation therapy in pediatric patients; Págs.278-356.
93. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999;94(9):3007-14.
94. Young G. Old and new antithrombotic drugs in neonates and neonates and infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16(6):349-54.
95. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;119(1 Suppl):344S-370S.
96. Ries M, Easton RL, Longstaff C, Zenker M, et al. Differences between neonates and adults in tissue-type-plasminogen activator (t-PA) catalyzed plasminogen activation with various effectors in carbohydrate sequences of fibrinogen chains. *Thromb Res* 2001;103(3):173-84.
97. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Khemali AS, et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2002;88(1):157-8.
98. Zenz W, Arlt F, Sodja S, Beghold A. Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy in children: a review of the literature of the last thirty years. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(3):321-32.
99. Farnoux C, Camard O, Piquier D, Hurtaud-Roux MF, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator therapy of thrombosis in 16 neonates. *J Pediatr* 1998;133(1):137-40.
100. Zenz W, Muntean W, Beitzke A, Zobel G, et al. Tissue plasminogen activator (alteplase) treatment for femoral artery thrombosis after cardiac catheterisation in infants and children. *Br Heart J* 1993;70(4):382-5.
101. Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. Hamilton BC: Decker Inc; 2000. Chapter 10, Thrombolytic therapy; p. 357-84.
102. Browne M, Newall F, Campbell J, Savoia HF, et al. Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator (tPA), analysis of safety and outcome in children. *J Thromb Haemost* 2003;1(Suppl 1):P1488.

Malformaciones vasculares: actualización en diagnóstico por imágenes y tratamiento

Vascular malformations: an update on imaging and treatment

Dr. Sergio Sierre^a, Dr. Darío Teplisky^a y Dr. José Lipsich^a

RESUMEN

Las malformaciones vasculares componen un amplio y heterogéneo espectro de lesiones, que frecuentemente se presentan como un desafío diagnóstico y terapéutico para el pediatra. El uso de una nomenclatura inadecuada durante mucho tiempo ha llevado a confusión. Dado que el tratamiento de esta patología depende de cada tipo de malformación vascular, su correcta clasificación e identificación es crucial.

El objetivo es brindar la información necesaria sobre la clasificación y denominación actual de las malformaciones vasculares y los conceptos básicos sobre las herramientas disponibles para el diagnóstico y tratamiento de esta compleja patología.

Palabras clave: malformaciones vasculares, diagnóstico, anomalías linfáticas, malformación arteriovenosa, escleroterapia, embolización terapéutica.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.167>

INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares incluyen tumores y malformaciones vasculares. Llamadas con frecuencia, en forma incorrecta, "angiomas" o "hemangiomas", comprenden un amplio espectro de lesiones, que van desde una simple "marca de nacimiento" hasta entidades que ponen en riesgo la vida del paciente. Generalmente, afectan a recién nacidos, niños pequeños y adultos jóvenes. Son alteraciones difusas o localizadas del desarrollo embriológico del sistema vascular y pueden involucrar cualquier territorio corporal. Se originan entre la cuarta y la décima semana de vida intrauterina. Están presentes desde el nacimiento, aunque pueden no ser evidentes hasta semanas, meses o años después.¹⁻⁴

CLASIFICACIÓN

A pesar de múltiples esfuerzos en la difusión y la utilización de una

clasificación estándar, la nomenclatura y terminología sigue siendo confusa para el pediatra general.³⁻⁷

Los términos "hemangioma" o "angioma" se utilizan con frecuencia en la práctica clínica habitual para referirse a malformaciones vasculares y/o tumores vasculares por igual, a pesar de su diferente etiología, evolución natural y tratamiento.

En 1982, Mulliken y Glowacki, describieron la clasificación más aceptada, que es la base para la denominación y el estudio de estas lesiones. Es una clasificación biológica, basada en la existencia de proliferación celular, características histológicas y hallazgos clínicos.⁸

Dicha clasificación divide estas anomalías en tumores y malformaciones vasculares.

- Tumores vasculares: los hemangiomas son los más frecuentes. Son tumores benignos que pueden no ser evidentes al nacer y presentan proliferación celular aumentada e hiperplasia, caracterizados por una etapa temprana de proliferación y una etapa de involución posterior.^{3,6-8}
- Malformaciones vasculares: están presentes al nacer. Se caracterizan por presentar canales vasculares displásicos, con proliferación celular normal. Crecen acompañando el crecimiento del niño y no presentan involución espontánea. Se subdividen según el canal vascular afectado en arteriales, venosas, linfáticas y capilares, o presentarse en forma combinada. Las particularidades clínicas de cada una de ellas definen su presentación, seguimiento y tratamiento específico.^{2-4,8}

a. Servicio de Radiología Intervencionista. Hospital de Pediatría "Dr. Prof. Juan P. Garrahan". Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Sergio Sierre:
sergio.sierre@usa.net

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 13-7-2015
Aceptado: 6-8-2015

En 1993, Jackson y cols., propusieron una clasificación radiológica basada en el flujo y la hemodinamia. Las dividieron en *alto flujo* (fístula arteriovenosa, malformación arteriovenosa) y *bajo flujo* (malformaciones capilares, venosas, linfáticas).⁹

Toda malformación vascular que presente un canal arterial involucrado será de "alto flujo" y toda malformación que no lo tenga será de "bajo flujo".^{2,7-10}

En 1996, la *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) aceptó y expandió esta clasificación, que es la más utilizada en la actualidad.

Conceptualmente, la ISSVA definió dos tipos de anomalías, las malformaciones vasculares (que serán analizadas en este artículo) y los tumores vasculares (el más frecuente es el hemangioma) (Tabla 1).

En 2014, la ISSVA amplió esta clasificación en función de las permanentes investigaciones y actualizaciones en el tema.¹¹ Se mantiene la división de las malformaciones vasculares en simples y combinadas, y se incorpora, entre otras, una sección relacionada con la asociación con otras anomalías y síndromes (Tabla 2). Esta nueva clasificación se encuentra disponible *on line*, en inglés, en el sitio web www.issva.org.

EVALUACIÓN CLÍNICA

En la práctica, existen malformaciones vasculares con un curso clínico típico, características claras al momento del examen físico y que no requieren estudios por imágenes para su diagnóstico, mientras que otras son lesiones atípicas, profundas, cubiertas de piel normal o que comprometen estructuras vitales en las que el diagnóstico clínico es poco claro o insuficiente. Los estudios por imágenes son fundamentales para un diagnóstico preciso, para la decisión terapéutica específica y para comunicar a los padres el pronóstico de la enfermedad.

Los avances científicos y tecnológicos en el campo del diagnóstico por imágenes, la cirugía y la radiología intervencionista en estos años permiten contar con múltiples recursos para el diagnóstico y tratamiento de estas malformaciones.

En este artículo, nos focalizaremos en las herramientas actualmente disponibles para el diagnóstico y tratamiento de esta compleja patología.

MALFORMACIONES VASCULARES EN LA INFANCIA

Son defectos localizados del desarrollo vascular, que básicamente se clasifican

TABLA 1. Clasificación de las malformaciones vasculares / International Society for the Study of Vascular Anomalies, 1996

Tumores vasculares	Malformaciones vasculares	
	Simple	Combinadas
Hemangiomas y otros	Capilares Linfáticas Venosas Arteriales	Fístula arteriovenosa Malformación arteriovenosa Malformación capilar-venosa, capilar-venolinfática. Malformación venolinfática, capilar-venolinfática Malformación capilar-linfática-arteriovenosa

TABLA 2. Asociación de malformaciones vasculares con otras anomalías

Klippel Trenaunay: MC + MV y/o ML + sobrecrecimiento de los miembros
Parkes-Weber: MC + FAV + sobre crecimiento de los miembros
Servelle-Martorell: MV en los miembros + sobrecrecimiento óseo
Sturge-Weber: facial + MC leptomenígea + anomalías oculares + sobrecrecimiento de partes blandas y/o hueso
Mafucci: MV + hemangioma + encondromatosis
Macrocefalia-MC: MC + megalencefalia + polimicrogiria
CLOVES: MC + MV + ML + /- MAV + sobrecrecimiento lipomatoso congénito
Proteus: MC + MV y/o ML + sobrecrecimiento somático asimétrico
Bannayan-Riley-Ruvalcaba: MAV + MV + macrocefalia + sobrecrecimiento lipomatoso

MC: malformación capilar; MV: malformación venosa; ML: malformación linfática; FAV: fístula arteriovenosa; MAV: malformación arteriovenosa; CLOVES (de acuerdo con su acrónimo en inglés): *congenital, lipomatous, overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi and spinal/skeletal anomalies and/or scoliosis*.

de acuerdo con el tipo de canal que afectan (arteriales, capilares, venosas y linfáticas) y con su hemodinamia en malformaciones de alto flujo y de bajo flujo.^{1-3,8,11}

En su evolución, pueden crecer acompañando el crecimiento del paciente; no desaparecen ni involucionan nunca. Muchas de ellas se ponen de manifiesto en la pubertad, dado que presentan receptores hormonales que las hacen sensibles a las variaciones de estrógeno y testosterona.^{11,12}

Malformaciones de bajo flujo

Malformaciones venosas

Son las más frecuentes. Presentan un desarrollo anormal de la pared de la vena afectada, que altera su funcionalidad. Los canales afectados se dilatan progresivamente y esto resulta en estasis sanguínea, que lleva a trombosis, inflamación y dolor. Con frecuencia, las malformaciones venosas (MV) presentan ciclos de trombosis localizada espontánea y trombolisis. Algunos trombos persistentes pueden calcificarse, con formación de flebolitos, característicos de estas lesiones.^{1,3,7,11,12}

Generalmente, aparecen de forma solitaria, con preferencia en el área cervicofacial, en las extremidades y en el tronco.

Clínica

La presentación clínica es muy variable. Las superficiales son lesiones blandas, azuladas, compresibles y no pulsátiles; pueden ser planas, con leve elevación o marcadamente exofíticas (*Figura 1*).

Pueden ser localizadas, definidas o extensas y difusas e infiltrantes. Con la palpación, es frecuente encontrar una formación compresible, a veces dolorosa, en especial cuando presenta coágulos de aparición reciente o flebolitos. Muchas veces, el dolor es espontáneo, particularmente en relación con la aparición de coágulos intralesionales.^{3,4,12,13}

Pueden aumentar de tamaño según la posición del paciente (ejemplo: cabeza abajo en las lesiones cervicofaciales), con las maniobras de Valsalva, durante el llanto en los lactantes o con la compresión. Pueden hacerlo súbitamente después de resecciones quirúrgicas incompletas, biopsias, traumatismos y/o infecciones.^{13,16} En algunos casos, se atribuye el dolor al compromiso de alguna articulación, tendón o músculo. Puede también empeorar durante los períodos menstruales o la pubertad^{13,15} (*Figura 2*).

Las MV extensas pueden presentar

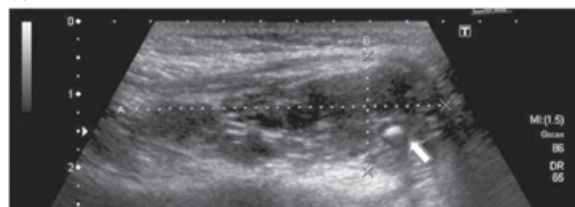
FIGURA 1. Malformación venosa

A.



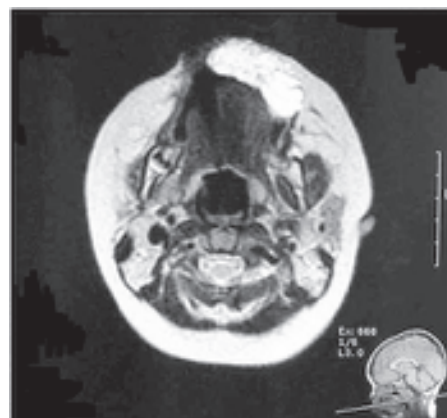
Paciente de 6 años portador de una malformación venosa en el labio superior.

B.



Ecografía, corte longitudinal, a nivel del labio. Se observa un patrón heterogéneo, con presencia de un flebolito en su interior (flecha).

C.



Resonancia magnética del mismo paciente, en secuencia axial T2, que muestra una imagen hiperintensa a nivel del labio, característica de estas lesiones.

una coagulación intravascular localizada, por la trombosis intralesional mencionada; se manifiestan con hipofibrinogenemia y con dímeros D elevados. Es importante contar con parámetros básicos de coagulación del paciente antes de cualquier intervención.^{12,14,17}

Las MV se pueden asociar a otras condiciones clínicas. El síndrome de Klippel Trenaunay presenta característicamente malformaciones capilares, malformaciones venosas y linfáticas (macro- y/o microquísticas) e hipertrofia de los tejidos blandos y óseos. Por lo general, afectan a los miembros inferiores; en ocasiones, pueden ser bilaterales o afectar a los miembros superiores.^{10,12,18}

Evaluación por imágenes

En general, para todas las anomalías vasculares, la ecografía doppler y la resonancia magnética (RM) son los métodos de preferencia para la correcta y completa evaluación y seguimiento de los pacientes.

Con relación a las MV, la evaluación inicial es clínica. Las lesiones de menor tamaño, superficiales, en las que el diagnóstico es claro pueden no necesitar estudios por imágenes; no obstante, la mayoría de los pacientes requerirán, al menos, una ecografía doppler.

Ecografía: Se pueden identificar dos patrones. Uno es cavitario (el más frecuente), en el que se observan imágenes heterogéneas, con ecogenicidad mixta. Se pueden encontrar flebolitos, que refuerzan el diagnóstico de malformación venosa. El otro es un patrón displásico, con múltiples dilataciones venosas tortuosas que infiltran la grasa subcutánea, los músculos, los tendones y los tejidos vecinos^{10,14,19} (Figura 1). Estas son lesiones de bajo flujo, por lo que con ecografía doppler se puede constatar flujo venoso monofásico de baja velocidad o directamente no observarse flujo dentro de la malformación. A veces, el flujo puede observarse al realizar maniobras de Valsalva o compresión (Figura 2).

Resonancia magnética: Permite evaluar la extensión y relación con los órganos y estructuras adyacentes. Las secuencias recomendadas incluyen imágenes ponderadas en T1 (pre- y poscontraste) y T2, con saturación grasa. Las imágenes, clásicamente, pueden presentar señal intermedia en T1 e hiperintensidad en T2 en relación con su contenido o la presencia de hemorragia o trombosis. La inyección de gadolinio permite observar un refuerzo difuso

de los canales venosos, a diferencia de las malformaciones linfáticas, que no presentan, por lo general, este tipo de realce. En las secuencias ponderadas en T2, los flebolitos aparecen como áreas focales de hipointensidad.^{13,16,20}

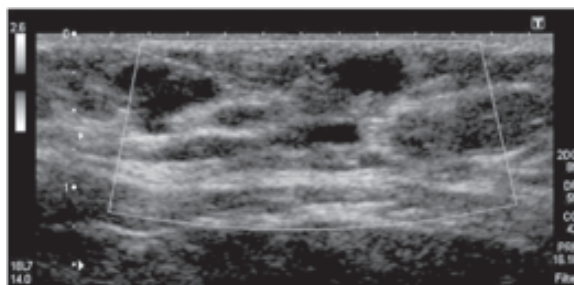
FIGURA 2. Malformación venosa

A.



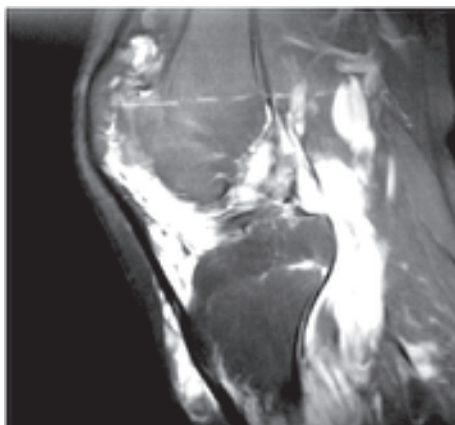
Paciente de 13 años portadora de una extensa malformación venosa en el miembro inferior izquierdo (paciente en decúbito ventral).

B.



Ecografía doppler de la región del muslo, que muestra un patrón cavitario, sin flujo en su interior.

C.



Resonancia magnética, secuencia sagital T2 de la rodilla izquierda, que muestra una señal hiperintensa generada por la malformación venosa, que compromete en forma difusa la región periarticular e intraarticular.

Arteriografía: No está indicada.

Flebografía percutánea: En caso de que la lesión requiera tratamiento, es el método por imágenes de elección para conocer la hemodinamia y angioarquitectura de la malformación. Este procedimiento, invasivo, se reserva como paso inmediato previo a la realización de un eventual tratamiento percutáneo.

Tratamiento

Las lesiones pequeñas, asintomáticas pueden manejarse de forma conservadora. Las medias de compresión pueden utilizarse en pacientes con compromiso de los miembros. *La indicación principal de tratamiento es el dolor.* En otros casos, está indicado el tratamiento en ausencia de dolor, cuando hay compromiso articular, incapacidad funcional o razones estéticas^{4,13,17,21}

No se ha encontrado un tratamiento médico eficaz. Los inhibidores de la angiogénesis han demostrado efectividad clínica en estudios en desarrollo.²²

En los pacientes portadores de malformaciones venosas extensas, se debe estudiar en profundidad la coagulación. La alteración de la pared muscular de la vena malformada genera estasis sanguínea y lleva a la formación de trombos. Se puede desarrollar, en algunos casos, una coagulación intravascular localizada (CIL), que se traduce en aumento de los dímeros D y disminución del fibrinógeno.

En los centros de referencia, la CIL se trata con heparina de bajo peso molecular. Hasta no resolver este proceso, está contraindicado el tratamiento esclerosante, debido al riesgo de convertir una CIL en una coagulación intravascular generalizada.¹²⁻¹⁴

El tratamiento esclerosante es, en la actualidad, el que proporciona los mejores resultados. Se realiza en la sala de Radiología Intervencionista, habitualmente bajo anestesia general y estricto monitoreo de parámetros vitales. El tratamiento percutáneo consiste en la inyección de agentes esclerosantes (tetradecil sulfato de sodio, etanol, bleomicina, entre los más frecuentes), que dañan el endotelio con la consecuente generación de inflamación y fibrosis.^{2,7,13,14,17} Muchas veces el tratamiento es combinado con procedimientos quirúrgicos complementarios

En los niños con extensas malformaciones de cabeza y cuello que involucren la vía aérea, es necesario considerar la realización de una traqueostomía previa al tratamiento esclerosante

o la intubación por 48/72 h en asistencia respiratoria mecánica, luego del procedimiento, debido a que el proceso inflamatorio posterior puede comprimir la vía aérea. En cualquiera de estos casos, el abordaje del tratamiento es multidisciplinario.²³⁻²⁵

Malformaciones linfáticas

Son el segundo tipo de malformación más frecuente. Consisten en sacos linfáticos secuestrados y dilatados, sin comunicación con el sistema linfático periférico. Aparecen en ambos sexos por igual. Existen formas macroquísticas, microquísticas, combinadas y mixtas.^{2,7,26}

A pesar de múltiples definiciones ambiguas, se considera como macroquística cuando la lesión puede ser exitosamente aspirada (será luego esclerosada), lo que ocasiona una disminución del tamaño de la lesión. Esto es más complejo en las lesiones microquísticas.^{2,4,14}

La localización más frecuente es en la cabeza y el cuello (70%-80%), comúnmente en el triángulo cervical posterior^{1,3,26} (Figura 3).

El 20% restante se puede encontrar en la región axilar, mediastino superior, mesenterio, retroperitoneo, pelvis y miembros inferiores. Pueden asociarse a síndromes, como el Turner, Noonan, pterigium múltiple, y a algunas trisomías.¹⁸

Clínica

La mayoría se detecta hacia los dos años de vida, aunque pueden aparecer en el recién nacido e, incluso, ser diagnosticadas por ecografía prenatal.^{2,3,7} Se manifiestan como tumoraciones palpables, de consistencia blanda, con temperatura similar al resto de la piel. El aspecto clínico es variable y depende del tamaño y, sobre todo, de la localización y la profundidad de la malformación. En su historia natural, suelen crecer acompañando el crecimiento del paciente. Pueden aumentar su tamaño y sintomatología asociada durante la adolescencia, probablemente en relación con los receptores hormonales que presentan estas lesiones.²⁶

En términos generales, pueden presentar cambios de coloración de la piel y/o pequeñas vesículas, que son características, o, incluso, piel sana.

El aumento repentino de volumen puede deberse a una infección o a una hemorragia intraquística. Las lesiones sobreinfectadas aparecen como masas tensas, calientes y eritematosas; en estos casos está indicado el tratamiento antibiótico empírico.²⁷ La hemorragia intraquística es menos frecuente, aun-

que puede aparecer secundaria a un traumatismo o suceder de manera espontánea. La lesión aparece aumentada de tamaño súbitamente, con cambio de coloración y equimosis y, en algunos casos, los menos, con aumento de temperatura local.

Evaluación por imágenes

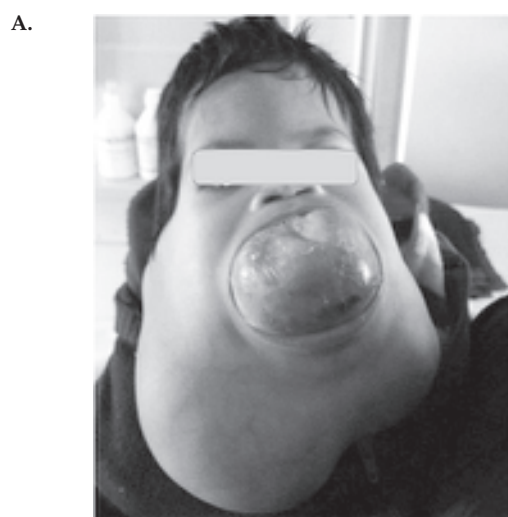
Ecografía: En las lesiones macroquísticas, se observan múltiples imágenes quísticas de diferentes tamaños, separadas por septos ecogénicos. En caso de sangrado, se observan

imágenes quísticas ecogénicas o con niveles líquidos (Figura 3).

Las lesiones microquísticas se presentan como imágenes ecogénicas, de límites poco definidos. En las lesiones mixtas, encontramos imágenes quísticas dentro de un área ecogénica. No se observa flujo en el interior de las formaciones quísticas, aunque se puede evidenciar vascularización en los septos que las separan. Las lesiones microquísticas no tienen flujo.^{10,19,27}

Resonancia magnética: Permite evaluar la

FIGURA 3. Malformación linfática



Paciente de 18 meses portador de una extensa malformación linfática de tipo mixto, que compromete la región cervicofacial y, particularmente, la lengua.



Ecografía, corte sagital a nivel del cuello, que muestra el patrón típico de la malformación linfática macroquística. Se identifican quistes de gran tamaño con contenido líquido (linfa) y finas paredes.



Resonancia magnética, secuencia axial y sagital T2 del cuello, respectivamente, en la que se observa franca hiperintensidad producto del alto contenido proteico de los quistes, con presencia de múltiples tabiques.

extensión, la profundidad y la relación con las estructuras adyacentes, conocer la extensión hacia el tórax y el compromiso de la vía aérea en las malformaciones de la cabeza y el cuello. Las lesiones macroquísticas presentan contenido hiperintenso en las secuencias T2 y de baja intensidad en las secuencias T1, con refuerzo poscontraste de los tabiques. Las lesiones microquísticas, en general, se presentan como áreas homogéneamente hiperintensas en las secuencias T2.^{4,10,16,20}

Tratamiento

El tratamiento médico con drogas antiangiogénicas, tales como rapamicina o sirolimus, ha demostrado eficacia en malformaciones muy extensas, difusas, particularmente en neonatos con extensas lesiones cervicofaciales. En la actualidad, distintos protocolos están en desarrollo y sus resultados son promisorios en estas indicaciones precisas.²² En muchos casos, esta terapéutica suele asociarse al tratamiento percutáneo de lesiones macroquísticas o, incluso, a la resección quirúrgica complementaria.^{22,28}

El tratamiento con otras drogas, como el sildenafil, no ha mostrado eficacia ni seguridad en esta indicación.²⁹

La escleroterapia suele estar indicada como primera opción terapéutica en los pacientes que presentan lesiones macroquísticas.^{4,7,14,17,30} Se realiza en la sala de Radiología Intervencionista, bajo anestesia general. En los casos de malformaciones que comprometen la vía aérea, se deben considerar las mismas precauciones que se mencionaron con las MV.

Los agentes esclerosantes más utilizados son el tetradecil sulfato sódico, la doxiciclina y el alcohol para las lesiones macroquísticas. La bleomicina ha demostrado resultados aceptables en el tratamiento de las malformaciones microquísticas.^{2,4,7,14,17}

En algunos casos, es necesario complementar el tratamiento con la resección quirúrgica de las lesiones remanentes.^{10,14,17,30}

Malformaciones capilares

El término "malformación capilar" (MC) se utiliza de forma genérica para indicar la presencia de una "mancha vascular" en la piel más que para describir una lesión específica. La lesión comúnmente llamada *nevus flammeus* o mancha en vino de Oporto es el tipo más reconocido de MC. Dentro de este término, se engloba también otro tipo de lesiones cutáneo-vasculares, como las

telangiectasias y máculas hiperqueratósicas.^{1,3,31}

Las MC afectan los vasos de la red capilar de la piel y las membranas mucosas, compuestas por capilares ectásicos de la dermis, que aumentan de tamaño con la edad. Con frecuencia, se asocian a hipertrofia focal ósea y de las partes blandas subyacentes.³¹

Las MC pueden ser únicas y aisladas, y pueden producir compromiso estético grave. También pueden constituir una expresión de enfermedad extracutánea. Están presentes al nacer y no existen diferencias en su presentación de acuerdo con el sexo. A menudo, se localizan en la cabeza y el cuello, aunque también en el tronco y las extremidades.^{3,18,31,32}

Con frecuencia, pueden hallarse combinadas con otras malformaciones (malformaciones venocapilares, arteriovenosas-capilares, linfático-capilares) y, más aún, pueden ser un componente de anomalías más complejas, como el síndrome de Sturge-Weber, el síndrome de Parkes-Weber, el complejo macrocefalia-MC o la hemorragia telangiectasia hereditaria.^{11,18,32,33} En el síndrome de Sturge-Weber, la MC afecta principalmente, pero no de manera exclusiva, el párpado superior y la región supraorbitaria, y se asocia, con frecuencia, a la aparición de convulsiones.³³

En relación con las imágenes, la ecografía y la RM solo demuestran un engrosamiento inespecífico de la dermis, ocasionalmente extendido al tejido celular subcutáneo.^{1,3,10} En pacientes con sospecha de síndrome de Sturge-Weber, la RM es el estudio de elección. La RM de cerebro con contraste endovenoso mostrará, entre otros hallazgos, la presencia de hipertrofia de partes blandas y del hueso adyacente, áreas de atrofia cerebral focal, refuerzo y engrosamiento leptomeníngeo, como también las típicas calcificaciones intracerebrales.^{34,35}

La única alternativa terapéutica para las MC, muchas veces efectiva, es el uso del láser. Entre los distintos tipos de láseres existentes, se sugiere que el de colorante pulsado (*pulse dye laser*; PDL, por sus siglas en inglés) es el estándar de tratamiento, particularmente en niños.^{36,37}

Malformaciones de alto flujo

Malformaciones arteriovenosas

En este grupo, se reconocen, sobre todo, dos anomalías, las malformaciones y las fístulas arteriovenosas.^{3,7,11}

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) son las potencialmente más agresivas. Pueden definirse como lesiones en cuya estructura se

reconocen comunicaciones anormales entre arterias y venas, caracterizadas por la ausencia de red capilar. Estas comunicaciones anormales conforman el "nido" de la malformación. Son las malformaciones menos frecuentes y de pronóstico menos predecible, en relación con las dificultades que suele presentar su tratamiento.^{3,7,38}

Están presentes al nacer y suelen ser asintomáticas durante años. Se pueden poner en evidencia debido a un traumatismo o durante la pubertad con los cambios hormonales.

Clínica

La sintomatología se relaciona con la hipervascularización, la presencia de comunicaciones anormales arteriovenosas (*shunts*), la hipertensión venosa y la isquemia tisular. Pueden expresarse como masas pulsátiles, generalmente, con aumento de temperatura de la piel y frémito palpable. En lesiones superficiales, suele auscultarse un soplo. Pueden presentar sobrecrecimiento óseo y de partes blandas, y/o asociarse a lesiones osteolíticas.^{1-4,7,14} En estadios avanzados, pueden mostrar cambios tróficos, debido a la hipertensión venosa e isquemia distal, por robo vascular. En algunos casos, se asocian a insuficiencia cardíaca congestiva debido a la sobrecarga del corazón derecho generada por el hiperflujo de estas lesiones^{12,39} (Figura 4).

Evaluación por imágenes

Ecografía: Se observa una masa heterogénea, poco delimitada, con dilataciones vasculares en la masa y en la periferia. Con el examen doppler, se reconocen numerosos vasos, que muestran flujo arterial alto, pico diastólico alto, flujo turbulento y flujo venoso pulsátil.^{10,19,38}

Resonancia magnética: Permite valorar la anatomía vascular, la extensión de la lesión y su relación con las estructuras adyacentes. En las secuencias T1, se pueden reconocer estructuras tubulares, hipointensas (fenómeno de vacío de flujo), que, a menudo, representan las aferencias arteriales y el nido malformativo, de alto flujo. Particularmente en niños, las secuencias de angio-RM son de mucha utilidad, ya que permiten conocer las aferencias y eferencias de la lesión y constituyen una herramienta muy útil para la planificación del eventual futuro procedimiento endovascular. La RM será de gran utilidad, además, para los controles posprocedimientos terapéuticos.^{3,4,10,16,20}

Arteriografía: Este estudio invasivo permitirá reconocer el detalle preciso de la angioarqui-

itectura y hemodinamia de la malformación, los pedículos arteriales aferentes, el nido y el tipo de retorno venoso, que serán vitales para planear la terapéutica endovascular. Dado el carácter invasivo de este método, habitualmente, se reserva como paso inmediato previo al procedimiento terapéutico endovascular.^{3,7,14,30}

Tratamiento

El tratamiento de elección en las MAV es la embolización endovascular. Esta técnica representa un desafío para el equipo tratante y requiere un profundo conocimiento de las técnicas disponibles, así como de la anatomía vascular de estas lesiones.

La oclusión transarterial de los vasos aferentes que vascularizan la MAV debe ser especialmente cuidadosa y se debe evitar la oclusión de vasos arteriales normales que irrigan otros órganos o tejidos. Esta oclusión debe ser indefectiblemente intranidal.^{38,41} En el caso de que la MAV presente venas de drenaje predominantes de gran calibre, el abordaje endovascular transvenoso y la posterior oclusión de la/s vena/s de drenaje son una alternativa terapéutica, ya que la oclusión venosa ha demostrado un efecto coadyuvante en la trombosis nidal. Existe también la posibilidad de abordar directamente el nido malformativo, por punción percutánea directa, con aguja fina. Esto sucede en malformaciones superficiales, que son de fácil acceso por punción directa, y se asocia al control endovascular angiográfico. La combinación de estas técnicas (transarterial, transvenosa y punción directa) también es utilizada con frecuencia en el tratamiento de estas malformaciones.^{7,17,40,41}

Los agentes embolizantes más utilizados suelen ser los agentes líquidos (etanol) y semilíquidos (onyx, histoacryl).^{39,41}

A modo de síntesis, podemos afirmar que las malformaciones vasculares son una entidad patológica rara, pero importante, que frecuentemente requiere un tratamiento multidisciplinario.

Los mejores resultados en estas anomalías se obtienen con el manejo, control y seguimiento conjunto de los diversos especialistas relacionados con este grupo de pacientes. En nuestra práctica diaria, es muy común la discusión de las decisiones diagnósticas y terapéuticas entre radiólogos, cirujanos generales y plásticos, dermatólogos, pediatras, traumatólogos, hematólogos, oftalmólogos, solo por nombrar algunos.

Los métodos por imágenes son un pilar fundamental para el adecuado diagnóstico de esta patología, sobre la cual se basará el tratamiento específico. El pediatra debe estar familiarizado con estos conceptos para poder orientar de forma adecuada al niño que padece esta compleja patología y a su familia. ■

REFERENCIAS

1. Ballah D, Cahill AM, Fontalvo L, Yan A, et al. Vascular anomalies: what they are, how to diagnose them, and how to treat them. *Curr Probl Diagn Radiol* 2011;40(6): 233-47.
2. Cahill AM, Nijs EL. Pediatric vascular malformations: pathophysiology, diagnosis, and the role of interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34(4):691-704.
3. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(3):353-70.
4. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1999;29(12):879-93.
5. Hand JL, Frieden IJ. Vascular birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion. *Am J Med Genet* 2002;108(4):257-64.
6. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Greene AK.

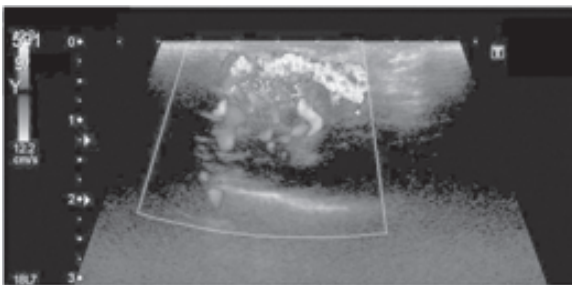
FIGURA 4. Malformación arteriovenosa

A.



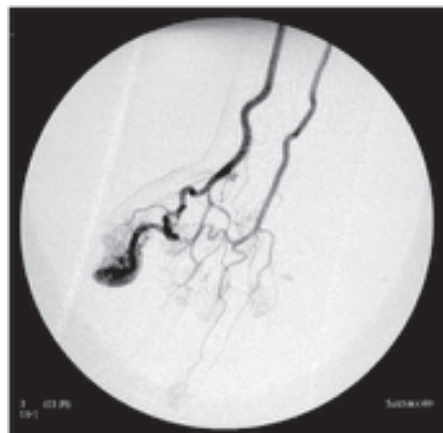
Paciente de 6 años portadora de una malformación arteriovenosa en la mano derecha, que compromete la cara palmar, 1.^{era}, 4.^{ta} y 5.^{ta} falange.

B.



Ecografía doppler color, que muestra, a nivel de la palma de la mano, un aumento de la vascularización, con flujo turbulento.

C.



Arteriografía de la mano derecha. Fase arterial precoz, que muestra las aferencias de la malformación arteriovenosa y rápida hipervascularización de la 1.^{era} falange.

D.



Se identifica el típico nido vascular a nivel de la región del carpo, 1.^{era}, 4.^{ta} y raíz de la 5.^{ta} falange, con retorno venoso precoz, particularmente, a nivel de la 1.^{era} falange.

- Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. *Plast Reconstr Surg* 2011;127(1):347-51.
7. Legiehn GM, Heran MK. Classification, diagnosis, and interventional radiologic management of vascular malformations. *Orthop Clin North Am* 2006;37(3):435-74.
 8. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69(3):412-22.
 9. Jackson IT, Carreño R, Potparic Z, Hussain K. Hemangiomas, vascular malformations and lymphovenous malformations: classification and methods of treatment. *Plast Reconstr Surg* 1993;91(7):1216-30.
 10. Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol* 2010;40(6):895-905.
 11. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015;136(1):e203-14.
 12. Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997;24(11):701-10.
 13. Legiehn GM, Heran MK. Venous malformations: classification, development, diagnosis, and interventional radiologic management. *Radiol Clin North Am* 2008;46(3):545-97.
 14. Alomari A, Dubois J. Interventional management of vascular malformations. *Tech Vasc Interv Radiol* 2011;14(1):22-31.
 15. Donnelly LF, Adams DM, Bisset GS 3rd. Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in a multidisciplinary clinic. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(3):597-608.
 16. Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol* 2009;38(6):535-47.
 17. Legiehn GM, Heran MK. A step-by-step practical approach to imaging diagnosis and interventional radiologic therapy in vascular malformations. *Semin Intervent Radiol* 2010;27(2):209-31.
 18. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations. Part II: associated syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):541-64.
 19. Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP, Zurakowski D, et al. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology* 2000;214(3):747-54.
 20. Flors L, Leiva-Salinas C, Maged IM, Norton PT, et al. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *Radiographics* 2011;31(5):1321-40.
 21. Berenguer B, Burrows PE, Zurakowski D, Mulliken JB. Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results. *Plast Reconstr Surg* 1999;104(1):1-11.
 22. Trenor CC 3rd. Sirolimus for refractory vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(6):904-5.
 23. Oomen KP, Paramasivam S, Waner M, Niimi Y, et al. Endoscopic transmucosal direct puncture sclerotherapy for management of airway vascular malformations. *Laryngoscope* 2015. Epub 2015 May 13.
 24. Sierre S, Teplisky D, Garriga M, Nieto M, et al. Endoscopy-assisted percutaneous treatment of laryngeal low flow vascular malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(3):S129.
 25. Jacobs IN, Cahill AM. Special considerations in vascular anomalies: airway management. *Clin Plast Surg* 2011;38(1):121-31.
 26. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Quatrano NA, et al. Lymphatic malformation: risk of progression during childhood and adolescence. *J Craniofac Surg* 2012;23(1):149-52.
 27. Padwa BL, Hayward PG, Ferraro NF, Mulliken JB. Cervicofacial lymphatic malformation: clinical course, surgical intervention, and pathogenesis of skeletal hypertrophy. *Plast Reconstr Surg* 1995;95(6):951-60.
 28. Trenor CC 3rd, Chaudry G. Complex lymphatic anomalies. *Semin Pediatr Surg* 2014;23(4):186-90.
 29. Rankin H, Zwicker K, Trenor CC. Caution is recommended prior to sildenafil use in vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer* 2015. Epub 2015 May 15.
 30. Marler JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plast Surg* 2005;32(1):99-116.
 31. Happle R. What is a capillary malformation? *J Am Acad Dermatol* 2008;59(6):1077-9.
 32. Greene AK, Taber SF, Ball KL, Padwa BL, et al. Sturge-Weber syndrome: soft-tissue and skeletal overgrowth. *J Craniofac Surg* 2009;20(5):1629-30.
 33. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ. Facial port-wine stains and Sturge-Weber syndrome. *Pediatrics* 1985;76(1):48-51.
 34. Martí-Bonmatí L, Menor F, Mulas F. The Sturge-Weber syndrome: correlation between the clinical status and radiological CT and MRI findings. *Childs Nerv Syst* 1993;9(2):107-9.
 35. Martí-Bonmatí L, Menor F, Poyatos C, Cortina H. Diagnosis of Sturge-Weber syndrome: comparison of the efficacy of CT and MR imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158(4):867-71.
 36. Liang MG, Tan OT. Laser therapy of vascular malformations. En: Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ, eds. *Mulliken & Young's Vascular Anomalies. Hemangiomas and Malformations*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2013. Págs.645-60.
 37. Geronemus RG, Quintana AT, Lou WW, Kauvar AN. High-fluence modified pulsed dye laser photocoagulation with dynamic cooling of port-wine stains in infancy. *Arch Dermatol* 2000;136(7):942-3.
 38. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(3):643-54.
 39. Lee BB, Do YS, Yakes W, Kim DI, et al. Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach. *J Vasc Surg* 2004;39(3):590-600.
 40. Do YS, Yakes WF, Shin SW, Lee BB, et al. Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results. *Radiology* 2005;235(2):674-82.
 41. Yakes WF. Endovascular management of high-flow arteriovenous malformations. *Semin Intervent Radiol* 2004;21(1):49-58.

Vascular malformations: an update on imaging and management

Sergio Sierre, M.D.^a, Darío Teplisky, M.D.^a and José Lipsich, M.D.^a

ABSTRACT

Vascular malformations comprise a broad and heterogeneous range of lesions that often represent a diagnostic and therapeutic challenge for the pediatrician. For a long time, the use of an inaccurate nomenclature has led to confusion. Since management depends on the specific vascular malformation, a proper classification and identification is critical.

The objective of this article is to provide the necessary information about the current classification and terminology of vascular anomalies, including basic concepts about available imaging diagnostic and therapeutic tools for the management of such complex condition.

Key words: vascular malformations, diagnosis, lymphatic abnormalities, arteriovenous malformation, sclerotherapy, therapeutic embolization.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.167>

INTRODUCTION

Vascular anomalies include vascular tumors and malformations. Frequently, they are incorrectly called “angiomas” or “hemangiomas”, and comprise a broad range of lesions, from a simple “birthmark” to life-threatening conditions. In general, they affect newborn, infants, young children and young adults. Vascular anomalies are diffuse or localized defects occurring during the embryonic phase and may involve any part of the body. They usually develop between the fourth and tenth week of gestation. These anomalies are present at birth, but may not be evident until weeks, months or years later.¹⁻⁴

CLASSIFICATION

In spite of multiple efforts for the diffusion and usage of a standard classification, nomenclature and terminology are still confusing for general pediatricians.³⁻⁷

The terms “hemangioma” or “angioma” are frequently used in everyday clinical practice to refer

to either vascular malformations or vascular tumors, although their etiology, natural course and treatment are different.

In 1982, Mulliken and Glowacki described the most widely accepted classification, which became the basis for naming and studying these lesions. It is a biological classification based on the presence of cell proliferation, histological features, and clinical findings.⁸

This classification divides these anomalies into vascular tumors and malformations.

- Vascular tumors: hemangiomas are the most common type. They are benign tumors that may not be apparent at birth; they present increased cell proliferation and hyperplasia, and are characterized by an early proliferation phase and a subsequent involution stage.^{3,6-8}
- Vascular malformations: they are present at birth. They are characterized by dysplastic vascular channels with normal cell proliferation. They grow at the same rate as the child and present no spontaneous involution. Vascular malformations are further classified based on the vascular channel components involved: arterial, venous, lymphatic and capillary, or a combination of these. Their clinical features define their onset, follow-up and specific management.^{2-4,8}

In 1993, Jackson et al. proposed a radiological classification based on flow and hemodynamics. They classified vascular malformations as high-flow (arteriovenous fistula, arteriovenous malformation) or low-flow (capillary, venous, lymphatic malformations).⁹ Any vascular malformation involving an arterial channel

a. Department of Interventional Radiology. Hospital de Pediatría “Dr. Prof. Juan P. Garrahan”. Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Sergio Sierre, M.D.:
sergio.sierre@usa.net

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 07-13-2015
Accepted: 08-06-2015

will be considered “high-flow”, while any malformation without an arterial channel will be deemed “low-flow”.^{2,7-10}

In 1996, the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) embraced and extended this classification, which has now become the most widely used system.

Conceptually, the ISSVA defined two types of anomalies, vascular malformations (which will be analyzed in this article) and vascular tumors (being hemangioma the most common type) (Table 1).

In 2014, the ISSVA expanded this classification based on ongoing research and updates on this topic.¹¹ Vascular malformations are divided into simple and combined, and a section on the association with other anomalies and syndromes has been introduced (Table 2), among others. This new classification is available at www.issva.org.

CLINICAL EXAMINATION

In clinical practice, there are vascular malformations with a typical clinical course, clear characteristics on physical exam that require no imaging studies for diagnosis, while others are atypical, deep lesions covered by normal skin or involving vital structures for which clinical diagnosis is unclear or insufficient. Imaging studies are essential for an accurate diagnosis, to make a specific management decision and to discuss the

prognosis with parents.

Recent scientific and technological advances in the field of imaging studies, surgery and interventional radiology offer multiple resources to diagnose and treat these malformations.

In this article we will focus on currently available tools used to diagnose and manage this complex condition.

VASCULAR MALFORMATIONS DURING CHILDHOOD

These are localized vascular defects occurring during development, and they are basically classified by the type of channel components involved (arterial, capillary, venous or lymphatic) and the malformation hemodynamics (high-flow or low-flow).^{1-3,8,11}

They may grow at the same rate as the child, never going away or involuting. Many of these malformations become apparent during puberty because they have hormone receptors that make them sensitive to estrogen and testosterone variations.^{11,12}

Low-flow malformations

Venous malformations

These are the most common type. They involve an abnormally developed vein wall that affects vein function. Involved channel

TABLE 1. Classification of vascular malformations/International Society for the Study of Vascular Anomalies, 1996

Vascular tumors	Vascular malformations	
Hemangiomas and others	Simple	Combined
	Capillary	Arteriovenous fistula
	Lymphatic	Arteriovenous malformation
	Venous	Capillary-venous, capillary-lymphatic-venous malformation
	Arterial	Lymphatic-venous, capillary-lymphatic-venous malformation
		Capillary lymphatic arteriovenous malformation

TABLE 2. Vascular malformations associated with other anomalies

Klippel-Trenaunay: CM + VM and/or LM + limb overgrowth
Parkes-Weber: CM + AVF + limb overgrowth
Servelle-Martorell: limb VM + bone undergrowth
Sturge-Weber: facial + leptomeningeal CM + eye anomalies + bone and/or soft tissue overgrowth
Maffucci: VM + spindle-cell hemangioma + enchondroma
Macrocephaly-CM: CM + megalencephaly + polymicrogyria
CLOVES: CM + VM + LM +/- AVM + congenital lipomatous overgrowth
Proteus: CM + VM and/or LM + asymmetrical somatic overgrowth
Bannayan-Riley-Ruvalcaba: AVM + VM +macrocephaly + lipomatous overgrowth

CM: capillary malformation; VM: venous malformation; LM: lymphatic malformation; AVF: arteriovenous fistula. AVM: arteriovenous malformation; CLOVES: congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, skeletal/scoliosis and spinal abnormalities.

components are progressively dilated, which results in blood stagnation, leading to thrombosis, inflammation and pain. Venous malformations (VMs) frequently develop spontaneous localized thrombosis and thrombolysis. Persistent thrombi may calcify and phleboliths may be formed, typical of these lesions.^{1,3,7,11,12}

In general, they are isolated and mostly develop in the cervicofacial region, limbs and trunk.

Clinical presentation

Clinical presentation is highly variable. Superficial lesions are soft, bluish, compressible and non-pulsatile; they may be flat, slightly elevated or markedly exophytic (Figure 1).

Lesions may be localized, well-defined or extensive, diffuse and infiltrating. On palpation, a compressible, sometimes tender mass is often found, especially when there are recently-formed clots or phleboliths. Many times, spontaneous pain occurs, especially in relation to the onset of intralesional clots.^{3,4,12,13}

These malformations may grow in size depending on the patient's position (e.g., with the head down), with the Valsalva maneuver, during infant crying, or with compression. They may grow suddenly after an incomplete surgical resection, a biopsy, a trauma and/or infections.^{13,16} Sometimes, pain is attributed to joint, tendon or muscle involvement. These lesions may even get worse during menstrual periods or puberty^{13,15} (Figure 2).

Extensive VMs may present localized intravascular clotting due to the above mentioned intralesional thrombosis; they occur accompanied by hypofibrinogenemia and elevated D-dimer levels. It is important to know the patient's basic coagulation parameters before any intervention.^{12,14,17}

VMs may be associated with other clinical conditions. Klippel-Trenaunay syndrome typically has capillary malformations, venous and lymphatic (macro- and/or microcystic) malformations, and soft tissue and bone hypertrophy. Generally, these lesions affect the lower limbs, and sometimes they may be bilateral or involve the upper limbs.^{10,12,18}

Imaging assessment

For all vascular anomalies, Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) are generally the preferred methods for an adequate and complete assessment and follow-up of patients.

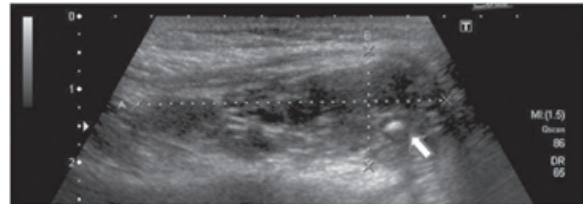
FIGURE 1. Venous malformation

A.



Six-year old male patient with a venous malformation of the upper lip.

B.



Ultrasound, longitudinal section, at the level of the lip. Heterogeneous pattern, with a phlebolith inside (arrow).

C.



Magnetic resonance imaging of the same patient, axial T2 image showing hyperintense signal at the level of the lip, typical of venous malformations.

In relation to VMs, the initial assessment is a clinical exam. Small, superficial lesions that are clearly diagnosed may not require imaging studies; however, most patients will require at least a Doppler ultrasound.

Ultrasound: Two patterns may be identified. A cavitory pattern (the most common type), which shows heterogeneous images with mixed echogenicity. Phleboliths may be present, and thus reinforce the diagnosis of a venous malformation. The other is a dysplastic pattern with multiple tortuous dilated veins infiltrating subcutaneous fat, muscles, tendons and adjacent tissues^{10,14,19} (Figure 1). These are low-flow lesions, so a Doppler ultrasound would be able to confirm a low-rate monophasic venous flow or the absence of flow within the malformation. Sometimes, flow may be observed when performing the Valsalva maneuver or compression (Figure 2).

Magnetic resonance imaging: An MRI allows to assess the extent of a lesion and its relationship to adjacent organs and structures. Recommended sequences are T1 (pre- and post-contrast) and T2 weighted images, with fat saturation. Typically, images may have an intermediate signal intensity in T1 and a hyperintense signal in T2 in relation to its content or the presence of hemorrhage or thrombosis. A gadolinium injection usually shows a diffuse enhancement of venous channels, unlike lymphatic malformations, which generally do not have this kind of enhancement. With T2 weighted images, phleboliths appear as focal areas of hypointense signal.^{13,16,20}

Arteriogram: It is not indicated.

Percutaneous phlebography: If treatment is required for the lesion, this is the imaging method of choice to observe the hemodynamics and angioarchitecture of the malformation. This invasive procedure is reserved as an immediate step prior to percutaneous management.

Treatment

Small, asymptomatic lesions can be managed conservatively. Compression stockings may be used by patients with limb involvement. **The main indication for treatment is pain.** In other cases, in spite of the absence of pain, treatment is indicated if there is joint involvement, functional impairment or for aesthetic reasons.^{4,13,17,21}

An effective medical treatment has not yet been discovered. In ongoing studies, it has been demonstrated that angiogenesis inhibitors have clinical effectiveness.²²

In patients with extensive venous

malformations, coagulation should be assessed in depth. Alterations in the muscle wall of the affected vein leads to blood stagnation and thrombi formation. In some cases, localized intravascular coagulation (LIC) may occur, which

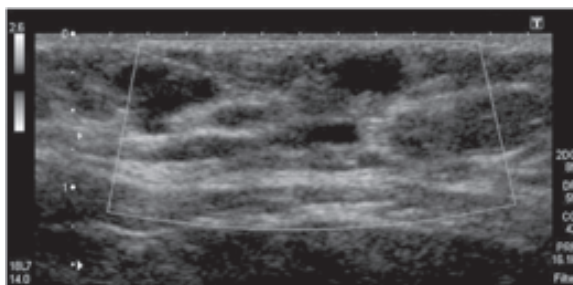
FIGURE 2. Venous malformation

A.



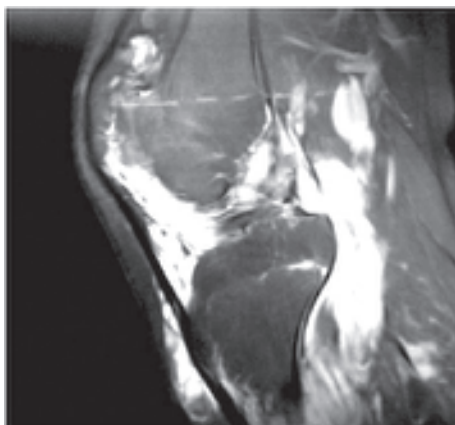
Thirteen-year-old female patient with an extensive venous malformation in the left lower limb (patient in ventral decubitus position).

B.



Doppler ultrasound of thigh region showing a cavitory pattern with no flow inside.

C.



Sagittal T2 MRI of the left knee showing a hyperintense signal caused by a venous malformation that diffusely involves the intra-articular and peri-articular region.

is translated into elevated D-dimer levels and reduced fibrinogen.

At referral centers, LIC is managed with low-molecular-weight heparin. Sclerotherapy is contraindicated until LIC is resolved due to the risk of generalized intravascular coagulation.¹²⁻¹⁴

Sclerotherapy is, at present, the treatment that has shown the best results. It is performed at the Interventional Radiology Unit, usually under general anesthesia and with strict monitoring of vital signs. Percutaneous treatment consists of injecting sclerosing agents (sodium tetradecyl sulfate, ethanol and bleomycin, among other common agents) that cause endothelial damage and therefore lead to inflammation and fibrosis.^{2,7,13,14,17} Many times, treatment is combined with additional surgical procedures.

In children with extensive head and neck malformations that involve the airways, it is necessary to consider the possibility of performing a tracheostomy prior to sclerotherapy or to have the child in mechanical ventilation for 48/72 hours after the procedure because the inflammatory response may collapse the airways. For any of these cases, management is the result of a multidisciplinary approach.²³⁻²⁵

Lymphatic malformations

These are the second most common type of malformations. Lymphatic malformations are sequestered and dilated lymphatic sacs that lack connection with the peripheral lymph system. The rate of these lesions is similar in both sexes. They may be classified as macrocystic, microcystic, combined and mixed.^{2,7,26}

Although there are multiple ambiguous definitions, a lesion is considered macrocystic if the lesion can be successfully aspirated (and subsequently sclerosed), which reduces its size. This process is more complex in microcystic lesions.^{2,4,14}

These malformations are more commonly located in the head and neck (70-80%), usually in the posterior cervical triangle^{1,3,26} (Figure 3).

The remaining 20% may be located in the axillary, superior mediastinal, mesenteric, retroperitoneal areas, the pelvis and the lower limbs. They may be associated with Turner syndrome, Noonan syndrome, multiple pterygium, and certain trisomies.¹⁸

Clinical presentation

Most cases are detected around two years old, although some may be apparent at birth and even get diagnosed during an antenatal ultrasound.^{2,3,7}

These malformations appear as palpable tumors with a soft consistency and a temperature similar to the rest of the skin. Their clinical appearance is varied and depends on their size and, especially, their location and depth. Lymphatic malformations grow naturally at the same rate as the patient. During adolescence, the size and symptoms of these lesions may increase, probably in relation to hormone receptors present in them.²⁶

In general terms, changes in skin color and/or small blisters may occur, which are characteristic of these lesions, or they may even have healthy skin.

A sudden increase in volume may be the result of an infection or an intracystic hemorrhage. Superinfected lesions are tense, warm and erythematous masses; an empiric antibiotic therapy is indicated in these cases.²⁷ Intracystic hemorrhage is less common, although it may be secondary to a trauma or occur spontaneously. The lesion's size increases suddenly, with a change in color and bruising, and less frequently, with an elevation in local temperature.

Imaging assessment

Ultrasound: Macrocystic lesions show multiple images of different size cysts, separated by echogenic septa. In case of bleeding, echogenic cysts or air-fluid levels are observed (Figure 3).

Microcystic lesions appear as echogenic images with ill-defined borders. Mixed lesions show cystic images inside an echogenic area. No flow is observed inside cysts, but vascularization may be evident in the septa separating them. Microcystic lesions lack blood flow.^{10,19,27}

Magnetic resonance imaging: An MRI allows to assess the extent and depth of these lesions and their relationship to adjacent structures, as well as to observe their extension into the chest and airway involvement in the case of head and neck malformations. Macrocystic lesions show hyperintense signal in T2 images and low intensity signal in T1 images, with post-contrast enhancement of the septa. Microcystic lesions generally appear as T2 images with homogeneous hyperintense signal.^{4,10,16,20}

Treatment

It has been demonstrated that medical treatment with antiangiogenic agents, such as rapamycin or sirolimus, is effective in very extensive, diffuse malformations, especially in newborn infants with extensive cervicofacial lesions. At present, there are different ongoing clinical studies with promising results for

these specific indications.²² In many cases, this treatment is usually associated with percutaneous management of macrocystic lesions or even an additional surgical resection.^{22,28}

Treatment with other drugs, such as sildenafil, has not proven to be safe and effective for this indication.²⁹

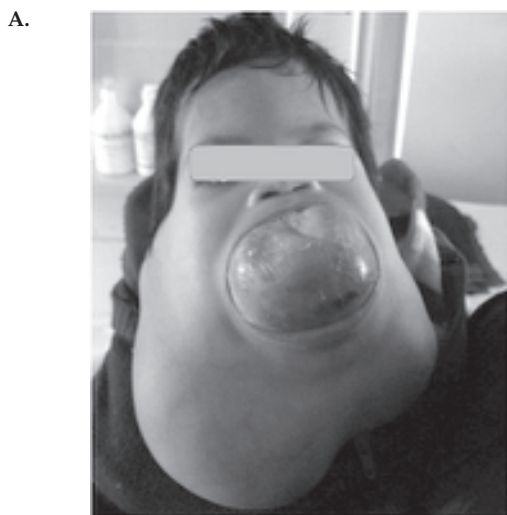
Sclerotherapy is usually indicated as a first-line option for patients with macrocystic lesions.^{4,7,14,17,30} It is performed at the Interventional Radiology Unit, usually under general anesthesia. The

same precautions considered for VMs should be taken into account in the case of malformations involving the airways.

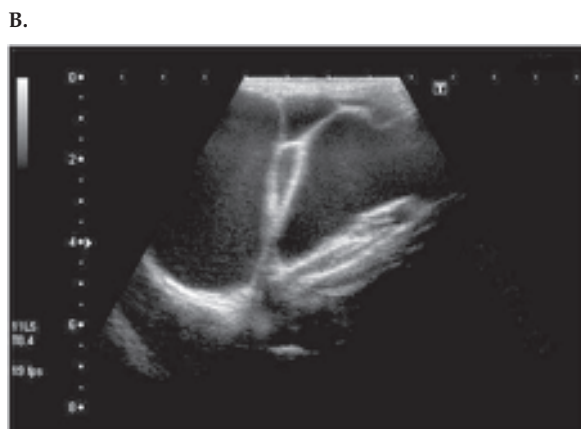
The most commonly used sclerosing agents are tetradecyl sulfate, doxycycline and alcohol for macrocystic lesions. Acceptable results have been observed with bleomycin for microcystic malformations.^{2,4,7,14,17}

In some cases, it is necessary to complete treatment with surgical resection of the remaining lesions.^{10,14,17,30}

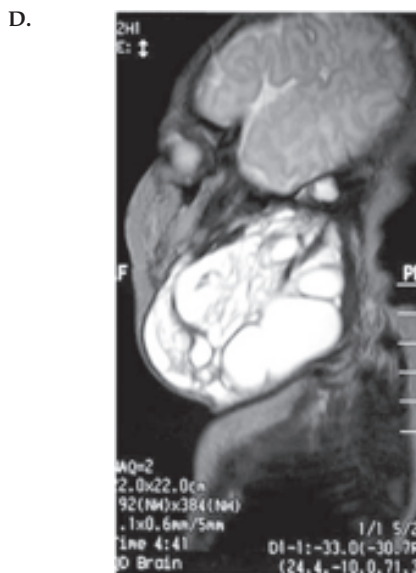
FIGURE 3. *Lymphatic malformation*



Eighteen-month-old male patient with an extensive mixed-type lymphatic malformation that involves the cervicofacial region, especially the tongue.



Sagittal ultrasound image of the neck showing the typical pattern of a macrocystic lymphatic malformation. Large cysts with fluid content (lymph) and thin walls identified.



Magnetic resonance images. Axial (C) and sagittal (D) T2 of the neck showing a hyperintense signal caused by the high protein content and multiple septa.

Capillary malformations

“Capillary malformation” (CM) is a generic term used to describe the presence of a “vascular stain” on the skin rather than to indicate a specific lesion. The most frequently recognized type of CM is a port-wine stain or nevus flammeus. This term also encompasses other types of vascular skin lesions, such as telangiectasias and hyperkeratotic macules.^{1,3,31}

CMs affect the capillary network vessels of the skin and mucous membranes, which are made up of ectatic dermal capillaries, and increase with age. These lesions are frequently associated with focal hypertrophy of the bones and underlying soft tissues.³¹

CMs may be single and isolated, and may result in a severe aesthetic compromise. They may also be the expression of extracutaneous manifestation. CMs are present at birth, and no differences have been observed in their rate between both sexes. They are often located in the head and neck, and also in the trunk and limbs.^{3,18,31,32}

CMs are frequently combined with other malformations (capillary-venous, capillary-arteriovenous, or capillary-lymphatic malformations) and they may even be a component of more complex anomalies, such as Sturge-Weber syndrome, Parkes-Weber syndrome, the macrocephaly-CM complex, or hereditary hemorrhagic telangiectasia.^{11,18,32,33} In the Sturge-Weber syndrome, CMs affect mainly, but not exclusively, the upper lids and the supraorbital region, and are frequently associated with seizures.³³

Imaging studies for CMs are ultrasound and MRI, which only show a non-specific thickening of the dermis, occasionally extended to the subcutaneous cellular tissue.^{1,3,10} The study of choice in patients suspected to have Sturge-Weber syndrome is an MRI. A brain MRI with intravenous contrast would be able to show soft tissue and adjacent bone hypertrophy, focal brain atrophy, leptomeningeal enhancement and thickening and the typical intracranial calcifications, among other findings.^{34,35}

The only treatment option for CMs is laser, a technique most often effective. Among the different types of laser, pulse dye laser (PDL) is the standard treatment, especially for children.^{36,37}

High-flow malformations

Arteriovenous malformations

This group mostly refers to two anomalies:

arteriovenous malformations and fistulas.^{3,7,11}

Arteriovenous malformations (AVMs) are potentially more aggressive. They may be defined as lesions whose structure shows abnormal connections between arteries and veins, bypassing the capillary system. Such abnormal connections make up the malformation “nidus”. These lesions are less common and their prognosis is less predictable given their usually difficult management.^{3,7,38}

They are present at birth and may be asymptomatic for years. AVMs may become apparent as a result of trauma or during puberty due to hormonal changes.

Clinical presentation

Symptoms are related to hypervascularization, the presence of abnormal arteriovenous shunts, venous hypertension and tissue ischemia. Symptoms may include pulsatile masses, generally with increased skin temperature and palpable thrill. During auscultation, superficial lesions usually indicate a murmur. They may be accompanied by bone and soft tissue overgrowth and/or be associated with osteolytic lesions.^{1-4,7,14} In advanced stages, AVMs may have trophic changes due to venous hypertension, and distal ischemia due to vascular steal syndrome. Some cases are associated with congestive heart failure due to right ventricular overload generated by the high flow of these lesions^{12,39} (Figure 4).

Imaging assessment

Ultrasound: An ultrasound shows a heterogeneous, ill-defined mass with vascular dilations in and around the mass. Doppler ultrasound recognizes numerous vessels with a high arterial flow, a high diastolic peak, turbulent flow and pulsatile venous flow.^{10,19,38}

Magnetic resonance imaging: An MRI allows to assess vascular anatomy, the extent of the lesion and its relationship to adjacent structures. With T1 images, it is possible to recognize tubular structures with hypointense signal (flow void phenomenon), which usually represent afferent arteries and the malformation nidus, which reflects a high flow. Angio-MRI images are very useful, especially in children, because they show the lesion’s afferent and efferent vessels and help to plan an eventual endovascular procedure. Additionally, an MRI is a very useful follow-up method after a procedure.^{3,4,10,16,20}

Arteriogram: This invasive study shows the exact details of the AVM angioarchitecture and

hemodynamics, afferent arterial pedicles, nidus and type of venous return, all critical to plan an endovascular management. Given that this is an invasive procedure, it is usually reserved as an immediate step prior to an endovascular procedure.^{3,7,14,30}

Treatment

The treatment of choice of AVMs is endovascular embolization. This procedure is a challenge for the treating team and requires a deep understanding of available techniques and of the vascular anatomy of these lesions.

Transarterial occlusion of afferent vessels that supply the AVM should be particularly careful and occlusion of normal arterial vessels that feed other organs or tissues should be avoided. It should be an intra-nidus occlusion, without exception.^{38,41} If large-caliber draining veins are predominant in the AVM, transvenous endovascular embolization and subsequent occlusion of draining veins are an alternative approach because it has been shown that venous occlusion has a coadjuvant effect in nidus thrombosis. Another alternative would be to directly approach the malformation nidus by a direct percutaneous fine-needle puncture.

FIGURE 4. Arteriovenous malformation

A.



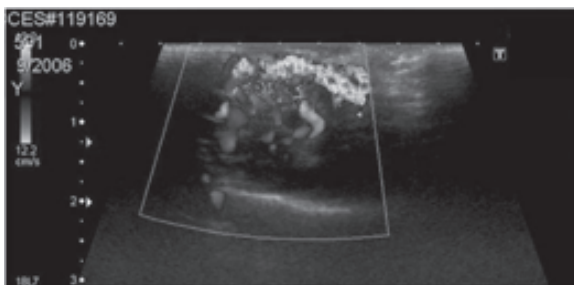
Six-year-old female patient with an arteriovenous malformation in her right hand, with involvement of the palm, thumb, ring finger and little finger.

C.



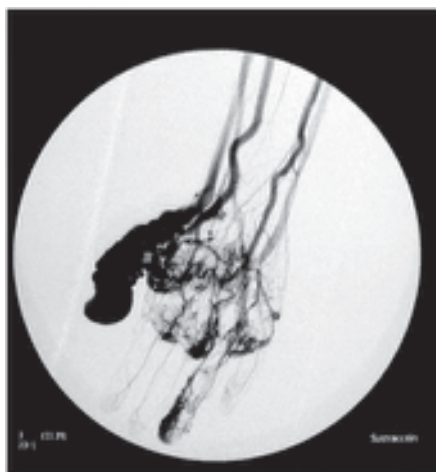
Arteriogram of the right hand. Early arterial phase showing the afferent vessels of the arteriovenous malformation and rapid hypervascularization of the thumb.

B.



Color Doppler ultrasound showing increased vascularization and turbulent flow in the palm of the hand.

D.



The typical nidus is identified in the carpal region, thumb, ring finger and the root of the little finger, with early venous return, particularly in the thumb.

This may be done in the case of superficial malformations which are easily accessed through direct puncture under angiographic endovascular control. The transarterial, transvenous and direct puncture techniques have also been frequently used in combination to manage AVMs.^{7,17,40,41}

Most commonly, liquid (ethanol) and semi-liquid (Onyx[®], Histoacryl[®]) embolic agents are used.^{39,41}

In short, a vascular malformation is a rare but severe condition that frequently requires a multidisciplinary approach.

The best results for these anomalies are achieved through the joint multidisciplinary management, control and follow-up of patients. In everyday practice, diagnostic and treatment decisions are commonly discussed among radiologists, general and plastic surgeons, dermatologists, pediatricians, trauma surgeons, hematologists, and ophthalmologists, just to name a few.

Imaging methods are the cornerstone of an adequate diagnosis and the basis of an appropriate management of these conditions. Pediatricians should be aware of these concepts to be able to guide children with such complex conditions and their families. ■

REFERENCES

1. Ballah D, Cahill AM, Fontalvo L, Yan A, et al. Vascular anomalies: what they are, how to diagnose them, and how to treat them. *Curr Probl Diagn Radiol* 2011;40(6):233-47.
2. Cahill AM, Nijs EL. Pediatric vascular malformations: pathophysiology, diagnosis, and the role of interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34(4):691-704.
3. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(3):353-70.
4. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1999;29(12):879-93.
5. HandJL, FriedenIJ. Vascular birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion. *Am J Med Genet* 2002;108(4):257-64.
6. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Greene AK. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. *Plast Reconstr Surg* 2011;127(1):347-51.
7. Legiehn GM, Heran MK. Classification, diagnosis, and interventional radiologic management of vascular malformations. *Orthop Clin North Am* 2006;37(3):435-74.
8. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69(3):412-22.
9. Jackson IT, Carreño R, Potparic Z, Hussain K. Hemangiomas, vascular malformations and lymphovenous malformations: classification and methods of treatment. *Plast Reconstr Surg* 1993;91(7):1216-30.
10. Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol* 2010;40(6):895-905.
11. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015;136(1):e203-14.
12. Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997;24(11):701-10.
13. Legiehn GM, Heran MK. Venous malformations: classification, development, diagnosis, and interventional radiologic management. *Radiol Clin North Am* 2008;46(3):545-97.
14. Alomari A, Dubois J. Interventional management of vascular malformations. *Tech Vasc Interv Radiol* 2011;14(1):22-31.
15. Donnelly LF, Adams DM, Bisset GS 3rd. Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in a multidisciplinary clinic. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(3):597-608.
16. Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol* 2009;38(6):535-47.
17. Legiehn GM, Heran MK. A step-by-step practical approach to imaging diagnosis and interventional radiologic therapy in vascular malformations. *Semin Intervent Radiol* 2010;27(2):209-31.
18. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations. Part II: associated syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):541-64.
19. Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP, Zurakowski D, et al. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology* 2000;214(3):747-54.
20. Flors L, Leiva-Salinas C, Maged IM, Norton PT, et al. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *Radiographics* 2011;31(5):1321-40.
21. Berenguer B, Burrows PE, Zurakowski D, Mulliken JB. Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results. *Plast Reconstr Surg* 1999;104(1):1-11.
22. Trenor CC 3rd. Sirolimus for refractory vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(6):904-5.
23. Oomen KP, Paramasivam S, Waner M, Niimi Y, et al. Endoscopic transmucosal direct puncture sclerotherapy for management of airway vascular malformations. *Laryngoscope* 2015. Epub 2015 May 13.
24. Sierre S, Teplisky D, Garriga M, Nieto M, et al. Endoscopy-assisted percutaneous treatment of laryngeal low flow vascular malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(3):S129.
25. Jacobs IN, Cahill AM. Special considerations in vascular anomalies: airway management. *Clin Plast Surg* 2011;38(1):121-31.
26. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Quatrano NA, et al. Lymphatic malformation: risk of progression during childhood and adolescence. *J Craniofac Surg* 2012;23(1):149-52.
27. Padwa BL, Hayward PG, Ferraro NF, Mulliken JB. Cervicofacial lymphatic malformation: clinical course, surgical intervention, and pathogenesis of skeletal hypertrophy. *Plast Reconstr Surg* 1995;95(6):951-60.
28. Trenor CC 3rd, Chaudry G. Complex lymphatic anomalies. *Semin Pediatr Surg* 2014;23(4):186-90.
29. Rankin H, Zwicker K, Trenor CC. Caution is recommended prior to sildenafil use in vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer* 2015. Epub 2015 May 15.
30. Marler JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plast Surg* 2005;32(1):99-116.
31. Happle R. What is a capillary malformation? *J Am Acad Dermatol* 2008;59(6):1077-9.
32. Greene AK, Taber SF, Ball KL, Padwa BL, et al. Sturge-Weber syndrome: soft-tissue and skeletal overgrowth. *J Craniofac Surg* 2009;20(5):1629-30.

34. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ. Facial port-wine stains and Sturge-Weber syndrome. *Pediatrics* 1985;76(1):48-51.
35. Martí-Bonmatí L, Menor F, Mulas F. The Sturge-Weber syndrome: correlation between the clinical status and radiological CT and MRI findings. *Childs Nerv Syst* 1993;9(2):107-9.
36. Martí-Bonmatí L, Menor F, Poyatos C, Cortina H. Diagnosis of Sturge-Weber syndrome: comparison of the efficacy of CT and MR imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158(4):867-71.
37. Liang MG, Tan OT. Laser therapy of vascular malformations. In: Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ, eds. *Mulliken & Young's Vascular Anomalies. Hemangiomas and Malformations*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2013. Pages 645-60.
38. Geronemus RG, Quintana AT, Lou WW, Kauvar AN. High-fluence modified pulsed dye laser photocoagulation with dynamic cooling of port-wine stains in infancy. *Arch Dermatol* 2000;136(7):942-3.
39. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(3):643-54.
40. Lee BB, Do YS, Yakes W, Kim DI, et al. Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach. *J Vasc Surg* 2004;39(3):590-600.
41. Do YS, Yakes WF, Shin SW, Lee BB, et al. Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results. *Radiology* 2005;235(2):674-82.
42. Yakes WF. Endovascular management of high-flow arteriovenous malformations. *Semin Intervent Radiol* 2004;21(1):49-58.

e75 Infección diseminada por *Staphylococcus aureus* positivo para leucocidina de Pantón-Valentine en un niño

Disseminated Pantón-Valentine Leukocidin-Positive *Staphylococcus aureus* infection in a child

Dra. Arzu Karli, Dr. Keramettin Yanik, Dr. Muhammet S. Paksu, Dra. Gulnar Sensoy, Dr. Alper Aykanat, Dra. Nazik Yener, Dra. Nursen Belet y Dra. Meltem Ceyhan

Departamento de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Ondokuz Mayıs University, Facultad de Medicina. Samsun, Turquía.

RESUMEN

La leucocidina de Pantón-Valentine (LPV) es una exotoxina producida por muchas cepas de *Staphylococcus aureus*, y un importante factor de virulencia. Una infección por *S. aureus* positivo para LPV deriva en infecciones rápidas y graves de partes blandas y neumonía necrosante en adolescentes sanos, y la tasa de mortalidad es elevada. Presentamos el caso de un paciente de 12 años hospitalizado por fiebre, dificultad respiratoria y coxalgia en el que se identificó neumonía necrosante con embolia pulmonar séptica, absceso del psoas, celulitis y osteomielitis. En el hemocultivo del paciente se aisló *S. aureus* sensible a la metilina (SASM) positivo para LPV.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, leucocidina de Pantón-Valentine, neumonía necrosante, sepsis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e75>

Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e75-e77

e78 Pseudotumor cerebral secundario al consumo de minociclina en un paciente pediátrico

Pseudotumor cerebri secondary to consumption of minocycline in a pediatric patient

Dr. Lucas O. González Gili, Dr. Ignacio R. Buffone, Dra. Laura E. Carrara, Dra. María B. Coto, Dra. Eliana A. Fortunatti, Dra. Mabel Dejtera, Dra. María F. García Elliot, Dra. Alejandra Giacone, Dra. Anabella C. Luncio, Dr. Sebastián D. Masnicoff, Dra. María B. Oviedo Crosta, Dra. Marianela Parrou y Dra. Mariana Romano

Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires.

RESUMEN

El pseudotumor cerebral se caracteriza por una elevación de la presión intracraneal mayor de 20 cmH₂O, con ventrículos y líquido cefalorraquídeo de características normales. El consumo de minociclina es una de las causas asociadas a este síndrome. Presentamos una paciente de 13 años de edad con antecedentes de acné tratado con minociclina. Comenzó con cefalea intensa, diplopía y visión borrosa. Se constató el diagnóstico de pseudotumor cerebral y se indicó la suspensión inmediata del antibiótico y el inicio del tratamiento con acetazolamida. Aunque la patogénesis de pseudotumor cerebral no es totalmente conocida, se ha observado una asociación con el empleo de minociclina. Este antibiótico es de uso frecuente para el manejo del acné, por lo que es importante considerar sus complicaciones antes de ser prescrito.

Palabras clave: pseudotumor cerebral, minociclina, niños.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e78>

Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e78-e83

e84 Administración oral accidental de povidona yodada a un neonato: a propósito de un caso

Accidental oral administration of povidone iodine in a newborn. Case report

Dra. Tuğba Alarcon Martínez, Dr. Davut Bozkaya y Dr. Murat Yurdakök

Departamento de Pediatría- Facultad de Medicina de la Universidad Hacettepe. Ankara, Turquía.

RESUMEN

Las soluciones yodadas se utilizan ampliamente como antiséptico para el tratamiento y la prevención de infecciones en las heridas. La povidona yodada, una de las soluciones yodadas de aplicación tópica que más se encuentra en los botiquines de emergencia, podría producir anomalías graves, como disfunción tiroidea. La intoxicación por povidona yodada es poco frecuente; entre los efectos notificados previamente se incluyen complicaciones del uso tópico durante procedimientos quirúrgicos. Se describe el caso de un neonato que recibió povidona yodada por vía oral accidentalmente, sin signos ni síntomas de toxicidad después de la ingesta.

Palabras clave: recién nacido, povidona yodada, intoxicación.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e84>

Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e84-e86

e87 Osteomielitis del maxilar secundaria a rinosinusitis en la infancia. Caso clínico

Maxillary osteomyelitis secondary to rhinosinusitis in children. Case report

Dra. Andrea Martins, Dr. Lucas Bordino, Dra. Daniela Cohen, Dr. Daniel Cruz, Dra. María de los Á. Fitz Maurice y Dra. Roxana G. Spini

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

RESUMEN

La rinosinusitis es una patología muy frecuente en la infancia. Entre sus complicaciones, se encuentra la osteomielitis, rara complicación que, cuando se presenta, ocurre, principalmente, en lactantes y niños pequeños.

El agente etiológico más frecuente es el *Staphylococcus aureus*. Clínicamente, se manifiesta con fiebre alta, edema de párpado inferior, rinorrea unilateral y edema palatino ipsilateral; luego se agrega un absceso sobre el área maxilar yuxtanasal y/o sobre los alvéolos dentarios. Secundariamente, pueden desarrollarse secuestros, expulsiones espontáneas de piezas dentarias y trayectos fistulosos, así como complicaciones orbitarias y endocraneales. El diagnóstico es, sobre todo, clínico; se confirma con tomografía computada. El tratamiento es médico quirúrgico. Se presenta un niño de 5 años de edad con rinosinusitis complicada con osteomielitis del hueso maxilar, cuyo germen responsable fue el *Staphylococcus aureus* metilino resistente.

Palabras clave: sinusitis, osteomielitis, maxilar, niños.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e87>

Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e87-e90

e91 Diagnóstico diferencial de cetoacidosis hiperglicémica: intoxicación por plaguicidas. Caso clínico

Differential diagnosis from hyperglycemic ketoacidosis: Pesticide poisoning. Clinical case

Dra. Paola Vélez, Dr. Patricio Paredes y Dra. Frances Fuenmayor

Hospital Baca Ortiz. Quito, Ecuador.

RESUMEN

La cetoacidosis diabética en niños puede ser una causa de morbilidad grave y mortalidad, especialmente si no se reconoce en el momento del primer diagnóstico. Sin embargo, existen otras patologías que pueden aparentar una alteración metabólica de este tipo y pasarse por alto si no se tiene sospecha clínica. A continuación, se describe un caso clínico que presenta cetoacidosis hiperglicémica debido al contacto con organofosforado, en el cual fue necesario el uso de insulina en infusión continua para el control del trastorno metabólico, sin repercusiones después del alta.

Palabras clave: *compuestos organofosforados, acetilcolinesterasa, hiperglicemia, cetoacidosis, convulsiones.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e91>

Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e91-e94

e95 Linfoma plasmablástico oral en un paciente pediátrico con virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida: a propósito de un caso

Oral plasmablastic lymphoma in a human immunodeficiency virus positive child: a case report

Méd. María F. Astolfo, Méd. Federico D'Antonio, Méd. Juan B. Dartiguelongue, Méd. María N. Arabolaza, Méd. Ariel Cheistwer, Méd. Elena De Matteo, Méd. Lidia Torrado y Méd. Emilio Martínez Iriart

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

El linfoma plasmablástico es un subtipo raro y agresivo de linfoma no Hodgkin de células grandes B, descrito inicialmente en la cavidad oral de adultos varones con enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Se compone de una proliferación de células neoplásicas que se asemejan a los inmunoblastos, pero presentan inmunofenotipo característico de célula plasmática e infección latente por el virus de Epstein-Barr. En la población pediátrica, es una entidad excepcional.

Presentamos el caso de una niña de 5 años de edad, con enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida de transmisión vertical con linfoma plasmablástico de cavidad oral.

Palabras clave: *linfoma plasmablástico, virus de Epstein-Barr, pediatría, infecciones por virus de inmunodeficiencia humana.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e95>

Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e95-e99

e100 Neuroblastoma y citometría de flujo multiparamétrica, una nueva y posible herramienta diagnóstica. Caso clínico

Multi-parametric Flow Cytometry for Neuroblastoma, a new and possible diagnostic tool. Case report

Bioq. Belén Manrique, Dra. Jessica López Marti, Dr. Walter Cacciavillano y Dr. Jorge Rossi

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

RESUMEN

El neuroblastoma es el tumor sólido pediátrico extracraneal más frecuente, que representa un 5,6% según el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. Se requieren, para su diagnóstico, varios métodos complementarios (radiológicos, biológicos y bioquímicos), entre los que la citometría de flujo multiparamétrica (CFM) surge con un potencial rol, aún no explorado. La CFM es una metodología que permite obtener información sobre el tamaño, la complejidad y la expresión antigénica de la célula mediante el uso de un láser y anticuerpos monoclonales fluorescentes. Existe un creciente número de trabajos en la literatura que dan cuenta de la relevancia de la aplicación de la CFM en el diagnóstico y seguimiento de tumores sólidos. El objetivo de esta presentación es destacar el rol fundamental que tuvo la CFM en el caso de una paciente con neuroblastoma, en la cual un diagnóstico precoz permitió administrar rápidamente un adecuado tratamiento inicial.

Palabras clave: *neuroblastoma, citometría de flujo, tumor no hematopoyético, niños, tumores.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e100>

Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e100-e103

e104 Histiocitosis de células de Langerhans con debut neonatal atípico y precoz

Langerhans cell histiocytosis with atypical and early neonatal debut

Lic. Esther García-Rodríguez, Dr. José Bernabeu-Wittel, Lic. Gemma Calderón-López y Dr. Antonio Pavón-Delgado

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad sistémica asociada con la proliferación de este tipo de células en distintos tejidos. La prevalencia estimada es de 1-9/100 000. El órgano más frecuentemente afectado es el hueso, seguido por la piel, ganglios linfáticos, sistema hematopoyético, hipofisis, pulmones e hígado. En la mayoría de los casos, la enfermedad debuta en la infancia, con pico entre uno y tres años de edad, y tiene mal pronóstico cuando ocurre antes de los dos años. La afectación del sistema hematopoyético, manifestada en forma de pancitopenia, suele ser agresiva en los lactantes.

Se presenta un caso de histiocitosis de células de Langerhans con debut neonatal y complejo diagnóstico, ya que, los dos primeros meses de vida, el dato predominante era una leucocitosis importante mantenida que obligaba a descartar alguna forma de leucemia, mientras que la alteración hematológica más frecuente en la histiocitosis de células de Langerhans, como se ha comentado, es la pancitopenia, lo que motivó un retraso en el diagnóstico.

Palabras clave: *histiocitosis de células de Langerhans, neonato, leucocitosis, inmunohistoquímica.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e104>

Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e104-e107

e108 Ausencia segmentaria del músculo intestinal con membrana ileal en un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer. A propósito de un caso

Segmental absence of intestinal muscle with ileal web in an extremely low birth weight infant. Case report

Dr. Mehmet Buyuktiryaki, Dra. Hayriye G. Kanmaz, Dra. Nilüfer Okur, Dr. Ufuk Ates, Dr. Ali L. Sirvan y Dra. Nurdan Uras

Hospital Universitario Maternal Zekai Tahir Burak, Ankara, Turquía.

RESUMEN

Las perforaciones intestinales espontáneas son perforaciones localizadas sin las características clínicas, radiológicas e histopatológicas típicas de la enterocolitis necrosante. La perforación intestinal espontánea es una entidad clínica de reciente definición. El factor de riesgo más conocido es la prematuridad. Se presenta en el 2-3% de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y en el 5% de los neonatos de extremadamente bajo peso. En este artículo presentamos el caso de un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer con perforación intestinal espontánea, ausencia segmentaria del músculo intestinal y membrana ileal como causas subyacentes. Nuestro objetivo es llamar la atención a la ausencia segmentaria del músculo intestinal, una afección rara pero que se informa cada vez más como causa de perforación intestinal espontánea, y a la importancia del examen histopatológico de las muestras obtenidas durante una cirugía.

Palabras clave: perforación intestinal espontánea, recién nacido prematuro, músculo intestinal, membrana ileal.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e108>

Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e108-e110

e111 Piel marmórea telangiectásica congénita y sindactilia en un recién nacido prematuro. A propósito de un caso

Congenital cutis marmorata telangiectatica and syndactyly in a preterm. Case report

Dr. Ozkan Ilhan, Prof. Dra. Esra A. Ozer, Dra. Senem A. Ozdemir, Dra. Sinem Akbay, Dra. Seyma Memur, Dr. Berat Kanar, Dra. Melek Akar, Dr. Sumer Sutcuoglu y Prof. Dr. Mustafa M. Tatli

Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Departamento de Neonatología, Esmirna, Turquía.

RESUMEN

La piel marmórea telangiectásica congénita (*cutis marmorata telangiectatica congenita*, CMTC) es una anomalía vascular congénita rara, a menudo benigna, localizada o generalizada, de etiología desconocida. Se caracteriza por piel marmórea persistente, telangiectasia y flebectasia. Podrían presentarse manifestaciones extracutáneas asociadas con la CMTC en el 18,8-70% de los casos. El diagnóstico de este trastorno se basa en los hallazgos clínicos. El pronóstico es bueno y suele mejorar dentro de los dos años de vida. En este artículo presentamos el caso de un varón recién nacido con CMTC en la piel de todas las extremidades, el tronco y el rostro, y una anomalía asociada, que incluía sindactilia. Presentamos este caso debido a su rareza.

Palabras clave: piel marmórea telangiectásica congénita, recién nacido, sindactilia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e111>

Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e111-e113

e114 Síndrome del cascanueces anterior y posterior acompañado de vena renal izquierda circumaórtica en un adolescente. A propósito de un caso

Anterior and posterior nutcracker syndrome accompanying left circumaortic renal vein in an adolescent. Case report

Dr. Mehmet B. Özkan, Dra. Meltem Ceyhan Bilgici y Dr. Emre Hayalioglu

Departamento de Radiología Pediátrica. 19 Mayıs Üniversitesi, Kurupelit Kampüsü, Samsun, Turquía.

RESUMEN

La vena renal izquierda (VRI) presenta diversas variantes en su desarrollo; las dos más frecuentes son la circumaórtica y la retroaórtica. El síndrome del cascanueces anterior es la compresión de la VRI entre la aorta y la arteria mesentérica superior, mientras que el síndrome del cascanueces posterior se produce entre la columna vertebral y la aorta. Derivaron a un varón adolescente (16 años de edad) a la sala de emergencias debido a dolor en una de las fosas renales. En la tomografía computada se halló la combinación de síndrome del cascanueces anterior y posterior en la vena renal izquierda circumaórtica, circunstancia nunca antes descrita en un adolescente.

Palabras clave: vena renal circumaórtica, síndrome del cascanueces anterior y posterior, adolescente, pediatría, radiología.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e114>

Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e114-e116

e117 Endocarditis micótica en un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer. A propósito de un caso

Fungal endocarditis in an extremely low birth weight infant. Case report

Dr. Abdurrahman A. Ozdemir, Dra. Tugce K. Oral y Dr. Aydin Varol

Departamento de Pediatría, División de Neonatología, Hospital Médico de Estambul, Estambul, Turquía.

RESUMEN

Las tasas de supervivencia de los recién nacidos prematuros se han incrementado gracias a los avances tecnológicos y los conocimientos en constante evolución, aunque la sepsis de aparición tardía es más frecuente debido a los períodos prolongados de hospitalización de estos niños.

Presentamos el caso de un recién nacido prematuro de extremadamente bajo peso al nacer hospitalizado con síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrosante y sepsis fúngica con endocarditis por *Candida albicans*. Se le administró tratamiento antimicótico hasta que se resolvió la vegetación fúngica. La sepsis y la endocarditis de origen micótico podrían ser una causa de morbilidad significativa en los recién nacidos prematuros. En este artículo revisamos las publicaciones científicas recientes acerca de los factores de riesgo, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la sepsis fúngica en estos neonatos de alto riesgo.

Palabras clave: recién nacido prematuro, candidosis, endocarditis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e117>

Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e117-e120

Infección diseminada por *Staphylococcus aureus* positivo para leucocidina de Pantón-Valentine en un niño

Disseminated Pantón-Valentine Leukocidin-Positive Staphylococcus aureus infection in a child

Dra. Arzu Karli,^a Dr. Keramettin Yanik,^b Dr. Muhammet S. Paksu,^c Dra. Gulnar Sensoy,^a Dr. Alper Aykanat,^c Dra. Nazik Yener,^c Dra. Nursen Belet^a y Dra. Meltem Ceyhan^d

RESUMEN

La leucocidina de Pantón-Valentine (LPV) es una exotoxina producida por muchas cepas de *Staphylococcus aureus*, y un importante factor de virulencia. Una infección por *S. aureus* positivo para LPV deriva en infecciones rápidas y graves de partes blandas y neumonía necrosante en adolescentes sanos, y la tasa de mortalidad es elevada. Presentamos el caso de un paciente de 12 años hospitalizado por fiebre, dificultad respiratoria y coxalgia en el que se identificó neumonía necrosante con embolia pulmonar séptica, absceso del psoas, celulitis y osteomielitis. En el hemocultivo del paciente se aisló *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) positivo para LPV.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, leucocidina de Pantón-Valentine, neumonía necrosante, sepsis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e75>

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las piemias son causadas por *Staphylococcus aureus*. La leucocidina de Pantón-Valentine (LPV) es una exotoxina producida por muchas cepas de *S. aureus*, que destruye los leucocitos y produce necrosis de los tejidos, y está codificada por los genes LukS/LukF. La LPV actúa en la membrana externa de los leucocitos polimorfonucleares, los monocitos y los macrófagos. Ambas subunidades inducen la apertura de los canales de calcio; en consecuencia, producen la liberación de calcio y de mediadores inflamatorios, lo que deriva en apoptosis y necrosis.^{1,2}

Las infecciones por *S. aureus* positivo para LPV producen infecciones rápidas, graves y sumamente mortales de partes blandas y neumonía necrosante en adolescentes sanos.^{3,4} Presentamos el caso de un niño de 12 años con dificultad respiratoria, absceso del psoas y embolia pulmonar séptica atendido en nuestra clínica.

A propósito de un caso

Se ingresó al hospital a un niño de 12 años que tenía fiebre, dificultad respiratoria y coxalgia y que, por lo demás, era sano. Los signos vitales en ese momento eran temperatura de 39 °C, pulso de 162/min, frecuencia respiratoria de 80/min, presión arterial de 90/50 mmHg. Su estado general era malo; estaba consciente pero somnoliento. Su respiración era superficial, con reducción de los ruidos respiratorios en la región basal del hemitórax izquierdo, estertores bilaterales y tiraje subcostal. También se observó restricción en la extensión de la cadera izquierda. Sus antecedentes médicos y familiares no presentaban particularidades. Los siguientes fueron los resultados de laboratorio: hemoglobina 14 g/dL (intervalo normal: 11-14 g/dL), recuento de leucocitos 1590 x 10⁹/L (intervalo normal: 3,4-

FIGURA 1. Tomografía computada que muestra lesiones circulares cavitarias en la región periférica de ambos pulmones (flecha de color negro) y derrame pleural en el pulmón izquierdo (flecha de color blanco).



- Departamento de Enfermedades Infecciosas Pediátricas.
 - Departamento de Microbiología Clínica.
 - Departamento de Cuidados Intensivos Pediátricos.
 - Departamento de Radiología.
- Ondokuz Mayıs University, Facultad de Medicina. Samsun, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Arzu Karli: drarzukarli@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 18-5-2015

Aceptado: 7-10-2015

10,8 x 10⁹/L), recuento de trombocitos 39 x 10¹²/L (intervalo normal: 150-450 x 10¹²/L), proteína C-reactiva 378 mg/L (intervalo normal: 0-5 mg/L). En la radiografía de tórax se observó líquido pleural en el hemitórax izquierdo y lesiones cavitarias. En la tomografía computada del tórax se observaron múltiples lesiones cavitarias circulares en la región periférica de ambos pulmones; la de mayor tamaño medía 2 cm (Figura 1). El paciente recibió 100 mg/kg/día de ceftriaxona y 40 mg/kg/día de vancomicina. En el hemocultivo y el mielocultivo se aislaron cepas de *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM). La ecografía de la cadera reveló un absceso del psoas izquierdo. En la resonancia magnética se observó, mediante contraste, una acumulación de 10 x 3 cm en el psoas izquierdo y osteomielitis de la línea epifisaria del trocánter mayor del fémur izquierdo. Al sexto día, el paciente continuaba con temperatura de 39,5 °C y proliferación en el hemocultivo, por lo que se interrumpió el tratamiento con vancomicina y se inició linezolidina en dosis de 30 mg/kg/día. A los 15 días de hospitalización, la dificultad respiratoria mejoró y se drenaron los abscesos del psoas izquierdo y del fémur. Se realizó una PCR para detectar LPV en el ADN extraído de las cepas de *S. aureus* mediante el método descrito por Lina, y col.,⁵ para identificar las áreas genéticas de lukS/F-PV; los resultados fueron positivos. Las pruebas inmunológicas fueron normales. Las manifestaciones clínicas mejoraron, se interrumpió el tratamiento intravenoso a los 21 días y se inició clindamicina por vía oral en dosis de 30 mg/kg/día. El paciente estaba asintomático y recibió el alta después de 30 días de hospitalización.

DISCUSIÓN

El *Staphylococcus aureus* podría causar una gran variedad de síntomas clínicos e infecciones debido a las variaciones en los factores de virulencia. Uno de estos es la leucocidina de Pantón-Valentine (LPV), recientemente descrita. La LPV ha demostrado una estrecha asociación epidemiológica con las infecciones extrahospitalarias por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM). La tasa de SARM/SASM varía de una región geográfica a otra. En consecuencia, la prevalencia de *S. aureus* que produce LPV no es la misma en todo el mundo. El *S. aureus* constituye una parte importante de los casos de SARM en los Estados Unidos, aunque su prevalencia es menor en los casos de SARM en Europa. Los niveles de LPV son mayores en

los países con una alta prevalencia de SARM. Asimismo, en países como Argentina y Grecia, se ha notificado un aumento en las tasas de SARM. Las infecciones extrahospitalarias por SARM son un problema de rápido crecimiento en los hospitales pediátricos. Las cepas productoras de LPV varían, en general, entre el 37% y el 83% entre todas las cepas de *S. aureus*. Si bien es poco frecuente, la LPV también se presenta en una minoría de las infecciones por SASM.⁶⁻⁹ La prevalencia de SASM en Turquía es alta. En los hemocultivos de nuestro paciente se halló SASM.

Un entorno superpoblado, la cantidad de individuos en la familia, la condición socioeconómica y la higiene personal son factores que afectan el estado de portador de *S. aureus*. Existen pocos factores de riesgo asociados a la detección de la LPV en niños y adultos jóvenes. La evidencia clínica más convincente es la asociación de la LPV con la neumonía necrosante, principalmente en el entorno de infecciones respiratorias posteriores a la influenza.¹⁰ En el caso de nuestro paciente, convivía con una familia numerosa. Sin embargo, no se le detectó influenza.

La presentación clínica de nuestro paciente es frecuente en los pacientes positivos para LPV. Se ha asociado esta afección, conocida como síndrome de LPV, con infecciones graves de partes blandas y huesos (por ejemplo, osteomielitis, artritis séptica y absceso del psoas), neumonía necrosante y trombosis venosa profunda en niños y adultos jóvenes inmunocompetentes. Entre los antecedentes de este paciente, se incluía infección cutánea simple. Las infecciones graves de partes blandas y huesos y la neumonía hemorrágica necrosante son patognomónicas.¹¹ El fallo multiorgánico, el requerimiento de respirador, la atención en cuidados intensivos, la leucopenia, la neumonía necrosante, el shock, la coagulación intravascular diseminada y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) determinan la gravedad de la enfermedad. La neumonía necrosante podría tener una evolución particularmente grave. Su rápido avance, el deterioro clínico y la dificultad respiratoria aguda podrían producir SDRA y requerir el uso de un respirador. La mortalidad es alta, aproximadamente el 50%.⁸

La embolia pulmonar séptica suele presentarse en forma bilateral, con infiltrados periféricos y lesiones cavitarias circulares multilobulares de diversos tamaños que se observan en las imágenes tomográficas. La causa subyacente

suele ser una lesión ósea y de partes blandas. En nuestro paciente también se identificó embolia pulmonar séptica, atribuida al absceso del psoas. Habitualmente, en el tratamiento de la embolia séptica no se utilizan anticoagulantes. El tratamiento se basa en erradicar la infección.^{11,12} En nuestro paciente, tras el drenaje del absceso del psoas, la manifestación clínica mejoró rápidamente. El *S. aureus* es uno de los factores principales de la bacteriemia intrahospitalaria y extrahospitalaria. La sepsis suele estar acompañada por fallo multiorgánico. El diagnóstico de leucopenia y trombocitopenia indica un mal pronóstico.³ Nuestro paciente tenía leucopenia y trombocitopenia marcadas. La bacteriemia por *S. aureus* puede hallarse en infecciones metastásicas (absceso del psoas, endocarditis y embolia pulmonar séptica). La fiebre persistente y el hemocultivo positivo, el retraso en el tratamiento y una PCR elevada pueden resultar útiles para predecir las infecciones metastásicas.¹³

Los antibióticos utilizados en el tratamiento interrumpen la producción de las toxinas de LPV. Se ha demostrado que, en las infecciones estafilocócicas, la clindamicina y la linezolid reducen la concentración de exotoxinas. Los antibióticos betalactámicos antiestafilocócicos, como por ejemplo la oxacilina y la nafcilina, producen efectos bactericidas contra las cepas de SASM más velozmente que la vancomicina.^{3,4,12} En nuestro paciente no fue posible administrar oxacilina ni nafcilina porque en Turquía no están disponibles. Se interrumpió el tratamiento con vancomicina debido a la continua proliferación bacteriana, tras lo cual se inició el tratamiento con linezolid.

La función de la prueba de detección de LPV en las infecciones graves por SASM aún no es clara. Sin embargo, es importante identificar los síntomas clínicos del síndrome de LPV para predecir las complicaciones y decidir acerca de mantener un tratamiento agresivo. Además, debido a la aparición de cepas más virulentas resistentes a los antibióticos a causa de intercambios genéticos y a que en el entorno hospitalario los niveles de morbimortalidad provocada por las infecciones estafilocócicas aumentará con la diseminación

de cepas positivas para LPV, es necesario tomar medidas más estrictas para prevenir la diseminación de estas cepas. ■

REFERENCIAS

1. Prévost G, Mourey L, Colin DA, Menestrina G. Staphylococcal pore-forming toxins. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;257:53-83.
2. Cupane L, Pugacova N, Berzina D, Cauce V, et al. Patients with Pantón-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* infections run an increased risk of longer hospitalization. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2012;3(1):48-55.
3. Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gómez C, et al. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(5):541-54.
4. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5(2):275-86.
5. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, et al. Involvement of Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1128-32.
6. Ritz N, Curtis N. The role of Pantón-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(5):514-8.
7. Von Specht MH, Gardella N, Ubeda C, Grenon S, et al. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in a pediatric hospital in Argentina. *J Infect Dev Ctries* 2014;8(9):1119-28.
8. Elisabeth P, Maria S, Irene G, Helen G, et al. Success stories about severe pneumonia caused by Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*. *Braz J Infect Dis* 2014;18(3):341-5.
9. Abdel-Haq N, Al-Tatari H, Chearskul P, Salimnia H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitalized children: correlation of molecular analysis with clinical presentation and antibiotic susceptibility testing (ABST) results. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(5):547-51.
10. Boan P, Tan HL, Pearson J, Coombs G, Heath CH, Robinson JO. Epidemiological, clinical, outcome and antibiotic susceptibility differences between PVL positive and PVL negative *Staphylococcus aureus* infections in Western Australia: a case control study. *BMC Infect Dis* 2015;15:10.
11. Swaminathan A, Massasso D, Gotis-Graham I, Gosbell I. Fulminant methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infection in a healthy adolescent, highlighting Pantón-Valentine leukocidin syndrome. *Intern Med J* 2006;36(11):744-7.
12. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, et al. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1171-7.
13. Horino T, Sato F, Hosaka Y, Hoshina T, et al. Predictive factors for metastatic infection in patients with bacteremia caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Am J Med Sci*. 2015;349(1):24-8.

Disseminated Panton-Valentine Leukocidin-Positive *Staphylococcus aureus* infection in a child

Arzu Karli, M.D.^a, Kerametdin Yanik, M.D.^b, Muhammet S. Paksu, M.D.^c, Gulnar Sensoy, M.D.^a, Alper Aykanat, M.D.^c, Nazik Yener, M.D.^c, Nursen Belet, M.D.^a and Meltem Ceyhan, M.D.^d

ABSTRACT

Panton-Valentine leukocidin (PVL) is an exotoxin that is produced by many strains of *Staphylococcus aureus*, and an important virulence factor. A PVL-positive *S. aureus* infection leads to rapid and severe infections of soft tissue and necrotizing pneumonia in healthy adolescents, and has a high mortality. This case report included a 12-year-old male patient who admitted for fever, respiratory distress and hip pain and was identified with necrotizing pneumonia with septic pulmonary embolism, psoas abscess, cellulitis and osteomyelitis. The PVL positive methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) was isolated in the patient blood culture.

Key words: *Staphylococcus aureus*, Panton-Valentine leukocidin, necrotizing pneumonia, sepsis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e75>

INTRODUCTION

The majority of purulent infections are caused by *Staphylococcus aureus*. Panton-Valentine leukocidin (PVL) is an exotoxin produced by many strains of *S. aureus*. PVL is an exotoxin that causes leukocyte destruction and tissue necrosis and is encoded by LukS/LukF genes. PVL target the outer membrane of polymorphonuclear leukocytes, monocytes and macrophages. Both subunits induce the opening of calcium channels, thus releasing calcium and inflammatory mediators which result in apoptosis and necrosis.^{1,2}

PVL-positive *S. aureus* infections cause highly mortal, rapid and severe infections of soft tissue and necrotizing pneumonia in healthy adolescents.^{3,4} We report a 12-year-old boy

presented with respiratory distress, psoas abscess and septic pulmonary embolism at our clinic.

CASE REPORT

A 12-year-old previously healthy boy was admitted with fever, respiratory distress and hip pain. His vital signs were as follows: temperature 39 °C, pulse 162/min, respiratory rate 80/min, blood pressure 90/50 mmHg. His general condition was poor; he was conscious but somnolent. Respiration was superficial with reduced breath sounds in the left basal hemithorax, and had bilateral crackles and subcostal retraction. Extension of the left hip was restricted. His medical and family history was unremarkable.

The laboratory findings were as follows; hemoglobin 14 g/dL (normal range, 11-14 g/dL) white blood cell count 1.59×10^9 /L (normal range, $3.4-10.8 \times 10^9$ /L), platelet count 39×10^9 /L (normal range, $150-450 \times 10^9$ /L), C-reactive protein 378 mg/L (normal range, 0-5 mg/L). Chest X-ray revealed pleural fluid in the left hemithorax and cavitory lesions. Thorax computerized tomography showed multiple peripherally localized cavitory round lesions in both lungs with the largest one being 2 cm (Figure 1). The patient received 100 mg/kg/day of ceftriaxone and 40 mg/kg/day of vancomycin. Methicillin-susceptible strains of *S.*

FIGURE 1. Computed tomography showed multiple peripherally localized cavitory round lesions in both of the lungs (black arrow) and pleural effusion in the left lung (white arrow)



- Department of Pediatric Infectious Diseases.
 - Department of Clinical Microbiology.
 - Department of Pediatric Intensive Care Unit, MD.
 - Department of Radiology, MD.
- Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine.
Samson, Turkey.

E-mail Address:

Arzu Karli, M.D.: drarzukarli@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-18-2015

Accepted: 10-7-2015

aureus (MSSA) was isolated from blood and bone marrow culture. Ultrasonography of the hip revealed a left psoas muscle abscess. Magnetic resonance imaging revealed a 10x3 cm contrasted collection in the left psoas muscle and osteomyelitis of the left femoral trochanter major epiphysis line.

On the sixth day, the patient still had a temperature at 39.5 °C and continued growth in the blood culture thus vancomycin therapy was ceased and linezolid 30 mg/kg/day was initiated. On the fifteenth day of hospitalization, respiratory distress improved and the abscesses in the left psoas muscle and femur were drained. PCR was performed for PVL on DNA extracted from *S. aureus* strains using the method described by Lina et al⁵ to identify the gene areas of LukS/F-PV, which returned PVL positive. Immunological examinations were normal. Clinical manifestation improved, the intravenous treatment was discontinued on day 21 and oral clindamycin 30 mg/kg/day was initiated. The patient was discharged on the day 30 of hospitalization without any symptoms.

DISCUSSION

Staphylococcus aureus may cause a wide range of clinical symptoms as well as infections due to variations in virulence factors. One of these is the recently described Panton-Valentine leukocidin (PVL). PVL has a strong epidemiological association with community-acquired methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infections. The MRSA /MSSA rate varies from geographical region to region. The prevalence of PVL-producing *S. aureus* is therefore not the same worldwide. *S. aureus* constitutes a major part of MRSA in the USA, but less of European MRSA. PVL levels are higher in countries with a high prevalence of MRSA. An increase in MRSA rates has also been reported in countries such as Argentina and Greece. CA-MRSA infections are a rapidly growing problem in pediatric hospitals. PVL-producing strains range from 37%-83% overall among all *S. aureus*. Although uncommon, PVL is also present in a minority of MSSA infections.^{6,9} The prevalence of MSSA in Turkey is high. Blood cultures in our patient revealed MSSA.

An over-crowded environment, the number of individuals in the family, socio-economic status and personal hygiene are factors that affect *S. aureus* carriage. PVL-positive children and young adults are associated with fewer healthcare risk factors. The most convincing

clinical evidence is the association of PVL with necrotizing pneumonia, principally in the setting of post-influenza respiratory infection.¹⁰ Our patient lived as one of a large family. However, influenza was not detected.

The clinical presentation in our case is common in clinical PVL + patients. This condition, known as PVL syndrome, has been associated with severe soft tissue and bone infections (such as osteomyelitis, septic arthritis and psoas abscess), necrotizing pneumonia and deep vein thrombosis in immunocompetent children and young adults. The history in this case involved simple skin infection. Severe soft tissue and bone infections and necrotizing hemorrhagic pneumonia are pathognomonic.¹¹ Multiorgan failure, mechanical ventilation requirement, intensive care, leukopenia, necrotizing pneumonia, shock, disseminated intravascular coagulation and acute respiratory distress syndrome (ARDS) determine the severity of the disease. Necrotizing pneumonia may have a particularly severe course. Rapid progression, clinical deterioration, and severe respiratory distress may lead to ARDS and require mechanical ventilation. The mortality rate is high, at approximately 50%.⁸

Septic pulmonary embolism typically appears as bilateral, peripherally localized infiltrations and multilobular round cavitary lesions of different sizes on tomographic images. The underlying cause is usually a bone and soft tissue lesion. Septic pulmonary embolism was also identified in our patient, which we attribute to psoas abscess. Anticoagulants are not generally used in the treatment of septic embolism. Treatment is based on eradication of the infection.^{11,12} In our case, the clinical manifestation improved quickly following drainage of the psoas abscess.

S. aureus is one major factor in both hospital-acquired and community-associated bacteremia. Sepsis is usually accompanied by multiple organ dysfunctions. Diagnosis of leukopenia and thrombocytopenia indicates poor prognosis.³ Deep leukopenia and thrombocytopenia were present in our case. *S. aureus* bacteremia can be found in metastatic infections (psoas abscess, endocarditis, and septic pulmonary embolism). Persistent fever and positive blood culture, delay in treatment, and high CRP may be useful in predicting metastatic infections.¹³

The antibiotics used in treatment terminate the production of PVL toxins. Clindamycin and linezolid have been shown to reduce exotoxins in staphylococcal infections. Beta-lactam

antistaphylococcal antibiotics, e.g. oxacillin and nafcillin, exhibit bactericidal effects against MSSA strains more quickly than vancomycin.^{3,4,12} We were unable to administer oxacillin and nafcillin since these are not available in Turkey. Vancomycin therapy was stopped due to continuing bacterial growth, after which linezolid therapy was initiated.

The role of the PVL test in severe MSSA infections is unclear. However, it is important to identify the clinical symptoms of PVL syndrome in order to predict complications and to decide on maintaining aggressive treatment. In addition, since the levels of morbidity and mortality caused by *Staphylococcus*-related infections will increase with the spread of PVL + strains in the hospital environment and the emergence of more virulent strains resistant to antibiotics due to genetic exchanges, stringent measures to prevent the spread of these strains must be taken. ■

REFERENCES

1. Prévost G, Mourey L, Colin DA, Menestrina G. Staphylococcal pore-forming toxins. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;257:53-83.
2. Cupane L, Pugacova N, Berzina D, Cauce V, et al. Patients with Panton-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* infections run an increased risk of longer hospitalization. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2012;3(1):48-55.
3. Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gomez C, et al. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(5):541-54.
4. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5(2):275-86.
5. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1128-32.
6. Ritz N, Curtis N. The role of Panton-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(5):514-8.
7. Von Specht MH, Gardella N, Ubeda C, Grenon S, et al. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in a pediatric hospital in Argentina. *J Infect Dev Ctries* 2014;8(9):1119-28.
8. Elisabeth P, Maria S, Irene G, Helen G, et al. Success stories about severe pneumonia caused by Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*. *Braz J Infect Dis* 2014;18(3):341-5.
9. Abdel-Haq N, Al-Tatari H, Chearskul P, Salimnia H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitalized children: correlation of molecular analysis with clinical presentation and antibiotic susceptibility testing (ABST) results. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(5):547-51.
10. Boan P, Tan HL, Pearson J, Coombs G, Heath CH, Robinson JO. Epidemiological, clinical, outcome and antibiotic susceptibility differences between PVL positive and PVL negative *Staphylococcus aureus* infections in Western Australia: a case control study. *BMC Infect Dis* 2015;15:10.
11. Swaminathan A, Massasso D, Gotis-Graham I, Gosbell I. Fulminant methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infection in a healthy adolescent, highlighting Panton-Valentine leukocidin syndrome. *Intern Med J* 2006;36(11):744-7.
12. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, et al. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1171-7.
13. Horino T, Sato F, Hosaka Y, Hoshina T, et al. Predictive factors for metastatic infection in patients with bacteremia caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Am J Med Sci*. 2015;349(1):24-8.

Pseudotumor cerebral secundario al consumo de minociclina en un paciente pediátrico

Pseudotumor cerebri secondary to consumption of minocycline in a pediatric patient

Dr. Lucas O. González Gili^a, Dr. Ignacio R. Buffone^a, Dra. Laura E. Carrara^a, Dra. María B. Coto^a,
Dra. Eliana A. Fortunatti^a, Dra. Mabel Dejtera^a, Dra. María F. García Elliot^a, Dra. Alejandra Giaccone^a,
Dra. Anabella C. Luncio^a, Dr. Sebastián D. Masnicoff^b, Dra. María B. Oviedo Crosta^a,
Dra. Marianela Parrou^a y Dra. Mariana Romano^a

RESUMEN

El pseudotumor cerebral se caracteriza por una elevación de la presión intracraneal mayor de 20 cmH₂O, con ventrículos y líquido cefalorraquídeo de características normales. El consumo de minociclina es una de las causas asociadas a este síndrome. Presentamos una paciente de 13 años de edad con antecedentes de acné tratado con minociclina. Comenzó con cefalea intensa, diplopía y visión borrosa. Se constató el diagnóstico de pseudotumor cerebral y se indicó la suspensión inmediata del antibiótico y el inicio del tratamiento con acetazolamida. Aunque la patogénesis de pseudotumor cerebral no es totalmente conocida, se ha observado una asociación con el empleo de minociclina. Este antibiótico es de uso frecuente para el manejo del acné, por lo que es importante considerar sus complicaciones antes de ser prescrito.

Palabras clave: pseudotumor cerebral, minociclina, niños.

ABSTRACT

Pseudotumor cerebri is a syndrome characterized by an elevated intracranial pressure greater than 20 cmH₂O with ventricles and cerebrospinal fluid of normal characteristics. Consumption of minocycline have been described among the causes associated with this syndrome.

We present a 13-year old female patient with a history of acne treated with minocycline who began with severe headache, diplopia and blurred vision. The diagnosis of pseudotumor cerebri was made, indicating the immediate antibiotic suspension and the beginning of the treatment with acetazolamide.

Although the pathogenesis of pseudotumor cerebri is not fully known, an association with minocycline has been observed. This antibiotic is often used by health professionals for the management of acne, so it is important to consider its complications before being prescribed.

Key words: pseudotumor cerebri, minocycline, children.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e78>

a. Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero,
Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Lucas O. González Gili: lucasgonzalezg@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-6-2015

Aceptado: 16-10-2015

INTRODUCCIÓN

El pseudotumor cerebral (PTC) es un síndrome en el cual los pacientes presentan hipertensión intracraneal con edema de papila, en ausencia de signos neurológicos focales y con líquido cefalorraquídeo (LCR) de características normales.¹ Suele ser una afección autolimitada, aunque, en algunos casos, puede ser crónica.

La incidencia anual es de 0,9 casos cada 100 000 personas.² Sin embargo, en el grupo de mujeres obesas en edad reproductiva, la incidencia aumenta a 7,9 casos cada 100 000.³ La patogénesis y el curso natural siguen siendo poco claros.

El síntoma más frecuente es la cefalea asociada a la disminución de la agudeza visual, diplopía, ataxia, mareos e irritabilidad.⁴ El signo cardinal es el papiledema, que puede ser uni- o bilateral y puede acompañarse de edema macular, exudados y hemorragias.⁵

El diagnóstico es, fundamentalmente, clínico. La punción lumbar demuestra el aumento de la presión de apertura mayor de 20 cmH₂O, con características físico-químicas normales.¹ Las neuroimágenes no evidencian alteraciones.

Las causas de este síndrome en la edad pediátrica son idiopáticas, cuadros genéticos (síndrome de Goldenhar), déficits nutricionales, afectaciones sistémicas (obesidad, enfermedad de Addison, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, intoxicación con vitamina A, hipoparatiroidismo) y formas familiares.⁶ Cobra particular interés en nuestro caso considerar el consumo de fármacos como desencadenante. Entre ellos, se encuentran las ciclosporinas, sulfonamidas, penicilina, nitrofurantoína, gentamicina, anticonceptivos orales, hormona del crecimiento y tetraciclinas (minociclinas y doxiciclinas).⁷

El objetivo de este reporte es describir un caso clínico de una niña con diagnóstico de PTC secundario al consumo de minociclinas a fin de remarcar la importancia de incluir, dentro de la anamnesis, preguntas enfocadas a los antecedentes de consumo de medicamentos.

PRESENTACIÓN DEL CASO

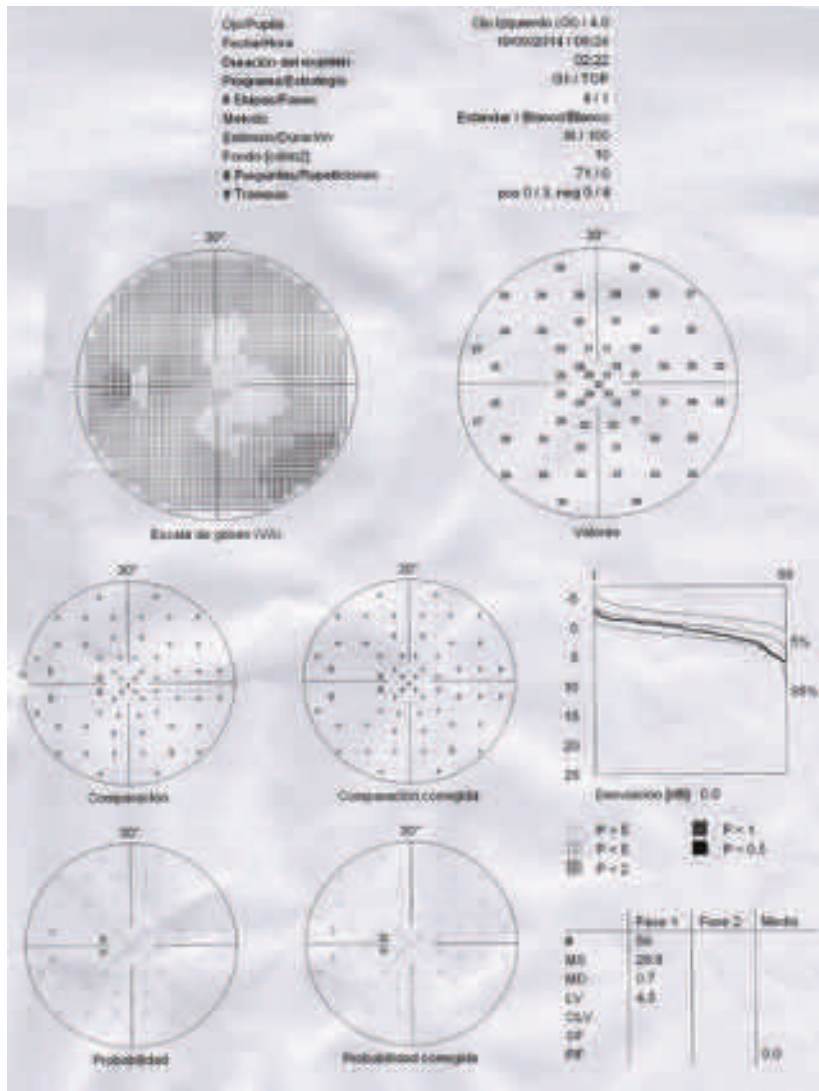
Paciente de 13 años de edad, de sexo femenino, que ingresó a nuestro servicio por presentar cefalea progresiva, holocraneal con predominio en la región frontal y retroorbitaria, opresiva, de intensidad 9/10, que aumentó con maniobras de Valsalva, de 10 días de evolución. En ciertas oportunidades, se asociaba diplopía y visión borrosa, en ausencia de vómitos y fiebre.

Como antecedentes, la niña presentó su menarca a los 11 años de edad, con ciclos menstruales regulares. Su fecha de última menstruación fue 10 días antes de la consulta. Al momento del interrogatorio dirigido, refirió el consumo de minociclina en dosis de 100 mg/

día desde hacía 2 meses por tratamiento de acné pápulo-pustuloso moderado en la cara. Este había sido indicado luego de la evaluación por parte de Dermatología Infantil, con marcada mejoría clínica según habían informado los especialistas en el último control, la semana previa al ingreso.

Al momento del examen físico de ingreso, se evidenció una paciente en buen estado general, clínica y hemodinámicamente compensada, afebril (36,2 °C). Tensión arterial: 110/80 mmHg; frecuencia cardíaca: 80 lpm; frecuencia respiratoria: 20 rpm. Peso: 60 kg; talla: 1,56 m; índice de masa corporal: 24,6 kg/m² (percentil 85/97).

FIGURA 1. Campimetría



Campimetría del ojo derecho e izquierdo, respectivamente. Dentro de los parámetros de normalidad.

En la piel, se observó acné en ambas mejillas, de tipo comedónico cerrado. Al momento del examen neurológico, presentó Glasgow 15/15, pupilas isocóricas y reactivas, pares craneales conservados, reflejos osteotendinosos y marcha sin alteraciones.

En la evaluación oftalmológica, se constató edema papilar bilateral con hemorragias en astillas en el ojo derecho, agudeza visual de 10/10, respuesta pupilar conservada y diplopía en la mirada lateral no extrema. Se realizó una campimetría, que estuvo dentro de los parámetros normales (Figura 1).

Ante el diagnóstico presuntivo de hipertensión endocraneana secundaria a minociclina, se realizó una tomografía axial computada (TAC) de encéfalo, que no arrojó alteraciones (Figura 2), y una punción lumbar para medir la presión de apertura de LCR; se constató un valor de 33 cmH₂O, para un valor superior normal de 20 cmH₂O.

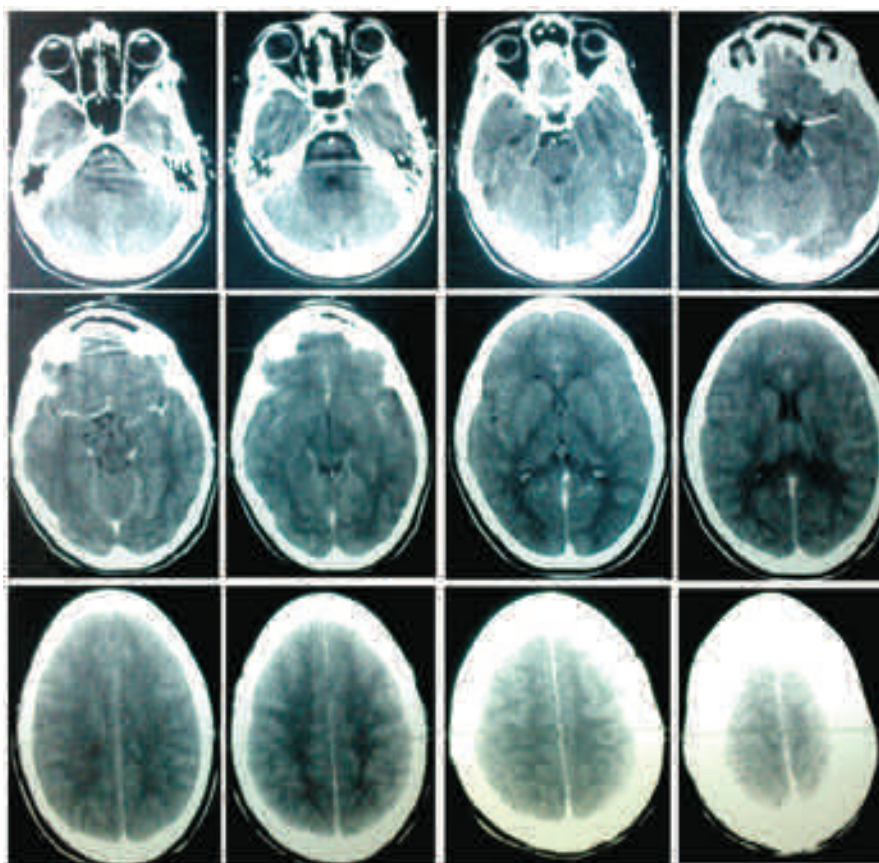
Con el propósito de ampliar los estudios complementarios, se solicitó hemograma completo, función renal y hepática, perfil lipídico, ionograma, estado ácido-base y perfil tiroideo, que estuvieron dentro de los límites normales.

El antibiótico fue suspendido y comenzó un tratamiento con acetazolamida de 1 gramo por día. Se evidenció una mejoría clínica.

Como parte del seguimiento de la paciente, se realizó, en forma ambulatoria, una tomografía de coherencia óptica (*optical coherence tomography*; OCT, por sus siglas en inglés) macular y papilar, que presentó una disminución del edema de papila constatado previamente (Figuras 3 y 4).

A los 5 meses de haberse iniciado el tratamiento con el inhibidor de la anhidrasa carbónica, y ante el fondo de ojo dentro de los parámetros normales con OCT papilar con discreta afectación, se resolvió suspender la medicación y continuar con el seguimiento clínico e imagenológico.

Figura 2. Tomografía axial computada de encéfalo



Imágenes correspondientes a cortes axiales de tomografía axial computada de encéfalo, en los cuales no se evidencian lesiones anatómicas. El sistema ventricular es medial y simétrico, sin dilaciones ventriculares.

COMENTARIO

La hipertensión endocraneana idiopática (HEI), también conocida como pseudotumor cerebral, se caracteriza por el aumento de la presión intracraneal, sin evidencia de una lesión ocupante de espacio, hidrocefalia, infecciones o encefalopatía hipertensiva intracraneal. La patogénesis de HEI no se entiende totalmente, pero los mecanismos propuestos incluyen el aumento de la producción de LCR y la reducción de su absorción por las vellosidades aracnoideas.

La mayoría son de origen idiopático, y solo la obesidad o el aumento reciente de peso están relacionados estadísticamente con el síndrome.⁸

Desde el primer caso registrado en el año 1978 por Chiu et al.,⁹ numerosos informes describen la asociación de la HEI con el consumo de minociclina. En un estudio de dos centros de referencia neurooftalmológica, se estudiaron pacientes que desarrollaron el síndrome de HEI después del tratamiento con tetraciclina y se realizó un seguimiento por un mínimo de 2 años después del cese de dicho antibiótico.

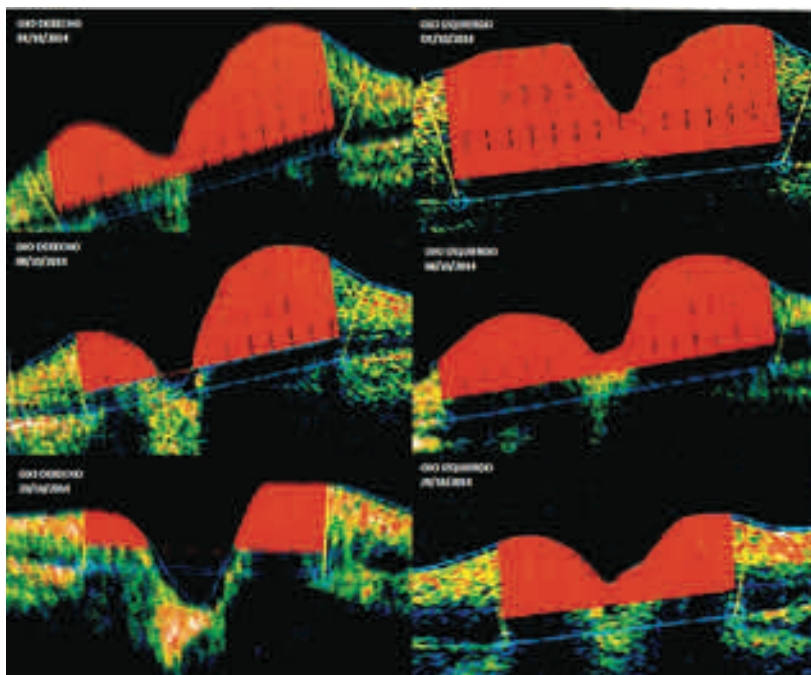
Un total de 243 pacientes consecutivos fueron diagnosticados con HEI. 18 de ellos tenían historia concurrente de tratamiento con tetraciclina; un tercio experimentaron un curso de la enfermedad

limitada sin recaídas; 12 tenían un curso variable con una enfermedad recurrente prolongada. La duración media del tratamiento de tetraciclina antes del diagnóstico fue de 2,73 meses.¹⁰

En otro estudio, se analizaron retrospectivamente los registros de todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de pseudotumor cerebral que habían documentado el uso de tetraciclina en el Hospital de Niños de Toronto, Canadá, del 1 de enero de 1986 al 1 de marzo 1996. Eran 6 pacientes (5 mujeres), y sus edades oscilaban entre 12 y 17 años. Todos habían sido tratados por acné vulgar.

La duración del tratamiento antes del diagnóstico fue tan corta como 2 semanas y hasta 10 meses, con una media de 4,4 meses. La duración de los síntomas varió de 0,57 a 4 semanas. Los síntomas incluyeron dolor de cabeza (6 de 6), náuseas (5 de 6) y diplopía (4 de 6). Se conocieron los datos de altura y peso (5 de 6), que se encontraban en el cuartil superior de IMC. La agudeza visual era de 6/6 en todos menos 1 ojo de un paciente (6/9) al momento del diagnóstico, y la agudeza visual final fue de 6/6 en todos los pacientes. Todos tenían visión normal del color, en los casos en que fue constatado (5 de 6). El defecto campo solo registraba ampliación

FIGURA 3. Tomografías de coherencia óptica papilares. Evolución con el tratamiento



La primera imagen muestra con color rojo el edema de papila que presentan ambos ojos siendo el más afectado el izquierdo. En los siguientes estudios se observa una progresiva disminución del edema.

del punto ciego (4 de 6). Todos los pacientes respondieron al tratamiento, con la pérdida de los síntomas entre 1 día y 4 semanas.¹¹

La minociclina es una tetraciclina semisintética liposoluble, comúnmente utilizada para el tratamiento del acné, que atraviesa la barrera hematoencefálica e induciría la HEI por disminución de la absorción del LCR, debido a la acción del monofosfato de adenosina cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*; AMPc, por sus siglas en inglés) sobre las vellosidades aracnoideas.

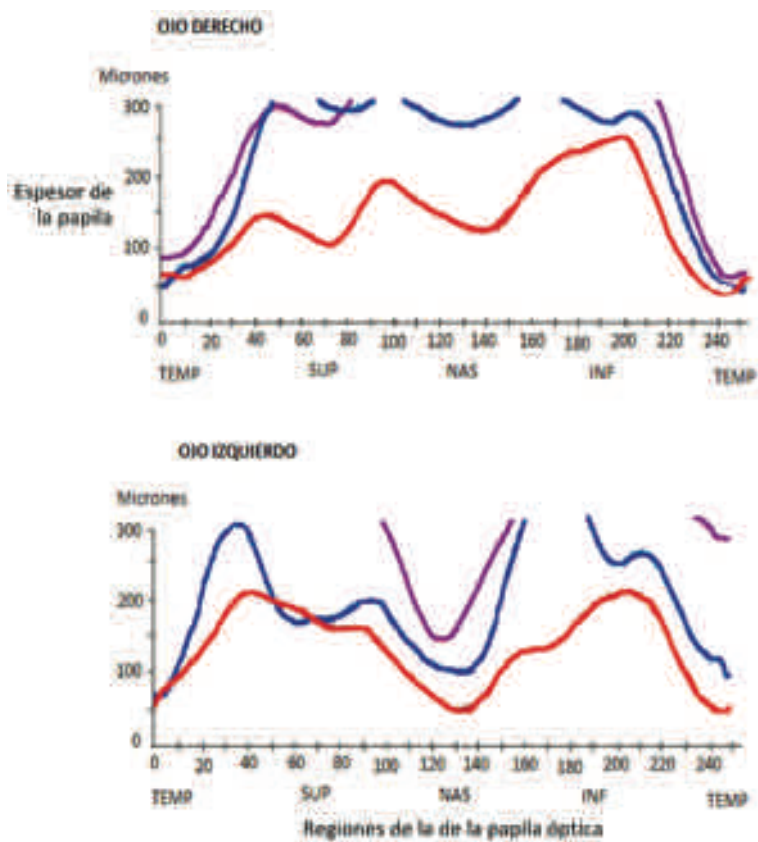
Hay pruebas contradictorias en la literatura sobre el pronóstico de HEI inducida por minociclina. La mayor serie publicada de pacientes tratados con estos antibióticos consta de 12 casos: 6 tuvieron grave papiledema al momento del diagnóstico y 3 tuvieron pérdida del campo visual.¹² Kesler et al., han reportado 18 pacientes con una historia de uso de tetraciclina asociada con pseudotumor cerebral

y encontraron que 6 de ellos tuvieron un curso recidivante, mientras que 12 presentaron una rápida recuperación de la enfermedad después de suspender el consumo del antibiótico.¹⁰ Los autores sugirieron que la tetraciclina había jugado solo un papel menor en los pacientes que habían recaído; sin embargo, varios de los niños eran obesos, en contraste con el caso que se presenta en este reporte.

Otros autores han declarado que la asociación minociclina-PTC, por lo general, tiene consecuencias visuales mínimas y se resuelve rápidamente al discontinuar la medicación.¹³ La normalización de la presión intracraneal dentro del primer mes de la suspensión de la tetraciclina también se ha informado.¹⁴

El tratamiento de las formas primarias o secundarias es similar y consiste, principalmente, en el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica, la acetazolamida (Diamox®). En la paciente

FIGURA 4. Tomografías de coherencia óptica. Análisis comparativo de la evolución del edema papilar de los nervios ópticos derecho e izquierdo luego de iniciar el tratamiento farmacológico



Color violeta: primer examen (1-10-2014), espesor superior a 300 micrones.

Color rojo: segundo examen (8-10-14) con 28 días de tratamiento con un evidente descenso del edema papilar bilateral.

Referencias: TEMP: temporal; SUP: superior; NAS: nasal; INF: inferior.

descrita, se inició con una dosis de 250 mg/día y se incrementó gradualmente hasta 500 mg/día.

Para aquellos que son intolerantes o que no responden a la acetazolamida, un curso corto de corticosteroides orales podría ser beneficioso. Se espera que el uso de prednisona de 40 a 60 mg/día resuelva los síntomas en 10-14 días, con una disminución progresiva de la dosis en las siguientes dos semanas.

La cirugía debe ser considerada cuando la pérdida de la visión es grave, no responde al tratamiento médico o cuando la respuesta del paciente es poco fiable en las pruebas de campo visual.¹⁵

Debido a que las minociclinas son de uso habitual por dermatólogos y pediatras para el tratamiento del acné en la adolescencia, consideramos necesario presentar este caso y realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva para informar sobre una de las complicaciones graves que puede traer este medicamento, así como también para recomendar un mayor seguimiento y control sobre los pacientes que lo reciben. Es importante que, ante la presencia de algunos síntomas, como cefalea, náuseas o diplopía, se suspenda la medicación y se realicen los estudios pertinentes. ■

REFERENCIAS

1. Phillips PH, Repka MX, Lambert SR. Pseudotumor cerebri in children. *J AAPOS* 1998;2(1):33-8.
2. Gordon K. Pediatric pseudotumor cerebri: descriptive epidemiology. *Can J Neurol Sci* 1997;24(3):219-21.
3. Kesler A, Goldhammer Y, Gadoth N. Do men with pseudotumor cerebri share the same characteristics as women? A retrospective review of 141 cases. *J Neuroophthalmol* 2001;21(1):15-7.
4. Galvin JA, Van Stavern GP. Clinical characterization of idiopathic intracranial hypertension at the Detroit Medical Center. *J Neurol Sci* 2004;223(2):157-60.
5. Thurtell MJ, Newman NJ, Bioussé V. Visual loss without papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2010;30(1):96-8.
6. Orssaud C, Dureau P, Zerah M, Cinalli G, et al. L'hypertension intracrânienne bénigne de l'enfant. *J Fr Ophthalmol* 2001;24(1):54-9.
7. Betancourt-Fursow YM, Jiménez-Betancourt CS, Jiménez-León JC. Pseudotumor cerebral pediátrico. *Rev Neurol* 2006;42(Suppl 3):S67-S73.
8. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case control study. *Neurology* 1991;41(2 Pt 1):239-44.
9. Chiu AM, Chuenkongkaew WL, Cornblath WT, Trobe JD, et al. Minocycline treatment and pseudotumor cerebri syndrome. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):116-21.
10. Kesler A, Goldhammer Y, Hadayer A, Pianka P. The outcome of pseudotumor cerebri induced by tetracycline therapy. *Acta Neurol Scand* 2004;110(6):408-11.
11. Quinn AG, Singer SB, Buncic JR. Pediatric tetracycline-induced pseudotumor cerebri. *J AAPOS* 1999;3(1):53-7.
12. Chiu AM, Chuenkongkaew WL, Cornblath WT, Trobe JD, et al. Minocycline treatment and pseudotumor cerebri syndrome. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):116-21.
13. Friedman DI, Gordon LK, Egan RA, Jacobson DM, et al. Doxycycline and intracranial hypertension. *Neurology* 2004;62(12):2297-9.
14. Winn BJ, Liao YJ, Horton JC. Intracranial pressure returns to normal about a month after stopping tetracycline antibiotics. *Arch Ophthalmol* 2007;125(8):1137-8.
15. San Emeterio Samperio F, Coca Martín JM, Izquierdo Rojo JM, Díaz de Tuesta JI. Derivación ventrículo-peritoneal en el pseudotumor cerebral resistente al tratamiento conservador. *Neurocir* 1990;1(3):153-6.

Administración oral accidental de povidona yodada a un neonato: a propósito de un caso

Accidental oral administration of povidone iodine in a newborn. Case report

Dra. Tuğba Alarcon Martínez^a, Dr. Davut Bozkaya^a y Dr. Murat Yurdakök^a

RESUMEN

Las soluciones yodadas se utilizan ampliamente como antiséptico para el tratamiento y la prevención de infecciones en las heridas. La povidona yodada, una de las soluciones yodadas de aplicación tópica que más se encuentra en los botiquines de emergencia, podría producir anomalías graves, como disfunción tiroidea. La intoxicación por povidona yodada es poco frecuente; entre los efectos notificados previamente se incluyen complicaciones del uso tópico durante procedimientos quirúrgicos. Se describe el caso de un neonato que recibió povidona yodada por vía oral accidentalmente, sin signos ni síntomas de toxicidad después de la ingesta.

Palabras clave: recién nacido, povidona yodada, intoxicación.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e84>

INTRODUCCIÓN

Las propiedades antibacterianas del yodo se conocen hace más de 150 años y, en la actualidad, se utiliza extensamente como antiséptico para el tratamiento y la prevención de infecciones en las heridas en la práctica diaria y en la preparación de la piel previo a una cirugía.¹ En algunos departamentos de neonatología, se aplica yodo en el cuidado del cordón umbilical; sin embargo, se han notificado algunos efectos adversos debido a una absorción excesiva de yodo en los recién nacidos de bajo peso al nacer, como disfunción tiroidea. Además se han descrito, según la gravedad de la intoxicación, anomalías de la conducción cardíaca, acidosis láctica, insuficiencia renal aguda e hipocalciemia.²

La povidona yodada (PY), un complejo químico estable de polivinilpirrolidona y yodo elemental, ha reemplazado otras soluciones yodadas como la tintura de yodo, de uso generalizado, en los botiquines de emergencia. En la actualidad, se aplica en forma tópica para desinfectar las heridas en el hogar. A pesar de su uso frecuente, la intoxicación por povidona yodada es inusual; entre los efectos notificados previamente se incluyen complicaciones del uso tópico durante procedimientos quirúrgicos.³

La mortalidad causada por intoxicación medicamentosa accidental se ha incrementado en todo el mundo, y los errores en la administración de medicamentos por parte de los padres es un factor importante en esta situación.⁴ La notificación de los casos poco frecuentes causados por estos tipos de error será valiosa para los médicos. Hasta donde sabemos, en la bibliografía no se han descrito casos de administración oral accidental de povidona yodada. En este documento, presentamos el caso de una recién nacida que accidentalmente recibió povidona yodada por vía oral.

CASO

Se asistió a una recién nacida de 8 días de vida en la sala de emergencias tras la ingesta de tintura de yodo. Su madre indicó que le había dado dos cucharaditas de povidona yodada por error, en lugar del medicamento para los cólicos. Inmediatamente después de la ingesta, la madre se dio cuenta del error en la medicación y le enjuagó la boca. La niña vomitó una vez, aunque los padres no estaban seguros acerca de la cantidad ingerida. Una hora después del acontecimiento, la niña ya se encontraba en el hospital. Una vez ingresada, se le realizó un examen físico y se verificaron los signos vitales; ambos exámenes fueron normales. Se le administraron almidón de maíz y gastroprotectores.

Los análisis de laboratorio del día del ingreso mostraron una concentración de TSH de 6,78 μ UI/ml (N: 0,34-5,60 μ UI/ml) y un

a. Departamento de Pediatría- Facultad de Medicina de la Universidad Hacettepe. Ankara, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Tuğba Alarcon Martínez: tubaademircii@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-6-2015

Aceptado: 18-9-2015

nivel de tiroxina (T4) de 16,46 pmol/l (N: 8,94-19,05 pmol/l). La concentración de yodo en orina era alta (125 µg/dl) (N: <100 µg/dl). Se realizó un seguimiento atento de la recién nacida en el departamento de neonatología y se le dio el alta en buen estado 48 horas después. A los 15 días de vida, durante un examen de control, la niña estaba bien y las pruebas funcionales tiroideas eran normales.

DISCUSIÓN

El yodo es un oligoelemento necesario para el metabolismo celular normal. La fuente principal de yodo es la alimentación. Sin embargo, se han informado varios casos de sobreexposición al yodo durante el período neonatal tras la administración de suplementación con altas concentraciones de yodo a la madre durante el embarazo o después de la administración tópica de una cantidad excesiva de solución yodada durante el parto. Las otras fuentes potenciales de yodo en los recién nacidos son la absorción cutánea de cantidades excesivas de yodo a partir del cuidado del cordón umbilical y los agentes de contraste yodados utilizados durante la monitorización cardíaca.² En este documento, se describe un nuevo caso de administración oral accidental de yodo.

Más allá del efecto antiséptico tópico, a veces se utiliza el yodo internamente para el lavado del aparato digestivo. No obstante, se notificaron casos de efectos tóxicos causados por el yodo en niños tras la absorción a través del tubo digestivo.^{5,6} En uno de los casos, se administró povidona yodada a un niño de 9 semanas de vida a través de una sonda de alimentación para el tratamiento del cólico del lactante. Este tratamiento no demostró ser eficaz para esta afección, y el niño falleció después de la última dosis. Además de hallar concentraciones altas de yodo en sangre durante la autopsia, se observaron áreas extensas de corrosión y necrosis en el tubo digestivo.⁵ Estos hallazgos coincidieron con los de una serie de casos de 18 adultos que se suicidaron mediante intoxicación por yodo, que presentaron cambios intestinales de tipo corrosivo.⁷ En otro caso, un lactante con enfermedad de Hirschsprung sufrió un colapso cardiovascular después de un lavado rectal con povidona yodada, lo que lo expuso a una absorción de yodo potencialmente mortal.⁶ Nuestra paciente no tuvo síntomas gastrointestinales, tal vez debido a que la cantidad ingerida era inferior en comparación con los otros pacientes o debido a la introducción

temprana de alimentos a base de almidón de maíz, lo que redujo la absorción.

Por otro lado, otra práctica habitual es usar povidona yodada para desinfectar el rostro y las mucosas de la nariz y la boca durante las cirugías otorrinolaringológicas. Se informaron casos pediátricos donde la aspiración de povidona yodada causó neumonitis química, con un elevado índice de morbilidad, tras la desinfección preoperatoria de la reparación de una fisura palatina.⁸ Nuestra paciente no había aspirado el yodo ni presentó neumonía. Por último, otra complicación muy poco frecuente del uso tópico de povidona yodada es la quemadura química, notificada en un niño de ocho años de edad con compromiso de las nalgas después de una apendectomía laparoscópica a quien le realizaron la preparación antiséptica de la piel con solución de povidona yodada.⁹

El yodo es un elemento esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas. Sin embargo, una concentración excesiva de yodo podría disminuir transitoriamente la producción de hormonas tiroideas al inhibir la organificación del yodo. Esta inhibición brinda una protección temporaria contra el hipertiroidismo, conocida también como el efecto agudo de *Wolff-Chaikoff*.¹⁰ En los adultos, suele ocurrir un fenómeno de escape de este efecto pocos días después de la exposición. Por otro lado, la glándula tiroidea de los recién nacidos es inmadura y no logra escapar con facilidad al efecto agudo de *Wolff-Chaikoff*, por lo que no logra comenzar a producir hormonas tiroideas. Por lo tanto, los recién nacidos son más susceptibles a presentar hipotiroidismo inducido por yodo. Si se utiliza levotiroxina para tratar el hipotiroidismo transitorio, en general, el recién nacido crece sin secuelas neurológicas.³ En nuestro caso, los niveles de hormonas tiroideas eran normales, por lo que no se administró tiroxina.

Además de disfunción tiroidea, existen otros signos de intoxicación por yodo, por ejemplo, anomalías de la conducción cardíaca, acidosis láctica, insuficiencia renal aguda e hipocalcemia.² Si bien nuestra paciente tenía una concentración levemente elevada de yodo en orina, no presentó síntomas de intoxicación por yodo. Nuestros resultados coinciden con un caso descrito en un boletín médico informativo de un hospital de Turquía, en el cual se administró accidentalmente povidona yodada a un neonato en lugar de suplementación con vitamina D.¹¹ En dicho caso, los autores tampoco hallaron signos ni síntomas de toxicidad tras la ingesta de povidona

yodada. En la bibliografía se hallaron solamente algunos informes sobre la ingesta de soluciones yodadas; uno fue el caso de un adulto que ingirió intencionalmente tintura de yodo, lo que le causó hemólisis grave e insuficiencia renal aguda.¹² Como mencionamos anteriormente, nuestra paciente no presentó síntomas tan graves como estos, probablemente debido a que se trató de una ingesta menor y accidental.

Dado que la intoxicación accidental por yodo es una forma rara de intoxicación, la cantidad de publicaciones sobre el manejo óptimo de estos pacientes es limitada. Se revisaron bases de datos de toxicología y la bibliografía para conocer el mejor tratamiento para este caso.^{13,14} Debido a que se recomendaba la administración temprana de alimentos con almidón para convertir el yodo en yoduro, una sustancia mucho menos tóxica, a nuestra paciente se le administró almidón de maíz. El centro de toxicología también sugirió la administración de alimentos amiláceos en nuestra paciente.

La intoxicación es un asunto de salud pública significativo en los niños, y la mayoría de los casos afectan a niños pequeños y se clasifican como no intencionales. En nuestro caso, el motivo de la intoxicación fue el error de los padres en la administración de un medicamento. Sin embargo, se ha indicado que en el 95% de los casos los niños ingirieron el medicamento, en contraste con un error, por parte de los padres o de un profesional de la salud, en las instrucciones de uso o en la cantidad de dosis administradas.⁴ Una importante precaución para reducir el riesgo de intoxicación en niños por ingesta de elementos potencialmente peligrosos es utilizar envases con cierre de seguridad a prueba de niños en los medicamentos y productos químicos utilizados en el hogar. Aun así, una proporción sustancial de casos de intoxicación pediátrica están relacionados con productos que tienen cierre de seguridad a prueba de niños que estos niños lograron abrir o que se dejaron mal cerrados al momento del uso. Por este motivo, es fundamental desarrollar un programa educativo general acerca de la prevención primaria. Los funcionarios de la salud, los medios y las actividades de divulgación deben ayudar a sensibilizar a la sociedad acerca de los peligros de las intoxicaciones y las medidas preventivas. En el contexto de estas estrategias basadas en la información, los profesionales de la salud, en especial los pediatras, se encuentran en una posición en la que tienen una función importante en la comunicación con las familias. Educar a los padres para lograr una mejor supervisión

de los niños, almacenar los medicamentos en lugares seguros y administrar las dosis adecuadas ayudará a evitar las intoxicaciones.^{4,15} En nuestro caso, la intoxicación por yodo se debió a un error de los padres en la administración de un medicamento. El fármaco para el tratamiento del cólico del lactante y la povidona yodada estaban almacenados en el mismo lugar, por lo que la madre administró el medicamento incorrecto. Este caso demuestra que el etiquetado preciso de los medicamentos y su almacenamiento en un lugar seguro son importantes para la prevención de errores en la administración de fármacos.

A modo de conclusión, se describe una nueva forma (por vía oral) de administración excesiva de yodo a un neonato, sin toxicidad relacionada. ■

REFERENCIAS

- Durani P, Leaper D. Povidone-iodine: use in hand disinfection, skin preparation and antiseptic irrigation. *Int Wound J* 2008;5(3):376-87.
- Pennington JA. A review of iodine toxicity reports. *J Am Diet Assoc* 1990;90(11):1571-81.
- Oliver Llinares F, Azpeitia Palomo A, Alfonso Sánchez L, González Landa G, et al. Neonatal hypothyroidism secondary to the use of povidone-iodine. *Cir Pediatr* 1989;2(4):168-71.
- Hughes RG, Edgerton EA. Reducing pediatric medication errors: children are especially at risk for medication errors. *Am J Nurs* 2005;105(5):79-80.
- Kurt TL, Morgan ML, Hnilica V, Bost R, et al. Fatal iatrogenic iodine toxicity in a nine-week old infant. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34(2):231-4.
- Means LJ, Rescorla FJ, Grosfeld JL. Iodine toxicity: an unusual cause of cardiovascular collapse during anesthesia in an infant with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1990;25(12):1278-9.
- Finkelstein R, Jacobi M. Fatal iodine poisoning: a clinicopathologic and experimental study. *Ann Intern Med* 1937;10(9):1283-96.
- Chepla KJ, Gosain AK. Interstitial pneumonitis after betadine aspiration. *J Craniofac Surg* 2012;23(6):1787-9.
- Rees A, Sherrod Q, Young L. Chemical burn from povidone-iodine: case and review. *J Drugs Dermatol* 2011;10(4):414-7.
- Bürgi H. Iodine excess. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(1):107-15.
- Can E, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, et al. Yenidogan döneminde iyod intoksikasyonu: Olgu sunumu. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2009;43(4):187-8.
- Mao YC, Tsai WJ, Wu ML, Ger J, et al. Acute hemolysis following iodine tincture ingestion. *Hum Exp Toxicol* 2011;30(10):1716-9.
- Toxicology data network [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2006. Iodine, Elemental. [Acceso: 18 de septiembre de 2015] Disponible en: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+34>.
- Wax PM. Antiseptics, disinfectants, and sterilants. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Págs. 1345-57.
- Vaida AJ. The Institute for Safe Medication Practices and Poison Control Centers: collaborating to prevent medication errors and unintentional poisonings. *J Med Toxicol* 2015;11(2):262-4.

Accidental oral administration of povidone iodine in a newborn: case report

Tuğba Alarcon Martinez MD, PhD^a, Davut Bozkaya, MD^a, and Murat Yurdakök, MD^a

ABSTRACT

Iodine solutions are widely used as antiseptic for treating and preventing wound infections. Povidone iodine, one of the most common topical iodine solutions in emergency kits, can lead to several abnormalities as thyroid dysfunction. Povidone iodine poisoning is unusual and previously reported effects are mainly complications of topical usage during surgical procedures. Here we present the case of a newborn that was accidentally given oral povidone iodine, showing no signs or symptoms of toxicity after ingestion.

Key words: newborn, povidone iodine, intoxication.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e84>

INTRODUCTION

The antibacterial properties of iodine have been known for more than 150 years, and, at the present, it is widely used as antiseptic for treating and preventing wound infections in daily practice and in preoperative skin preparations.¹ In some neonatal departments iodine is applied in umbilical cord care; however, some adverse effects due to excess iodine absorption have been reported in preterm and low-birth-weight infants as thyroid dysfunction. Additionally, abnormalities of cardiac conduction, lactic acidosis, acute renal failure, and hypocalcaemia have been also described depending on the severity of intoxication.²

Povidone-iodine (PI), a stable chemical complex of polyvinylpyrrolidone and elemental iodine, has replaced the widespread use of other iodine solutions as iodine tincture in emergency kits. Nowadays, it is often used topically to disinfect wounds at homes. In spite of its common use, povidone iodine poisoning is unusual

and previously reported effects are mainly complications of topical usage during surgical procedures.³

Mortality due to accidental drug poisoning is increasing all over the world, being the parent's medication administration errors an important factor.⁴ Reporting unusual cases of intoxication by those error types will be valuable for physicians. To our knowledge, no case about the accidental oral administration of povidone iodine has been reported in the literature. Herein, we present the case of a newborn that was accidentally given oral povidone iodine.

CASE

An 8-day-old female newborn was brought to our emergency room after ingestion of iodine tincture. Her mother reported that she had given two teaspoons of povidone iodine wrongly, instead of the medicine for colic. Immediately after oral intake, her mother understood that it was the wrong drug and washed the mouth of the baby. The baby vomited one time and the parents were not sure about the amount ingested. One hour after the event she was at hospital. On admission to our hospital, physical examination and vital signs were normal. She was given cornstarch and medications for gastroprotection.

On the day of the admission laboratory data showed a TSH level of 6.78 uIU/mL (N: 0.34-5.60 uIU/mL) and a thyroxine (T4) level of 16.46 pmol/L (N: 8.94-19.05 pmol/L). Urine iodine concentration (125 ug/dl) was high (N: <100 ug/dl). The baby was closely monitored in newborn department and she was discharged home well after 48 hours. On the 15th day of life, in control examination, the baby was healthy and the thyroid function tests were within normal range.

DISCUSSION

Iodine is a trace mineral that is needed for the normal metabolism of cells. Its major source is diet. However, in newborn period, several cases showing an over exposure to iodine have been reported after administration of high iodine supplementation to mother in pregnancy or after topical administration of excess iodine solution

a. Department of Pediatrics Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

E-mail Address:

Tuğba Alarcon Martinez, MD, PhD: tubaademircii@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-12-2015

Accepted: 9-18-2015

in delivery. The other potential sources of iodine in newborn babies are absorption of excessive amounts of iodine from skin in umbilical care and iodinated contrast media compounds used for cardiac motorization.² Here, we described a new case where iodine was administered accidentally orally.

Beyond the topical antiseptic effect, iodine is sometimes used internally for the irrigation of gastrointestinal (GI) system. However, there are cases reporting the toxic effects of iodine in children after absorption through the gastrointestinal tract.^{5,6} In one of these cases, a 9 weeks old infant was administered povidone iodine through a feeding tube to treat infantile colic, for which this treatment did not show any effectiveness, and he was found dead after the last dose. In addition to high levels of blood iodine, at autopsy, GI tract showed widespread corrosion and necrosis.⁵ This was consistent with the findings of a case series about 18 adults who committed suicide by iodine poisoning and showed corrosive intestinal changes.⁷ In other case, an infant with Hirschsprung's disease developed cardiovascular collapse after having rectal irrigation with povidone-iodine, being exposed to potentially lethal iodine absorption.⁶ Our patient did not develop any GI symptoms, perhaps because the amount ingested was lower compared to these patients or due to the early introduction of starch containing food that reduced the iodine absorption.

On the other hand, another common practice for povidone iodine is disinfection of the face and mucosa lined surfaces of the nose and mouth in head and neck surgeries. There are pediatric case reports revealing that PI aspiration caused chemical pneumonitis with a high rate of morbidity after preoperative disinfection for cleft palate repair.⁸ Our patient did not aspirate the iodine or develop pneumonia. Finally, other very rare complication after povidone iodine topical usage is chemical burn, which was reported on the buttocks of an eight-year-old male after undergoing a laparoscopic appendectomy with antiseptic skin preparation by using povidone iodine solution.⁹

Iodine is an essential element for thyroid hormone synthesis. However, excess iodine levels may cause a transient decrease in thyroid hormone production by inhibiting the organification of iodine. This inhibition serves as a temporary protection against hyperthyroidism, which is known as the acute Wolff-Chaikoff

effect.¹⁰ In adults, an escape from this effect usually occurs in a few days after exposure. On the other hand, immature thyroid glands of newborns are unable to escape from the acute Wolff-Chaikoff effect easily and can not start producing thyroid hormone. Thus, newborns are more susceptible to iodine-induced hypothyroidism. When this transient hypothyroidism is treated by L-thyroxine, a development of newborn without neurological sequelae is usually achieved.³ In our case, thyroid hormones were in normal range so we did not give our patient thyroxine treatment.

Besides thyroid dysfunctions, there are other signs of iodine intoxication as abnormalities in cardiac conduction, lactic acidosis, acute renal failure, hypocalcaemia.² Although our patient had mildly elevated urine iodine level, she did not show any symptoms of iodine intoxication. Our findings are consistent with a case reported in a medical bulletin of a Turkish hospital where accidentally a newborn ingested povidone iodine instead of vitamin d supplementation.¹¹ Here, the authors also found no signs or symptoms of toxicity after povidone iodine ingestion. In literature, there are only few reports about ingestion of iodine solutions and one of this is an adult case where intentional ingestion of iodine tincture led to severe hemolysis and acute renal failure.¹² As we said, our patient did not have as severe symptoms as this, probably because the ingestion was accidental and amount was less.

As accidental intoxication with iodine is a rare form of poisoning, there are limited publications as to optimal management of these patients. We reviewed toxicology databases and literature to obtain the best treatment for this case.^{13,14} Since early administration of starch containing food was suggested to convert iodine to the much less toxic iodide, we gave our patient cornstarch. Starchy food was suggested for our patient by the poison control center.

Poisoning is a significant public health issue for children and the majority of poisonings involving young children are classified as unintentional. In our case, parent's drug administration error was the reason of intoxication. However, it is shown that 95 percent of the cases, the poisoning occurred because the child ingested the drug, as opposed to a labeling or dosage error by parents or health care worker.⁴ An important caution for reducing the risk of poisoning in children via the ingestion of potentially hazardous items is to use effective child-resistant (CR) packaging

in medications and household chemicals. Still, a substantial proportion of child poisonings involves products dispensed in CR packages that were defeated or left insecure at the time of ingestion. For this reason, the most fundamental approach is developing a general education program on primary prevention. Health officials, the media, and community outreach must all help to increase awareness about the dangers of poisoning and preventive measures. In this information based strategies, health care providers especially pediatricians are in a position to play an important role in communicating with families. Educating parents about intensified child supervision, safe storage of drugs, proper drug dosage and administration will prevent poisonings.^{4,15} In our case, the iodine intoxication was due to parent's drug administration error. The medication for infantile colic and povidine iodine was stored in the same place, so the mother gave the wrong drug. This case shows that the accurate labelling of the drugs and safe medication storage can be important in prevention of drug administration errors.

In conclusion, we report a new way (orally) of excess iodine in newborn in which no related toxicity occurred. ■

REFERENCES

- Durani P, Leaper D. Povidone-iodine: use in hand disinfection, skin preparation and antiseptic irrigation. *Int Wound J* 2008;5(3):376-87.
- Pennington JA. A review of iodine toxicity reports. *J Am Diet Assoc* 1990;90(11):1571-81.
- Oliver Llinares F, Azpeitia Palomo A, Alfonso Sánchez L, González Landa G, et al. Neonatal hypothyroidism secondary to the use of povidone-iodine. *Cir Pediatr* 1989;2(4):168-71.
- Hughes RG, Edgerton EA. Reducing pediatric medication errors: children are especially at risk for medication errors. *Am J Nurs* 2005;105(5):79-80.
- Kurt TL, Morgan ML, Hnilica V, Bost R, et al. Fatal iatrogenic iodine toxicity in a nine-week old infant. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34(2):231-4.
- Means LJ, Rescorla FJ, Grosfeld JL. Iodine toxicity: an unusual cause of cardiovascular collapse during anesthesia in an infant with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1990;25(12):1278-9.
- Finkelstein R, Jacobi M. Fatal iodine poisoning: a clinicopathologic and experimental study. *Ann Intern Med* 1937;10(9):1283-96.
- Chepla KJ, Gosain AK. Interstitial pneumonitis after betadine aspiration. *J Craniofac Surg* 2012;23(6):1787-9.
- Rees A, Sherrod Q, Young L. Chemical burn from povidone-iodine: case and review. *J Drugs Dermatol* 2011;10(4):414-7.
- Bürgi H. Iodine excess. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(1):107-15.
- Can E, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, et al. Yenidogan döneminde iyod intoksikasyonu: Olgu sunumu. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital* 2009;43(4):187-8.
- Mao YC, Tsai WJ, Wu ML, Ger J, et al. Acute hemolysis following iodine tincture ingestion. *Hum Exp Toxicol* 2011;30(10):1716-9.
- Toxicology data network [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2006. Iodine, Elemental. [Accessed on: september 18, 2015] Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+34>.
- Wax PM. Antiseptics, disinfectants, and sterilants. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Págs.1345-57.
- Vaida AJ. The Institute for Safe Medication Practices and Poison Control Centers: collaborating to prevent medication errors and unintentional poisonings. *J Med Toxicol* 2015;11(2):262-4.

Osteomielitis del maxilar secundaria a rinosinusitis en la infancia. Caso clínico

Maxillary osteomyelitis secondary to rhinosinusitis in children. Case report

Dra. Andrea Martins^a, Dr. Lucas Bordino^a, Dra. Daniela Cohen^b, Dr. Daniel Cruz^b,
Dra. María de los Ángeles Fitz Maurice^b y Dra. Roxana G. Spini^a

RESUMEN

La rinosinusitis es una patología muy frecuente en la infancia. Entre sus complicaciones, se encuentra la osteomielitis, rara complicación que, cuando se presenta, ocurre, principalmente, en lactantes y niños pequeños.

El agente etiológico más frecuente es el *Staphylococcus aureus*. Clínicamente, se manifiesta con fiebre alta, edema de párpado inferior, rinorrea unilateral y edema palatino ipsilateral; luego se agrega un absceso sobre el área maxilar yuxtanasal y/o sobre los alvéolos dentarios. Secundariamente, pueden desarrollarse secuestros, expulsiones espontáneas de piezas dentarias y trayectos fistulosos, así como complicaciones orbitarias y endocraneales. El diagnóstico es, sobre todo, clínico; se confirma con tomografía computada. El tratamiento es médico quirúrgico. Se presenta un niño de 5 años de edad con rinosinusitis complicada con osteomielitis del hueso maxilar, cuyo germen responsable fue el *Staphylococcus aureus* metilicilino resistente.

Palabras clave: sinusitis, osteomielitis, maxilar, niños.

ABSTRACT

Rhinosinusitis is a very common childhood condition. Osteomyelitis is an unusual complication, which mainly occurs in toddlers and young children. The most frequent etiologic agent is *Staphylococcus aureus*. Initially, it is characterized by fever, low eyelid edema, unilateral rhinorrhea and ipsilateral palatine edema. Subsequently, abscesses develop in the maxillary yuxtanasal and/or the dental alveolar area. Secondary, it can be complicated by sequestrations, spontaneous expulsion of dental pieces and/or fistula, as well as orbital and intracranial complications. The diagnosis is based on clinical findings and is confirmed by computed tomography findings. The treatment is clinical and surgical.

Here we report a five year old child, with rhinosinusitis complicated by osteomyelitis of maxillary bone, mediated by a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection.

Key words: sinusitis, osteomyelitis, maxillary bone, children.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e87>

INTRODUCCIÓN

La rinosinusitis representa un cuadro frecuente en la infancia; sin embargo, solo un pequeño porcentaje puede presentar complicaciones que pongan en riesgo la vida, como la osteomielitis. La incidencia de las complicaciones óseas se encuentra entre el 5% y el 10%.¹

Las sinusitis frontales son las que con más frecuencia originan osteomielitis, seguidas de las maxilares. La osteomielitis frontal se produce con mayor predominio en la infancia tardía y en la adolescencia, mientras que la osteomielitis del hueso maxilar, en lactantes y niños de primera infancia. Existe mayor predisposición en diabéticos, inmucomprometidos y posradioterapia.²

Prasad et al. publicaron una revisión de 84 casos de osteomielitis en la cabeza y el cuello durante un período de 10 años y encontraron 10 casos de afectación del maxilar secundarios a sinusitis, infecciones odontógenas y osteonecrosis inducida por radiación.³ No hemos encontrado reporte de casos de osteomielitis del hueso maxilar en pediatría, en nuestro país, en los últimos 10 años.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 5 años de edad, sin antecedentes de importancia, que consultó a la guardia por presentar un cuadro de catarro de la vía aérea superior acompañado de edema y eritema periorbitario derecho, dificultad para tragar y fiebre de 4 días de evolución. Le indicaron tratamiento sintomático y control ambulatorio. Por persistencia del cuadro, consultó nuevamente y se decidió su internación con diagnóstico de rinosinusitis aguda complicada con celulitis preseptal derecha y absceso en el paladar duro. Fue medicado con 50 mg/kg/día de ceftriaxona y 30 mg/kg/día de clindamicina, ambas por vía endovenosa. Al momento del examen físico, se encontraba en regular estado general, febril, con edema y eritema periorbitario

a. Residencia de Otorrinolaringología Infantil.

b. División de Otorrinolaringología.
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Andrea Martins: andreamartins@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-6-2015

Aceptado: 14-9-2015

derecho, bloqueo nasal derecho por edema y rinorrea mucopurulenta (Figura 1). En la cavidad oral, se constató una lesión fluctuante en la región gingivolabial superior derecha y tumoración en línea media del paladar duro, por la cual drenaba secreción mucopurulenta (Figura 2 y 3). Las piezas dentarias estaban en buen estado.

Se solicitaron estudios de laboratorio: glóbulos blancos: 23 100 (neutrófilos: 77%); eritrosedimentación: 130; hemocultivos negativos; y tomografía computada de macizo craneofacial. Se observó pansinusitis bilateral con

predominio derecho, obstrucción del complejo osteomeatal derecho (COM) y compromiso de partes blandas de la región periorbitaria, palatina y malar homolateral (Figura 4). Se descartaron inmunodeficiencias primarias o secundarias (virus de inmunodeficiencia humana –VIH–, negativo; dosaje de inmunoglobulinas y estudio celular, normal). Se decidió realizar *toilette* quirúrgica. Dicha intervención consistió en la punción y el drenaje de la lesión del paladar y

FIGURA 1. Edema y eritema periorbitario derecho acompañado de bloqueo nasal por secreciones



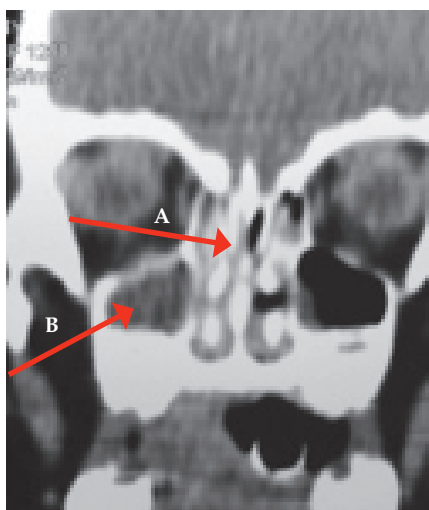
FIGURA 2. Lesión fluctuante en la región gingivolabial superior derecha



FIGURA 3. Tumoración en la línea media del paladar duro por la cual drenaba secreción mucopurulenta



FIGURA 4. Tomografía axial computada de macizo craneofacial prequirúrgica



A Obstrucción del complejo osteomeatal derecho.
B Pansinusitis bilateral con predominio derecho.

de la región gingivolabial. Por vía de Caldwell-Luc, se drenó material purulento del seno maxilar. Se enviaron muestras a bacteriología, que informaron *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR). No hubo desarrollo de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) ni anaerobios.

Al cuarto día posoperatorio, debido a la lenta resolución del cuadro clínico y la persistencia de fiebre, se decidió realizar nueva *toilette* quirúrgica con septumplastia endoscópica para la desobstrucción del COM y agregar al esquema antibiótico 20 mg/kg/día de rifampicina por vía endovenosa.

El paciente presentó buena evolución posoperatoria y permaneció afebril, con mejoría de los parámetros de laboratorio: glóbulos blancos: 9000/mm³ (neutrófilos: 46%); eritrosedimentación: 23 mm. Se otorgó el egreso hospitalario y completó el tratamiento con 30 mg/kg/día de clindamicina y 10 mg/kg/día de rifampicina durante 45 y 30 días, respectivamente, y seguimiento ambulatorio por Otorrinolaringología.

DISCUSIÓN

Los niños presentan, aproximadamente, entre 6 y 8 cuadros de infecciones virales de la vía aérea superior al año. Se estima que entre el 5% y el 13% de estas virosis pueden complicarse con una rinosinusitis bacteriana, de las cuales el 5%-10% no responden a la terapia antimicrobiana convencional.²⁻⁴ Es una enfermedad cuya incidencia y prevalencia se halla en constante aumento.²⁻⁶ Sin embargo, rara vez, produce complicaciones que puedan comprometer la vida, como la osteomielitis.¹

Los senos paranasales presentan una relación de vecindad estrecha con la órbita, los huesos del cráneo y el encéfalo. Por ello, los procesos infecciosos pueden tener acceso rápido a las mencionadas localizaciones.⁷ La progresión de una infección sinusal aguda o crónica puede llevar a la afectación de los huesos del cráneo por un proceso avascular que afecte a la capa medular y a una o ambas corticales óseas.⁽²⁾ Puede desarrollarse una osteomielitis fulminante, que se caracteriza por la aparición de abscesos subperiósticos localizados en la pared anterior del maxilar, a lo largo de la superficie palatina, en la fosa pterigomaxilar y en la órbita, con la consecuente progresión al encéfalo.

Habitualmente, el proceso es secundario a una infección dentaria o una sepsis hematógena. Con menos frecuencia, se origina por una

sinusitis, traumatismos e infecciones del aparato lacrimal.³⁻⁸ El agente etiológico más común es el *Staphylococcus aureus*, seguido por los estreptococos anaerobios y aerobios.⁹⁻¹² Hay que tener en cuenta la emergencia en nuestro medio del SAMR como causante de cuadros graves en los últimos años.

Clínicamente, se manifiesta con fiebre alta, mal estado general, rinorrea unilateral, edema facial y de párpado inferior doloroso con la palpación y edema palatino ipsilateral. Con frecuencia, a las 48 horas, aparece un absceso sobre el área yuxtanasal y/o sobre los alvéolos dentarios, como ocurrió en nuestro paciente. A partir de aquí, pueden desarrollarse secuestros, expulsiones espontáneas de piezas dentarias y trayectos fistulosos, que pueden ser múltiples, así como complicaciones orbitarias y endocraneales.²⁻⁵⁻⁷

Pocos casos han sido documentados en la literatura internacional. La mayoría son pacientes adultos con osteomielitis crónica.

Wilensky describió los primeros casos de osteomielitis del maxilar en pacientes pediátricos, en 1932.¹³ El 80% de los casos eran menores de 2 meses de edad.

Las piezas dentarias de nuestro paciente estaban en buen estado, a diferencia del caso clínico descrito por Pinheiro,⁵ quien puso énfasis en el mal estado dentario como uno de los principales factores predisponentes para el desarrollo de esta grave infección. Ravikiran³ describió a un neonato con osteomielitis del maxilar y absceso orbitario. La inmadurez fisiológica del sistema inmune, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos aumentan el riesgo en los recién nacidos. En ambos pacientes, el *Staphylococcus aureus* resultó ser el germen causal, al igual que en el caso presentado por Krishnan⁸ y nuestro paciente.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se complementa con tomografía computada de macizo craneofacial y resonancia magnética nuclear para visualizar con detalle las estructuras comprometidas.

La osteomielitis del hueso maxilar es una urgencia. Los pacientes deben ser internados para recibir tratamiento médico endovenoso y tópico con corticoides y solución salina hipertónica, asociado a *toilette* quirúrgica.

La mayoría de los casos de rinosinusitis viral se resuelven dentro de los 10 días, y retrasar la administración de antibióticos no aumenta el riesgo de complicaciones o la progresión a la cronicidad. La rinosinusitis bacteriana se

sospecha en casos de enfermedad persistente (más de 10 días sin mejoría), empeoramiento de su curso o inicio grave de fiebre (temperatura > 39 °C) y descarga nasal purulenta por, al menos, 3 días consecutivos. Las opciones terapéuticas de primera línea son 100 mg/kg/día de amoxicilina, 40 mg/kg/día de cefuroxime y 40 mg/kg/día de amoxicilina-clavulánico durante un período de 10 a 14 días.²⁻¹⁴ Las radiografías no se consideran de utilidad en la rinosinusitis no complicada. En la complicada, son de elección la tomografía computada y la resonancia magnética con contraste. Los cultivos nasofaríngeos no son de utilidad para predecir el tipo de germen responsable de la sinusitis. La aspiración de senos se indica en inmunocomprometidos o falla terapéutica.

El antibiótico de elección para la osteomielitis del hueso maxilar es la clindamicina por vía endovenosa (30 mg/kg/día), debido a que, en nuestro país, más del 60% de las cepas de la comunidad corresponden a SAMR.

Al obtener el resultado del cultivo, se agregarán 20 mg/kg/día de rifampicina si se aísla *Staphylococcus aureus* sensible a ella. Cuando el agente causal sea resistente a la clindamicina, deberán indicarse 40 mg/kg/día de vancomicina o 20 mg/kg/día de teicoplanina.

El tratamiento quirúrgico consiste en el desbridamiento de los tejidos blandos y del hueso implicado, además de ampliar el complejo osteomeatal. Esto permite eliminar la fuente de infección y mejorar la vía de drenaje sinusal.⁽¹⁵⁾

CONCLUSIÓN

El cuadro clínico de la osteomielitis del hueso maxilar en la infancia es característico. Es imperativo tener en cuenta la emergencia en los últimos años del SAMR como causante de infecciones graves.

Ante todo paciente con una rinosinusitis bacteriana que no responda al tratamiento antibiótico, se debe realizar la consulta inmediata con el especialista, ya que un tratamiento inadecuado puede derivar en una mala evolución y/o en la cronicidad del cuadro. ■

REFERENCIAS

1. Anselmo-Lima WT, Sakano E, Tamashiro E, Nunes AA, et al. Rhinosinusitis: evidence and experience: October 18 and 19, 2013 - São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015;81(1 Suppl 1):S1-S49.
2. Suarez Nieto C, Gil-Carcedo García LM, Marco Algarra J, Medina JE, et al. Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. 2.ª ed. Madrid: Panamericana; 2007:733-84.
3. Ravikiran J, Chacham S, Reddy UN, Rao JN, et al. A rare case of maxillary sinus osteomyelitis with intraorbital, extraconal abscess in a term low birth weight twin. *Int J Case Rep Images* 2015;6(3):132-7.
4. Ramadan HH. Pediatric sinusitis: update. *J Otolaryngol* 2005;34(Suppl 1):S14-7.
5. Pinheiro SD, Filho LD. Osteomielite odontogênica de osso maxilar em paciente de 2 anos e 11 meses. A propósito de um caso. *J Pediatr (Rio J)* 1994;70(3):175-7.
6. Wald ER. Sinusitis in children. *N Eng J Med* 1992;326(5):319-23.
7. Oxford LE, Mc Clay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133(1):32-7.
8. Krishnan N, Ramamoorthy N, Panchanathan S, Balasundaram JS. Infantile maxillary sinus osteomyelitis mimicking orbital cellulitis. *J Glob Infect Dis* 2014;6(3):125-7.
9. Precious D, Dalton M, Hoffman D. Infection of facial bones. *J Otolaryngol* 1990;19(3): 214-21.
10. Nobrega PF. Osteomielite dos ossos da face: tratamento cirúrgico com implantação de cadeias de gentamicina - PMMA. *Rev Bras Cir* 1987;77(1):33-7.
11. Byrjalsen A, Ovesen T, Kjaergaard T. *Staphylococcus aureus* is a major pathogen in severe acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology* 2014;52(1):48-52.
12. Payne SC, Benninger MS. *Staphylococcus aureus* is a major pathogen in acute bacterial rhinosinusitis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2007;45(10):e121-7.
13. Abraham O, Wilensky MD. Osteomyelitis of the jaws. *Arch Surg* 1932;25(1): 183-237.
14. Mansilla E. Otorrinolaringología pediátrica. Buenos Aires: Edimed; 2014:260-6.
15. Pincus DJ, Armstrong MB, Thaller SR. Osteomyelitis of the craniofacial skeleton. *Semin Plast Surg* 2009;23(2):73-9.

Diagnóstico diferencial de cetoacidosis hiperglicémica: Intoxicación por plaguicidas. Caso clínico

Differential diagnosis from hyperglycemic ketoacidosis: Pesticide poisoning. Clinical case

Dra. Paola Vélez^a, Dr. Patricio Paredes^a y Dra. Frances Fuenmayor^a

RESUMEN

La cetoacidosis diabética en niños puede ser una causa de morbilidad grave y mortalidad, especialmente si no se reconoce en el momento del primer diagnóstico. Sin embargo, existen otras patologías que pueden aparentar una alteración metabólica de este tipo y pasarse por alto si no se tiene sospecha clínica. A continuación, se describe un caso clínico que presenta cetoacidosis hiperglicémica debido al contacto con organofosforado, en el cual fue necesario el uso de insulina en infusión continua para el control del trastorno metabólico, sin repercusiones después del alta.

Palabras clave: *compuestos organofosforados, acetilcolinesterasa, hiperglicemia, cetoacidosis, convulsiones.*

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis in children causes serious morbidity and mortality, especially if it is not recognized on time in the initial diagnosis. However, there are other diseases that can appear to be a metabolic disorder of this kind and be ignored if it is not suspected. We present a clinical case with hyperglycemic ketoacidosis due to the contact with organophosphate; we had to use a continuous infusion of insulin to control the metabolic disorder without repercussions after the girl came home.

Key words: *organophosphorus compounds, acetylcholinesterase, hyperglycemia, ketoacidosis, seizures.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e91>

INTRODUCCIÓN

Los organofosforados son compuestos químicos inhibidores irreversibles de la acetilcolinesterasa utilizados como plaguicidas.¹ Las exposiciones a organofosforados causan un número importante de intoxicaciones y muertes cada año, lo que es frecuente en los países andinos que aún usan esos compuestos como

insecticidas. La regulación y el control siguen los lineamientos establecidos en el "Manual Técnico Andino para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola", publicado en 2002.² Un efecto tóxico reportado, aunque poco común, es la hiperglicemia.³ Estudios en animales han demostrado alteraciones en la homeostasis de la glucosa después de exposiciones a estos plaguicidas.⁴

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico que ocurrió con cetoacidosis hiperglicémica y proporcionar una breve revisión de los mecanismos implicados en su patogénesis inducida por organofosforados.

CASO CLÍNICO

Paciente de 4 años, procedente de una zona urbana, que presentó crisis convulsivas generalizadas, diaforesis, palidez, cianosis peribucal, sialorrea intensa y signos de dificultad respiratoria. Fue llevada a un centro médico donde procedieron a la intubación endotraqueal. Paciente en estatus convulsivo que no cedió al uso de diazepam, fenobarbital ni fenitoina en dosis terapéuticas. Presentó dos paros cardiorrespiratorios, que respondieron a reanimación cardiopulmonar avanzada, que incluyó dos dosis de atropina. Fue transferida a nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con puntaje de Glasgow 3/15, pupilas midriáticas de 5 mm, fijas. Se registró glicemia de 300 mg/dl, glucosuria y cuerpos cetónicos en orina ++++. La gasometría reportó acidosis metabólica. Paciente en *shock* hipovolémico hipotensivo, refractario al uso de líquidos intravenosos. Se infundió dopamina y norepinefrina para estabilizar la hemodinamia. Las crisis convulsivas cedieron con la infusión de 5 ug/kg/minuto de midazolán. El diámetro pupilar disminuyó a 4 mm a las 12 horas del ingreso, pero las pupilas persistían fijas. El estudio de líquido cefalorraquídeo fue normal. El electroencefalograma registró trazado anormal lento difuso, sin actividad epileptiforme, compatible con sufrimiento de estructuras

a. Hospital Baca Ortiz. Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Dra. Paola Vélez, piovp@yahoo.com.mx

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-6-2015

Aceptado: 7-10-2015

corticales. La paciente tuvo hiperglicemias sobre 200 mg/dl, poliuria, cetonuria, glucosuria, acidosis metabólica por varios días. Se catalogó el cuadro como cetoacidosis diabética y se aplicó insulina en infusión hasta 0,02 unidades/kg/hora. Al quinto día, presentó hipoglicemia, que ameritó suspender la insulina y se normalizaron las glicemias. Se solicitó el análisis de hemoglobina glicosilada y péptido C, que fueron normales. Al reinterrogarlos, los padres indicaron que el parque público donde jugaba la paciente había sido fumigado 2 días antes con insecticida (malatión) y su hija acostumbraba caminar sin calzado y rodar por el pasto. Se dosificó acetilcolinesterasa con valor de 1425 U/L (referencia: 3100-7700 U/L). La resonancia magnética cerebral fue compatible con un proceso menor degenerativo como secuela de la ingesta de tóxico (Figuras 1-2). La paciente se extubó exitosamente al sexto día de hospitalización, Glasgow 15/15, y no se evidenciaron signos de focalidad neurológica. Fue dada de alta a los 9 días al Servicio de Clínica General con controles adecuados de glicemia.

DISCUSIÓN

Los plaguicidas organofosforados son ampliamente utilizados en la agricultura. Actúan como inhibidores de la acetilcolinesterasa y

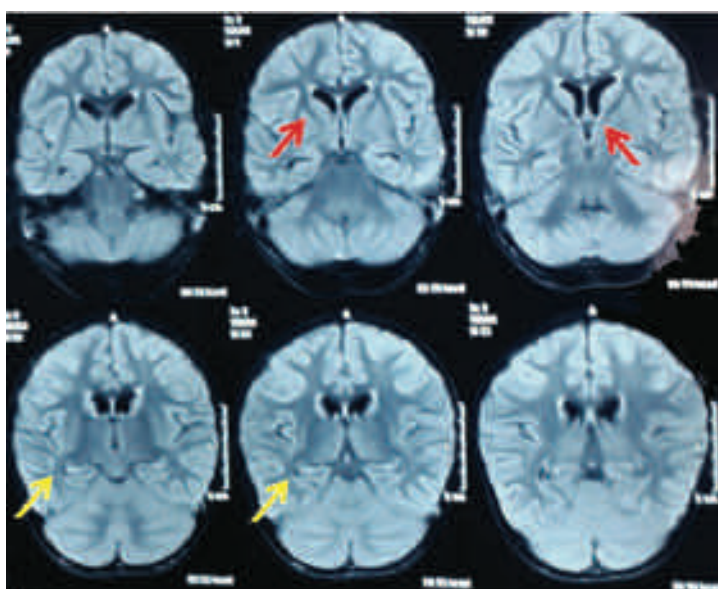
afectan a varios órganos, como los sistemas nervioso periférico y central, músculos, hígado y páncreas. Hay varios informes sobre los efectos en el metabolismo de la glucosa en exposiciones a pesticidas, que están vinculados con diabetes y otros trastornos metabólicos.⁵

El diagnóstico de intoxicación por organofosforados se basa en la historia de contacto y los signos clínicos característicos de la actividad colinérgica. Sin embargo, la historia de la exposición no siempre es obvia, como ocurrió en este caso. El diagnóstico de intoxicación por organofosforados en niños, a menudo, se retrasa, porque la mayoría de ellas son accidentales y las manifestaciones tóxicas difieren de las de los adultos; además, los síntomas no específicos de toxicidad aguda por plaguicidas son confundidos con diagnósticos pediátricos comunes.

La toxicidad de los organofosforados se atribuye a su capacidad para inhibir la acetilcolinesterasa, enzima que cataliza la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina (ACh), que conduce al estrés colinérgico como resultado de la estimulación de los receptores muscarínicos y nicotínicos de ACh.³

Varios factores determinan la toxicidad de los organofosforados. Son importantes la ruta, los niveles de exposición, la estructura de la sustancia y la interacción con el sistema de

FIGURA 1. Resonancia magnética cerebral (72 horas de evolución)



Focos hiperintensos a nivel de los globos pálidos (flechas rojas) que presentan restricción en la difusión; zonas hipointensas en corteza cerebral temporal (flechas amarillas), compatibles con proceso menor degenerativo como secuela de ingesta de tóxico.

biotransformación del cuerpo. Después de la absorción, la distribución es variable; la vida media plasmática es corta, aunque, en algunos casos, se mantienen durante varios días. Los organofosforados se someten a una amplia biotransformación oxidativa simultánea en varios puntos en la molécula, utilizando el sistema del citocromo P-450. Su metabolismo se produce por oxidación, hidrólisis por esterasas y transferencia de porciones de la molécula de glutatión, que da lugar a productos más o menos tóxicos; siguen numerosas reacciones de conjugación y la eliminación del residuo que contiene fósforo puede ser a través de la orina o heces.¹

Uchil, en 2013, demostró que el 56% de los pacientes ingresados con diagnóstico de intoxicación por organofosforado presentó glucosuria y el 12%, hiperglicemia. Los dos fenómenos fueron transitorios y duraron un promedio de 2,75 días.⁴ Un estudio anterior desarrollado en la India en pacientes ingresados a Cuidados Intensivos con intoxicación por organofosforados observó glucosuria en el 69% de los casos.⁶

En el estudio de Adnan Ozturk et al., más del 50% presentó trastornos de la glucosa, hiperglucemia en 48% de los casos, y 6,4% presentaron hipoglucemia.²

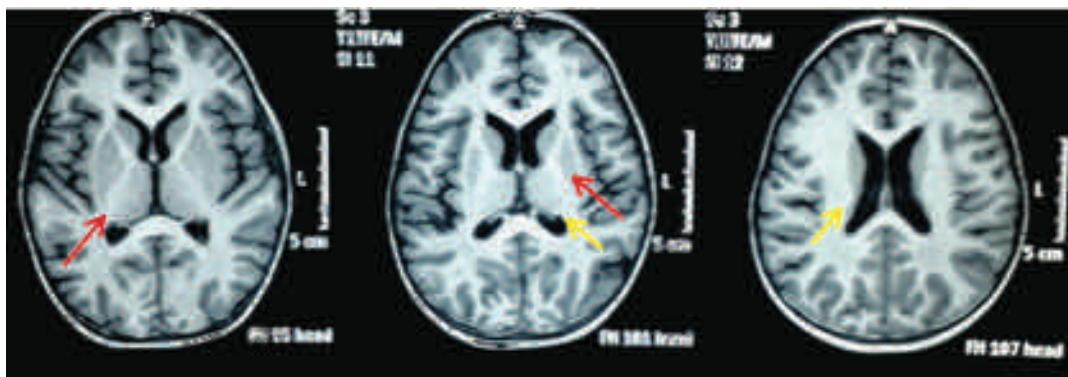
En niños, se han reportado algunos casos que debutaron como cetoacidosis diabética sin el antecedente claro de contacto con organofosforados: absorción transcutánea de malatión usado en un champú contra los piojos,⁷ consumo de tomates contaminados con pesticidas⁸ o intentos autolíticos.⁹

La hiperglucemia secundaria a intoxicación por organofosforados es transitoria, se establece con rapidez y, frecuentemente, se normaliza.¹⁰ La exposición de ratas a acefato causa hiperglucemia reversible con un aumento en el pico de glucosa sanguínea a las 2 horas posadministración (87% sobre el control), seguido de tendencia a la normalización.¹¹

El metabolismo de la glucosa se ve afectado por varios mecanismos: estrés oxidativo, estimulación de las suprarrenales, liberación de catecolaminas, efecto sobre el metabolismo hepático del triptófano y acción de los receptores muscarínicos en las células pancreáticas.¹² Mientras unos estudios demuestran un marcado exceso de catecolaminas después de la estimulación colinérgica continua inducida por organofosforados, otros sugieren que la estimulación colinérgica persistente podría estimular la liberación de ACTH por la pituitaria anterior, así como hiperamilasemia con hiperglucemia, en lo que la pancreatitis es otro mecanismo involucrado.¹¹

Las glándulas suprarrenales juegan un papel clave en la homeostasis de la glucosa; los glucocorticoides, el glucagón y la epinefrina elevan la glucosa plasmática mediante inhibición de la captación de glucosa en la periferia y estimulan la liberación de glucosa hepática. Los estudios han demostrado niveles elevados de corticosteroides en respuesta a compuestos organofosforados. Ueyama et al., demostraron que el diazinón causó hiperglucemia por inducción de las enzimas de la gluconeogénesis hepática en ratas normales, mientras que estos cambios no se manifestaron en ratas adrenalectomizadas.¹³

FIGURA 2. Resonancia magnética cerebral (15 días de evolución)



Cambios a nivel de los ganglios basales con focos hiperintensos de bordes no bien definidos (flechas rojas). En las secuencias largas se observa hiperintensidad difusa homogénea que se extiende hasta las cápsulas externas que se insinuó en la corteza de las ínsulas (flechas amarillas).

Algunas enzimas involucradas en la gluconeogénesis hepática por ingesta de organofosforados son glucosa-6-fosfatasa y tirosina aminotransferasa. En el estudio realizado por Apurva Kumar y Rajinis, estas enzimas se elevaron en el 91% y 84% de ratas, con comparación al grupo control, con un enorme aumento de glucógeno hepático en ratas del grupo de exposición a las 6 horas.¹¹

Las células B pancreáticas contienen receptores muscarínicos de acetilcolina involucrados en la producción de insulina dependiente de glucosa. Tras la exposición a organofosforados, se produce sobreestimulación y regulación a la baja de estos receptores, reducción de la producción de insulina y la estimulación prolongada puede reducir la sensibilidad de las células B a la glucosa.⁸

Según algunos autores, la estimulación colinérgica produciría una obstrucción pancreática aguda, provocada por un espasmo ductal pancreático y un aumento en la secreción de amilasa pancreática e, incluso, por una liberación hormonal colinérgica.¹⁴

Otros lo explican cómo acción tóxica directa sobre la célula pancreática. Estudios de los efectos del malatió sobre la secreción de insulina de los islotes pancreáticos revelaron cambios degenerativos en parches, lo que sugiere una resistencia a la insulina mediada a través de la alteración de su función mitocondrial.¹⁵

La mayoría de casos con alteración en la glucosa no han sido diagnosticados inicialmente como intoxicación por organofosforados y, por lo tanto, no han utilizado antidotos; sin embargo, el uso de agonistas de los receptores de ACh disminuye la tasa de hiperglicemia.⁷

Estas alteraciones son transitorias; no obstante, el impacto del control glucémico a largo plazo todavía no está identificado. Se ha demostrado que, en intoxicaciones en adultos, los organofosforados podrían ser agravantes silenciosos que aumenten la incidencia de diabetes y su morbimortalidad asociada. ■

REFERENCIAS

- Shobha TR, Prakash O. Glycosuria in organophosphate and carbamate poisoning. *J Assoc Physicians India* 2000;48(12):1197-9.
- Klaassen CD. Casarett & Doull's Toxicology: the basic science of poisons. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. Págs.888-96.
- Karami-Mohajeri S, Abdollahi M. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum Exp Toxicol* 2011;30(9):1119-40.
- Sudhir U, Chandrashekar, Pai R, Sunil HS, et al. Glycemic changes in acute anticholinesterase insecticide poisoning. *West London Med J* 2013;5(1):27-33.
- Oztürk MA, Keleştimur F, Kurtoğlu S, Güven K, et al. Anticholinesterase poisoning in Turkey. Clinical, laboratory and radiologic evaluation of 269 cases. *Hum Exp Toxicol* 1990;9(5):273-9.
- Joshi AK, Rajini P. Organophosphorus insecticides and glucose homeostasis. En Farzana Perveen, ed. *Insecticides. Pest Engineering*. Rijeka: InTech; 2012. Págs.63-84.
- Senthilkumaran S, Sweni S, Menezes RG, Thirumalaikolundusubramanian P. Transcutaneous absorption of anti-lice shampoo presenting as diabetic ketoacidosis. *J Emerg Trauma Shock* 2013;6(2):149-50.
- Kumar KJ, Nayak N. Organophosphorus poisoning presenting as diabetic ketoacidosis. *Indian Pediatr* 2011;48(1):74.
- Swaminathan K, Sundaram M, Prakash P, Subbiah S. Diabetic ketoacidosis: an uncommon manifestation of pesticide poisoning. *Diabetes Care* 2013;36(1):e4.
- Seifert J. Toxicologic significance of the hyperglycemia caused by organophosphorus insecticides. *Bull Environ Contam Toxicol* 2001;67(4):463-9.
- Joshi AK, Rajini PS. Reversible hyperglycemia in rats following acute exposure to acephate, an organophosphorus insecticide: role of gluconeogenesis. *Toxicology* 2009;257(1-2): 40-5.
- Rahimi R, Abdollah M. A review on the mechanisms involved in hyperglycemia induced by organophosphorus pesticides. *Pestic Biochem Physiol* 2007;88(2):115-21.
- Ueyama J, Wang D, Kondo T, Saito I, et al. Toxicity of diazinon and its metabolites increases in diabetic rats. *Toxicol Lett* 2007;170(3):229-37.
- Córdoba López A, Bueno Álvarez-Arenas MI, Alzugaray Fraga RJ, Veiga González MD. Afectación pancreática persistente en intoxicación por malatió. *Med Clin (Barc)* 1999;112(2):23.
- Pournourmohammadi S, Nasser Ostad S, Azizi E, Ghahremani MH, et al. Induction of insulin resistance by malathion: evidence for disrupted islets cells metabolism and mitochondrial dysfunction. *Pestic Biochem Physiol* 2007;88(3):346-52.

Linfoma plasmablástico oral en un paciente pediátrico con virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida: a propósito de un caso

Oral plasmablastic lymphoma in a human immunodeficiency virus positive child: a case report

Méd. María F. Astolfo^a, Méd. Federico D'Antonio^a, Méd. Juan B. Dartiguelongue^b, Méd. María N. Arabolaza^a, Méd. Ariel Cheistwer^b, Méd. Elena De Matteo^c, Méd. Lidia Torrado^d y Méd. Emilio Martínez Iriart^b

RESUMEN

El linfoma plasmablástico es un subtipo raro y agresivo de linfoma no Hodgkin de células grandes B, descrito inicialmente en la cavidad oral de adultos varones con enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Se compone de una proliferación de células neoplásicas que se asemejan a los inmunoblastos, pero presentan inmunofenotipo característico de célula plasmática e infección latente por el virus de Epstein-Barr. En la población pediátrica, es una entidad excepcional.

Presentamos el caso de una niña de 5 años de edad, con enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida de transmisión vertical con linfoma plasmablástico de cavidad oral.

Palabras clave: linfoma plasmablástico, virus de Epstein-Barr, pediatría, infecciones por virus de inmunodeficiencia humana.

ABSTRACT

Plasmablastic lymphoma is a rare and aggressive subtype of diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma, originally described in the oral cavity of male adults with acquired immune deficiency syndrome. It is composed of neoplastic cells which resemble immunoblasts but present immunophenotype distinctive of plasma cell and Epstein-Barr virus latent infection. In children, it is an even rarer disease.

We present a case of oral plasmablastic lymphoma in a vertically transmitted human immunodeficiency virus-positive five-year-old child.

Key words: plasmablastic lymphoma, Epstein-Barr virus, pediatrics, human immunodeficiency virus infection.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e95>

INTRODUCCIÓN

El linfoma plasmablástico (*plasmablastic lymphoma*; PBL, por sus siglas en inglés) es una proliferación clonal maligna clasificada por la Organización Mundial de la Salud como un subtipo de linfoma no Hodgkin de células grandes B.¹ Desde su descripción inicial en pacientes adultos con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) como un tumor que afectaba preferentemente la cavidad oral, se han reportado varios casos en pacientes inmunocomprometidos por otras causas, con localización fuera de la cavidad oral, tanto ganglionar como extraganglionar.²

Debido a sus características morfológicas, inmunohistoquímicas y a su curso clínico agresivo y de rápido crecimiento, representa un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico. Por lo general, se diagnostica en estadios clínicos avanzados y, a pesar de presentar una respuesta inicial favorable a la quimioterapia, la tasa de recaídas es alta y el pronóstico desfavorable.³

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 5 años de edad con VIH/SIDA estadio C3 de transmisión vertical. Fue diagnosticada a los 6 meses de vida y presentaba mala adherencia al tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART por sus siglas en inglés), que consistía en zidovudina, lamivudina y lopinavir/ritonavir. Ambos padres de la paciente habían fallecido. Consultó por presentar una tumoración en la región maxilar superior izquierda de 15 días de evolución, no dolorosa, afebril.

Al momento del ingreso se la evaluó crónicamente enferma, hemodinámicamente

-
- a. Residencia de Clínica Pediátrica.
 - b. Departamento de Medicina.
 - c. Servicio de Anatomía Patológica.
 - d. Servicio de Infectología.
- Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Méd. María F. Astolfo: florencia.astolfo@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-5-2015

Aceptado: 23-9-2015

estable, con una tumoración maxilar que comprometía la región gingival superior izquierda, cubierta por mucosa eritematosa, de consistencia duroelástica, no fluctuante e indolora, de alrededor de 5 x 7 cm, que provocaba una sustancial deformación facial (*Figura 1*). Se realizó una tomografía computarizada de macizo facial, en la que se observó una imagen con densidad de partes blandas, en contacto íntimo con el borde anterior del maxilar superior y el ala izquierda de la nariz, que provocaba una erosión de la cortical ósea del maxilar superior, de aproximadamente 2,5 x 3 x 1 cm de diámetro, con ligero refuerzo con el contraste endovenoso (*Figura 2*). Se realizaron tomografías del sistema nervioso, del tórax y del abdomen, que resultaron normales.

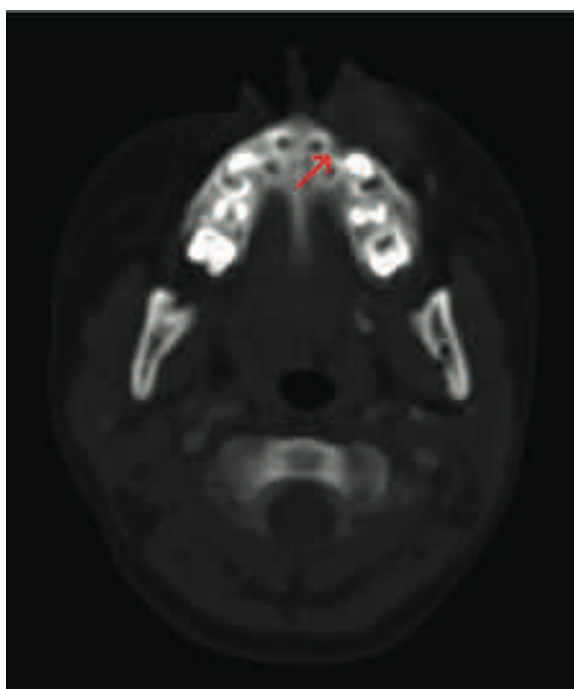
El hemograma de ingreso evidenció plaquetopenia ($61\,000/\text{mm}^3$) como único hallazgo patológico. El coagulograma, la función renal y hepática, la lactato deshidrogenasa (LDH) y la proteína C reactiva fueron normales. El recuento de linfocitos CD4^+ fue de 244 cel./mm^3 y la carga viral, de $340\,000\text{ copias/mL}$ ($\text{Log } 5,53$). Se tomó una biopsia incisional de la lesión, que mostró infiltración submucosa difusa por células neoplásicas de núcleos redondos, con cromatina grumosa y escaso citoplasma, alto índice mitótico y áreas de necrosis (*Figura 3*). Se realizó la técnica de inmunohistoquímica y se halló positividad intensa y difusa con CD45 (antígeno común

leucocitario), positividad focal con vimentina y un índice de proliferación con Ki67 del 100%. Las células tumorales fueron negativas con CD20, CD3, CD30 y citoqueratina. Con estos hallazgos, se realizó el diagnóstico preliminar de linfoma de células B no Burkitt.

FIGURA 2. Tomografía computarizada del macizo facial, que muestra la lesión descrita. Esta provoca ligera erosión de la cortical ósea del maxilar superior izquierdo (flecha)



FIGURA 1. Fotografía de la paciente, que muestra tumoración facial en la zona maxilar izquierda



Por el rápido crecimiento tumoral, inició quimioterapia de prefase con dexametasona y ciclofosfamida. Se amplió el panel de inmunomarcación y se halló positividad con CD138 (antígeno asociado a célula plasmática) y MUM1 (oncogen 1 de mieloma múltiple), por lo que se diagnosticó linfoma plasmablástico (Figura 4). La hibridación *in situ* para ARN mensajero de virus de Epstein-Barr (EBER ISH por sus siglas en inglés) fue positiva. Para completar la estadificación se realizaron punción y biopsia de médula ósea (normales) y punción lumbar con presencia de células neoplásicas (estadio IV). Comenzó quimioterapia de inducción con vincristina, dexametasona, etopósido y citarabina, asociada a tratamiento intratecal con dexametasona, metotrexato y citarabina.

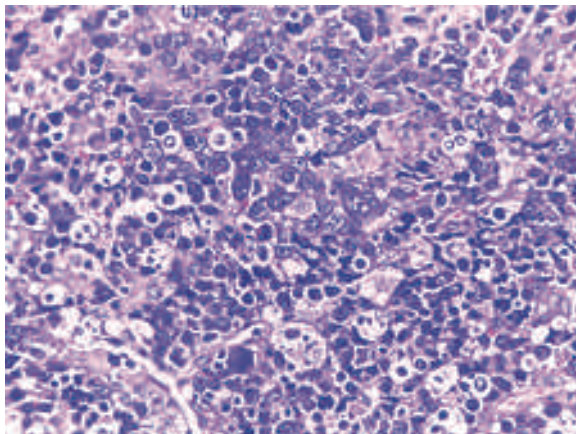
A pesar de haber presentado una marcada disminución del tamaño de la lesión con el tratamiento citostático, la paciente falleció por shock séptico por *Acinetobacter* a las 2 semanas de haberse realizado el diagnóstico.

Se ha obtenido autorización del Comité de Ética del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" para la publicación de este caso clínico.

DISCUSIÓN

El linfoma no Hodgkin representa el 65% de las enfermedades malignas en niños con VIH. El PBL es un subtipo raro de linfoma no Hodgkin, originalmente descrito como una variante de linfoma de células grandes B, con fuerte asociación a infección latente por el EBV. Si

FIGURA 3. Biopsia maxilar; coloración con hematoxilina y eosina (400x). Se observa una proliferación de células medianas con rasgos plasmocitoides y marcada apoptosis



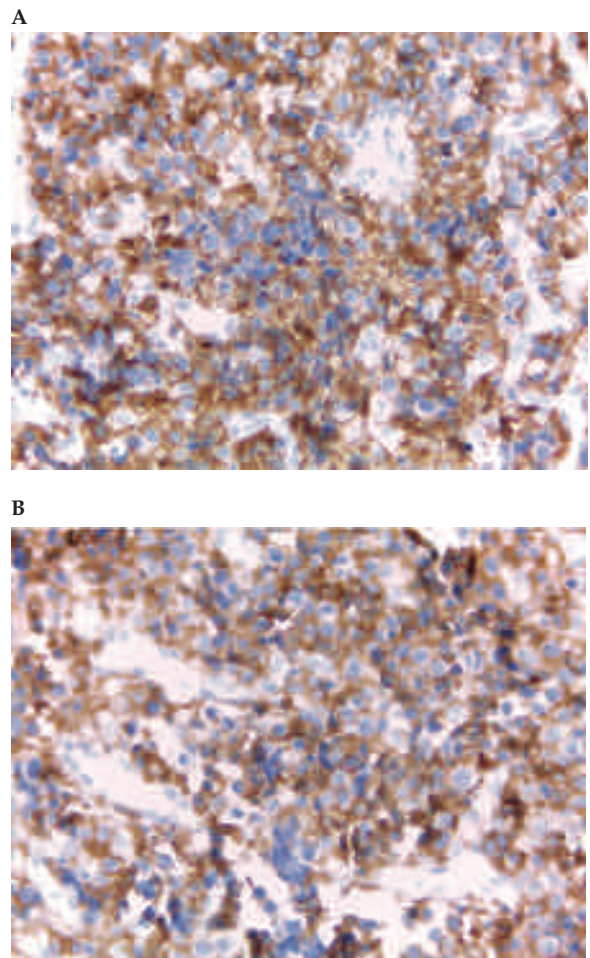
bien es más frecuente en adultos varones, el rango etario en que se presenta es amplio.^{1,2}

En general, las localizaciones más comunes del PBL son las extraganglionares. En pacientes con VIH, la cavidad oral/nasal es el sitio principal de compromiso. En receptores de trasplante de órgano sólido, la piel es una localización frecuente.⁴ Otros sitios de compromiso primario extraorales frecuentes son el tracto gastrointestinal y los ganglios linfáticos. La localización ganglionar se observa con mayor frecuencia en pacientes VIH negativos.^{1,3}

Aunque su curso clínico es muy agresivo y la supervivencia es, en general, menor a un año, se han reportado pacientes con seguimiento a largo plazo libres de enfermedad.⁴

El PBL representa un desafío diagnóstico, ya que otras entidades pueden presentarse con

FIGURA 4. Microfotografía de la lesión, con técnica de inmunohistoquímica positiva: A) para CD138 (40x); B) para MUM1 (400x)



histología y fenotipo similar, lo que implica la presencia de células blásticas grandes con escasa o ausente expresión de marcadores de linfocitos B (CD20) y con positividad para antígenos relacionados con plasmocitos (CD138 y MUM1).⁵

Dentro del grupo de los linfomas de células grandes B con diferenciación plasmoblástica, se describen dos subtipos principales: el *PBL con diferenciación plasmocítica* y el *PBL de tipo mucosa oral*. Ambos difieren en características clínicas, epidemiológicas, morfológicas e inmunofenotípicas, aunque con cierta superposición.

El *PBL con diferenciación plasmocítica* se puede presentar como una enfermedad ganglionar o extraganglionar. Se observa principalmente en pacientes inmunosuprimidos por causas distintas al VIH.

Al igual que el PBL de tipo mucosa oral, esta variante está relacionada con infección latente por EBV y su pronóstico es ominoso. Histológicamente, está compuesto por una población heterogénea de plasmoblastos e inmunoblastos, como también por células pequeñas con diferenciación plasmocítica, con una expresión variable de restricción de cadenas livianas de inmunoglobulinas.

El *PBL de tipo mucosa oral* tiene predilección por la cavidad oral, el área nasal o paranasal y se asocia fuertemente a VIH/SIDA. Puede presentarse también en pacientes con inmunosupresión secundaria a corticoterapia prolongada o trasplante de órganos sólidos y en la población anciana. Una pequeña proporción de pacientes presenta PBL secundario a la progresión de otra enfermedad hematológica, principalmente, leucemia linfática crónica y linfoma folicular. La EBER ISH es positiva en el 75% de los casos de PBL relacionados con VIH/SIDA.^{1,3,4} Desde el punto de vista histológico, se observa una población relativamente homogénea de células linfoides grandes con características inmunoblásticas, figuras mitóticas frecuentes y un índice alto de Ki-67. A pesar de una respuesta inicial favorable, su curso clínico está caracterizado por un índice alto de recaídas y muerte.⁵

Entre los diagnósticos diferenciales del PBL, se incluyen distintos tumores sólidos (carcinoma, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma) y procesos linfoproliferativos con diferenciación plasmoblástica: mieloma plasmoblástico, linfoma difuso de células B grandes con diferenciación plasmocitoide, linfoma anaplásico

kinasa positivo (ALK+), linfoma primario de cavidades positivo para virus herpes 8 (*human herpesvirus-8*; HHV-8, por sus siglas en inglés) y el linfoma HHV-8+ asociado a la enfermedad de Castleman multicéntrica. La presencia de infección latente por el EBV, la ausencia de infección por HHV-8, la asociación a VIH, la presentación extraganglionar, la ausencia de gammapatía monoclonal, la negatividad para CD20 y otros marcadores de células B, así como un inmunofenotipo característico de célula plasmática, son las claves para diferenciar el PBL de otras enfermedades oncohematológicas.³

El PBL es extremadamente infrecuente en niños. De los pacientes publicados a la fecha, 6 corresponden a reportes de casos.⁶⁻¹¹ Se describen, además, tres series de casos que incluyen pacientes pediátricos y adultos,^{4,5,12} y dos series de casos de PBL en pediatría.^{13,14} Aunque el pronóstico es, por lo general, desfavorable, del total de los 25 pacientes publicados, 8 se encontraban vivos al momento del último seguimiento.^{4,8,11-14}

El reconocimiento de la enfermedad ha ido aumentando en los últimos años. Esto probablemente se deba a una mayor sospecha de la entidad y a la búsqueda retrospectiva de pacientes con cuadros compatibles en bases de datos de anatomía patológica.

En pediatría no existe un tratamiento estandarizado debido a la escasez de datos. En adultos, se ha utilizado por varios años como primera línea terapéutica ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (CHOP). Actualmente el CHOP se considera inadecuado y se proponen, tanto para pacientes VIH positivos como negativos, esquemas terapéuticos más agresivos, como etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina (EPOCH), aunque no existe evidencia de que ellos puedan ofrecer mejor supervivencia. En pacientes con VIH/SIDA, se aconseja el uso de profilaxis intratecal.^{3,15} En la paciente que presentamos, se optó por un esquema citostático para linfoma no Hodgkin de alto grado similar al CHOP con el agregado de citarabina y tratamiento intratecal.

Se ha propuesto además el uso de nuevos agentes antimieloma, como bortezomib, así como el trasplante autólogo de médula ósea en la primera remisión de pacientes con enfermedad quimiosensible.³

A pesar de la potencialidad de interacciones con el tratamiento citostático, se sugiere

comenzar o continuar con el HAART.¹⁵ No se conoce, sin embargo, en qué medida el tratamiento antirretroviral puede ofrecer un pronóstico más favorable.

CONCLUSIONES

Aunque el PBL es una enfermedad excepcional en pediatría, se lo debe sospechar frente a la aparición de un tumor de rápido crecimiento en la zona oral-nasal en un paciente con VIH/SIDA.

La falta de datos prospectivos dificulta el establecimiento de un tratamiento estandarizado.

Como ocurre en el adulto, sus características morfológicas e inmunofenotípicas, su curso clínico agresivo y su pronóstico desfavorable hacen de su diagnóstico y tratamiento un desafío continuo. ■

REFERENCIAS

- Stein H, Harris NL, Campo E. Plasmablastic lymphoma. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al, eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: IARC; 2008. Págs.256-7.
- Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89(4):1413-20.
- Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 2015;125(15):2323-30.
- Morscio J, Dierickx D, Nijs J, Verhoef G, et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38(7):875-86.
- Colomo L, Loong F, Rives S, Pittaluga S, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol* 2004;28(6):736-47.
- Radhakrishnan R, Suhas S, Kumar RV, Krishnanand G, et al. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity in an HIV-positive child. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(6):725-31.
- Apichai S, Rogalska A, Tzvetanov I, Asma Z, et al. Multifocal cutaneous and systemic plasmablastic lymphoma in an infant with combined living donor small bowel and liver transplant. *Pediatr Transplant* 2009;13(5):628-31.
- Chabay P, De Matteo E, Lorenzetti M, Gutierrez M, et al. Vulvar plasmablastic lymphoma in a HIV-positive child: a novel extraoral localisation. *J Clin Pathol* 2009;62(7):644-6.
- Hernández C, Cetner AS, Wiley EL. Cutaneous presentation of plasmablastic post-transplant lymphoproliferative disorder in a 14-month-old. *Pediatr Dermatol* 2009;26(6):713-6.
- Gogia A, Bakhshi S. Plasmablastic lymphoma of oral cavity in a HIV-negative child. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(2):390-1.
- Sharma A, Tilak TV, Lodha R, Sharma MC, et al. Long-term survivor of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2013;34(2):96-8.
- Kim JE, Kim YA, Kim WY, Kim CW, et al. Human immunodeficiency virus-negative plasmablastic lymphoma in Korea. *Leuk Lymphoma* 2009;50(4):582-7.
- Pather S, MacKinnon D, Padayachee RS. Plasmablastic lymphoma in pediatric patients: clinicopathologic study of three cases. *Ann Diagn Pathol* 2013;17(1):80-4.
- Vaubell JI, Sing Y, Ramburan A, Sewram V, et al. Pediatric plasmablastic lymphoma: a clinicopathologic study. *Int J Surg Pathol* 2014;22(7):607-16.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphoma Versión 4.2014. Fort Washington, PA: NCCN; 2014. [Acceso: 17 de febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.nccn.org/about/nhl.pdf>.

Neuroblastoma y citometría de flujo multiparamétrica, una nueva y posible herramienta diagnóstica. Caso clínico

Multi-parametric Flow Cytometry for Neuroblastoma, a new and possible diagnostic tool. Case report

Bioq. Belén Manrique^a, Dra. Jessica López Martí^c, Dr. Walter Cacciavillano^b y Dr. Jorge Rossi^a

RESUMEN

El neuroblastoma es el tumor sólido pediátrico extracranial más frecuente, que representa un 5,6% según el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. Se requieren, para su diagnóstico, varios métodos complementarios (radiológicos, biológicos y bioquímicos), entre los que la citometría de flujo multiparamétrica (CFM) surge con un potencial rol, aún no explorado. La CFM es una metodología que permite obtener información sobre el tamaño, la complejidad y la expresión antigénica de la célula mediante el uso de un láser y anticuerpos monoclonales fluorescentes. Existe un creciente número de trabajos en la literatura que dan cuenta de la relevancia de la aplicación de la CFM en el diagnóstico y seguimiento de tumores sólidos. El objetivo de esta presentación es destacar el rol fundamental que tuvo la CFM en el caso de una paciente con neuroblastoma, en la cual un diagnóstico precoz permitió administrar rápidamente un adecuado tratamiento inicial. **Palabras clave:** neuroblastoma, citometría de flujo, tumor no hematopoyético, niños, tumores.

ABSTRACT

Neuroblastoma is the most frequent extracranial solid tumor in childhood, representing 5.6% according to the "Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino". For its diagnosis, several complementary methods (radiological, biological and biochemical) are required, and Multi-parametric Flow Cytometry (MFC) arises as a potential diagnostic method, despite not having been so far extensively explored. MFC is a method that allows to obtain several information about size, internal complexity and antigenic expression by the use of a laser and fluorescent monoclonal antibodies. There is an increasing number of reports in the literature which reveal the importance of using MFC for diagnosis and monitoring of solid tumors. The aim in this presentation is to highlight the fundamental role that MFC had in the case of a patient affected by neuroblastoma, in whom an early diagnosis using this methodology allowed prompt administration of adequate treatment.

Key words: neuroblastoma, flow cytometry, non-Hematopoietic neoplasms, children, neoplasms.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e100>

a. Inmunología y Reumatología.

b. Hemato-Oncología.

c. Anatomía Patológica.

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

Correspondencia:

Bioq. Belén Manrique: belen.manrique@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 25-7-2015

Aceptado: 5-10-2015

INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma es el tumor sólido extracranial más frecuente en pediatría, que representa un 5,6% de todos los casos de tumores malignos pediátricos en Argentina según datos del Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), resultados 2000-2008.

Este tumor se origina a partir de células de la cresta neural y se localiza, más frecuentemente, a nivel abdominal y en las glándulas adrenales, pero también puede presentarse en el cuello, el tórax y la pelvis. La presentación clínica más habitual es la presencia de masa tumoral. El pronóstico es variable y depende de varios factores, tales como la edad de presentación, el subtipo histológico, la presencia o ausencia de factores biológicos (amplificación de oncogén n-myc, alteraciones cromosómicas: deleción del 1p, 11q, entre otras). Los neuroblastomas diseminados diagnosticados después del año de edad son siempre muy agresivos, con pronóstico de sobrevida desfavorable.

El neuroblastoma requiere, para su diagnóstico, varios métodos complementarios (radiológicos, biológicos y bioquímicos). La citometría de flujo multiparamétrica (CFM) se ha usado, sobre todo, para el diagnóstico y el seguimiento de neoplasias hematopoyéticas y, en tumores no hematopoyéticos (tumores sólidos), se ha limitado, principalmente, a la determinación de índice de ácido desoxirribonucleico (ADN) con fines pronósticos, sin explorar con claridad aún su potencial aplicación con fines diagnósticos. Esta metodología permite, mediante el uso de un láser y anticuerpos monoclonales fluorescentes, detectar características celulares, como tamaño, complejidad y expresión antigénica. Debido a la disponibilidad de nuevos marcadores celulares y a la capacidad de esta metodología de identificar células tumorales en forma rápida, aun en muestras de escasa celularidad con alta sensibilidad, la CFM surge como una potencial herramienta diagnóstica también en el área de tumores no hematopoyéticos.¹

Una publicación reciente evaluó por CFM un panel de marcadores para *screening* diagnóstico

y posterior clasificación de diferentes tipos de tumores sólidos pediátricos, con el objetivo de establecer un diagnóstico diferencial entre muestras infiltradas por células tumorales y muestras reactivas, neoplasias hematológicas versus no hematológicas y subclasificación de los tumores sólidos.²

La CFM presenta la ventaja de proveer resultados inmediatos, con la posterior correlación con el estudio anatomopatológico, relevante en casos en que el estado clínico de los pacientes requiera la administración de un tratamiento de forma inmediata.

En el presente artículo, presentamos un caso clínico en el que tuvo relevancia diagnóstica el resultado obtenido por CFM.

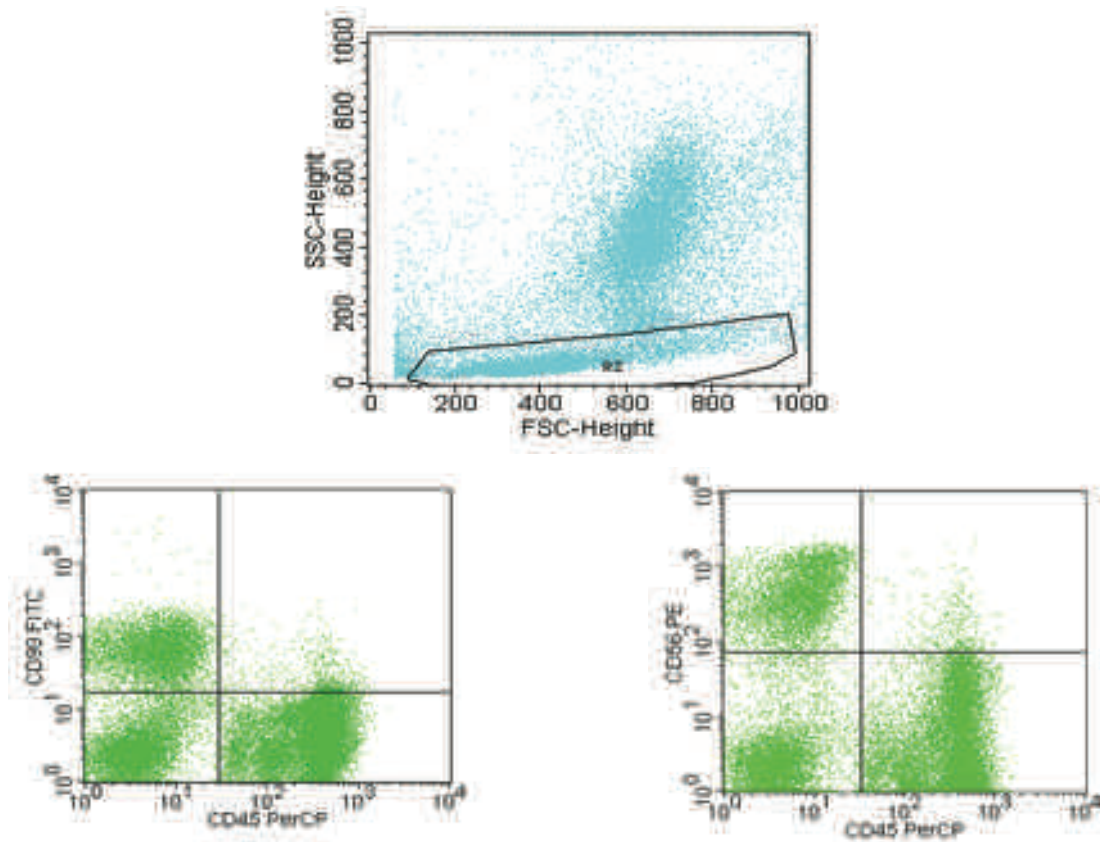
PRESENTACIÓN CLÍNICA

Paciente de 9 meses de edad, que ingresó el 29/09/13 a nuestro hospital derivada desde otra

institución por un tumor cervical de tres semanas de evolución con rápido crecimiento en los días previos a la consulta. El diagnóstico presuntivo inicial fue de leucemia aguda sobre la base del informe de punción-aspiración de médula ósea (PAMO), que notificaba una población del 62% de blastos de aspecto mieloide en el centro que derivó a la paciente. Al momento del ingreso, se constató gran dificultad respiratoria secundaria a la compresión mecánica del tumor, por lo que se realizó una intubación endotraqueal. Se solicitó una nueva PAMO para corroborar los resultados antes de comenzar un tratamiento.

Se analizó la muestra de médula ósea por CFM, y se realizó la marcación con un panel de anticuerpos, que permitió descartar la presencia de una leucemia aguda y detectar una población de alrededor del 47% de células, que presentó el siguiente perfil de expresión antigénico: CD45-, CD56+ y CD90+ (coexpresión), el cual orientó a

FIGURA 1. Marcación de médula ósea por citometría de flujo multiparamétrica



Muestra de médula ósea del 29/9/13 analizada por citometría de flujo multiparamétrica. Se observa una población que cae en la región linfomonocítica según el tamaño y la complejidad (R2). Analizando particularmente la población R2 en el gráfico de CD56 (PE) vs. CD45 (PerCp), se observa que la población seleccionada no expresa CD45 y sí expresa CD56. Analizando la población R2 en el gráfico de CD90 (FITC) vs. CD45 (PerCp), se observa que la población seleccionada expresa CD90. La población tiene, entonces, el siguiente fenotipo de expresión: CD45-/CD56+/CD90+ y representa un 47% de la población total de la médula ósea.

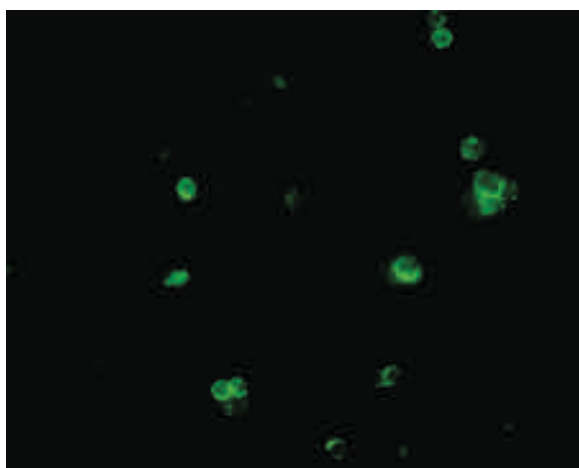
células tumorales de origen no hematopoyético (Figura 1). Teniendo en cuenta estos resultados, se evaluó la expresión de GD2 por microscopía óptica, utilizando una técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI), que arrojó un resultado intensamente positivo (Figura 2). Estos informes alertaron rápido a los oncólogos y permitieron descartar el diagnóstico de leucemia aguda y orientarlo al de neuroblastoma.

Debido a la gravedad del cuadro, y con la alta sospecha de neuroblastoma, se decidió comenzar quimioterapia con 6,6 mg/kg/día de carboplatino y 5 mg/kg/día de etopósido por tres días, como tratamiento inicial.

Posteriormente, se efectuó la estadificación de la paciente con estudios complementarios: tomografía axial computada y centellograma con metaiodobencilguanidina.

El día 16/10/13, se realizó la biopsia de la tumoración, cuyo informe de Anatomía Patológica fue de neuroblastoma pobremente diferenciado, con índice de mitosis cariorrexis mayor del 4%, lo que se tradujo en una histología desfavorable. Se evidenció, por hibridación fluorescente *in situ* (*fluorescent in situ hybridization*; FISH, por sus siglas en inglés) de interfase, amplificación del oncogén n-myc y deleción 1p36.

FIGURA 2. Marcación de GD2 por inmunofluorescencia indirecta



GD2 por inmunofluorescencia indirecta de microscopía óptica realizado en médula ósea. Se observan células sueltas y en rosetas, características del neuroblastoma, con una positividad intensa y continua a lo largo de toda la membrana plasmática celular. Se realizó mediante una marcación indirecta, utilizando como anticuerpo primario un antigangliósido (3F8) y, como anticuerpo secundario, un anti-ratón marcado con isotiocianato de fluoresceína.

Se clasificó a la paciente como de alto riesgo por lo siguiente: menor de 18 meses, estadio M según el International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS),³ histología desfavorable, amplificación del oncogén n-myc y 1p36 deleciónado.

Luego del ciclo inicial, la paciente continuó el tratamiento con quimioterapia combinada intensiva. Fue refractaria a él y falleció como consecuencia de la progresión de la enfermedad a los 6 meses del diagnóstico.

DISCUSIÓN

El neuroblastoma es el tumor sólido extracranial más frecuente en pediatría. Esta neoplasia se origina a partir de células de la cresta neural. Se localiza, más frecuentemente, a nivel abdominal (glándulas adrenales), pero puede tener otras localizaciones, como el cuello, el tórax y la pelvis. El pronóstico es variable y depende de varios factores, como la edad de presentación, el subtipo histológico y la presencia o ausencia de factores biológicos (amplificación de oncogén n-myc, deleción 1p36 y 11q, entre otras).

La evolución clínica del neuroblastoma también es variable: puede presentar regresiones espontáneas, diferenciación a componente maduro, responder, progresar o ser refractario a los tratamientos convencionales.

El neuroblastoma es clasificado en bajo, intermedio y alto grado según la edad de presentación, la localización, los hallazgos radiológicos, los factores biológicos y la patología.³ Los pacientes caracterizados como de riesgo bajo e intermedio tienen muy buen pronóstico al ser tratados con quimioterapia, cirugía, radioterapia. En los pacientes de alto riesgo, que son aquellos mayores de 18 meses que presentan enfermedad metastásica o con amplificación del oncogén n-myc, el enfoque de tratamiento es multimodal: quimioterapia en dosis convencionales o altas, cirugía, radioterapia, mantenimiento con ácido retinoico y/o inmunoterapia. A pesar de la intensificación de los tratamientos, el pronóstico sigue siendo malo, con sobrevividas menores del 40%.⁴ Los niños con este tipo de presentación constituyen el mayor grupo dentro de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma. Mientras que la mitad de los casos se presentan con enfermedad localizada y tienen altas chances curativas, el restante 50% de los pacientes se presentan con enfermedad diseminada y tienen un pronóstico de sobrevivida desfavorable (excepto para los pacientes menores de 18 meses).

El diagnóstico precoz en Oncología es muy

importante, ya que determina la decisión terapéutica inicial.

En el último tiempo, el conocimiento de biomarcadores en el cáncer se ha incrementado drásticamente y ha generado nuevas herramientas para mejorar el manejo de los pacientes mediante el aumento de la eficiencia de detección y, por ende, la eficacia del tratamiento.

El uso de la CFM en neoplasias se ha expandido de modo sustancial en los últimos años. Durante mucho tiempo, fue utilizada en la definición de los perfiles antigénicos de leucemias y linfomas para establecer el linaje y estadio madurativo de los blastos, información crucial para su tratamiento. Luego, se incorporó a los protocolos de tratamiento la determinación de la enfermedad mínima residual (EMR) y se establecieron grupos de riesgo más precisos para los pacientes, lo que, finalmente, redundó en una mejor supervivencia.⁵

En la actualidad, hay evidencia de la utilidad de la CFM en neuroblastomas tanto para el diagnóstico y la evaluación de la enfermedad diseminada en médula ósea como para el seguimiento de la enfermedad y la respuesta al tratamiento mediante la búsqueda de EMR en médula ósea, a través de la combinación de marcadores adecuados.^{6,7}

Se sabe que el perfil de expresión antigénica del neuroblastoma es CD45-/CD56+/CD81+/CD9+/CD90+/GD2+.²

En el presente caso, la detección del tumor sólido por CFM comenzó por la visualización de una población CD45 negativa, debido a que este antígeno se expresa en células de origen hematopoyético y no en tumores no hematopoyéticos.

De los marcadores evaluados hasta ahora en los tumores sólidos, el CD56 es el más investigado. A pesar de que la mayoría de estos tumores lo expresan, la intensidad con que lo hacen es diferente entre ellos. Los neuroblastomas y los tumores neuroectodérmicos primitivos (*primitive neuroectodermal tumor*; PNET, por sus siglas en inglés) expresan los niveles más altos de CD56.

El GD2 es un disialogangliósido que se expresa en células de origen neuroectodérmico, por lo tanto, su expresión está asociada al neuroblastoma y al PNET. La expresión de GD2 en el neuroblastoma es característicamente intensa.

El CD90 es un antígeno marcador de *stem cell like* y de células en proliferación y también está asociada su expresión al neuroblastoma.

CONCLUSIÓN

En resumen, en el campo de los tumores sólidos, la CFM podrá constituir una metodología que posibilitará obtener resultados que orienten rápidamente un diagnóstico e iniciar un tratamiento adecuado en forma precoz. La evaluación de la presencia de infiltración tumoral en médula ósea al momento del diagnóstico ayudará a definir la estadificación inicial y, durante el tratamiento, podrá definir, junto con otros métodos, la respuesta a este, a través de la evaluación de la enfermedad mínima residual o la detección de recaída de la enfermedad de base. Nuevos estudios en una cohorte prospectiva de pacientes con tumores sólidos pediátricos son necesarios para establecer definitivamente el aporte de esta metodología e incluirla como una de las herramientas diagnósticas y de seguimiento en tumores sólidos. ■

REFERENCIAS

1. Varma N, Naseem S. Application of flow cytometry in pediatric hematology-oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(1):18-29.
2. Ferreira-Facio CS, Milito C, Botafogo V, Fontana M, et al. Contribution of multiparameter flow cytometry immunophenotyping to the diagnostic screening and classification of pediatric cancer. *PLoS One* 2013;8(3):e55534.
3. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27(2):289-97.
4. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, et al. Long term results for children with high risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1007-13.
5. Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, Dworzak MN, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5168-74.
6. Bozzi F, Gambirasio F, Luksch R, Collini P, et al. Detecting CD56+/NB84+/CD45-immunophenotype in the bone marrow of patients with metastatic neuroblastoma using flow cytometry. *Anticancer Res* 2006;26(5A):3281-87.
7. Köksal Y, Reisli I, Dogu F, Ucar C, et al. Can flow-cytometry be used at diagnosis and follow-up in neuroblastoma with bone marrow involvement? *Turkish Journal of Cancer* 2006;36(1):27-30.

Multi-parametric Flow Cytometry for Neuroblastoma, a new and possible diagnostic tool. Case report

Belén Manrique, Biochemist^a, Jessica López Marti, M.D.^c, Walter Cacciavillano, M.D.^b and Jorge Rossi, M.D.^a

ABSTRACT

Neuroblastoma is the most frequent extracranial solid tumor in childhood, representing 5.6% according to the "Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino". For its diagnosis, several complementary methods (radiological, biological and biochemical) are required, and Multi-parametric Flow Cytometry (MFC) arises as a potential diagnostic method, despite not having been so far extensively explored. MFC is a method that allows to obtain several information about size, internal complexity and antigenic expression by the use of a laser and fluorescent monoclonal antibodies. There are an increasing number of reports in the literature, which reveal the importance of using MFC for diagnosis and monitoring of solid tumors. The aim in this presentation is to highlight the fundamental role that MFC had in the case of a patient affected by neuroblastoma, in which an early diagnosis using this methodology allowed prompt administration of adequate treatment.

Key words: neuroblastoma, flow cytometry, non-Hematopoietic neoplasms, children, and neoplasms.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e100>

INTRODUCTION

Neuroblastoma is the most frequent extra cranial solid tumor in childhood, representing 5.6% of all pediatric malignant tumors in Argentina according to the "Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino" (ROHA: results 2000-2008).

The origin of this tumor is neural cells crest and it is usually located in abdomen and kidney glands. It can also be found in neck, thorax and pelvis. The most common clinical presentation is by the presence of a tumor mass.

The prognostic is variable and depends on several factors, such as age of presentation, histological subtype, and the presence or absence of biological factors (amplification of the MYCN

oncogene, 17 q gaining, deletion 1p36 and deletion 11 q). The disseminated NB diagnosed after the year of age is always highly aggressive, with a poor prognostic.

For its diagnosis, several complementary methods (radiological, biological and biochemical) are required, and multi-parametric flow cytometry arises as a potential diagnostic method, despite not having been so far extensively explored. MFC is a method that allows to obtain several information about size, internal complexity and antigenic expression by the use of a laser and fluorescent monoclonal antibodies. MFC has been used mostly for diagnosis and monitoring of hematologic malignancies, but not in non-hematopoietic tumors (solid tumors). In the latter, its use has been limited mostly to the determination of DNA index with prognosis purposes, but its potential application with diagnostic purposes is yet to be determined. It will possibly allow identification of tumor cells in a quick way, even in samples with scarce cellularity. Furthermore, the availability of new cell markers will expand the role of MFC as a diagnostic tool.¹

In a recent article, different types of pediatric solid tumors were evaluated by MFC with a panel of markers for diagnostic screening and subsequent sub classification. The purpose of the authors was to distinguish between tumors infiltrated samples and reactive samples, hematologic malignancies versus non hematologic neoplasias, and even to establish differential diagnoses between the different solid tumors.²

Outcome for NB patients is variable and is related to several factors such as age, stage of the tumor, histology and cytogenetic/molecular changes, among which are the amplification of the MYCN oncogene, 17 q gaining, deletion 1p36 and deletion 11 q. Disseminated NB diagnosed in patients older than one year of age are always highly aggressive, with unfavorable prognosis.

MFC has the advantage of providing immediate results, with subsequent correlation with the histological/pathology diagnosis, a fact relevant in cases in which the clinical status of patients requires effective treatment onset immediately.

a. Immunology and Rheumatology,

b. Hematology and Oncology

c. Pathology Departments.

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

E-mail Address:

Belén Manrique: belen.manrique@gmail.com

Funding: none.

Conflict of interest: none.

Received: 7-25-2015

Accepted: 10-5-2015

In this article we report a clinical case in which the MFC findings had diagnostic relevance.

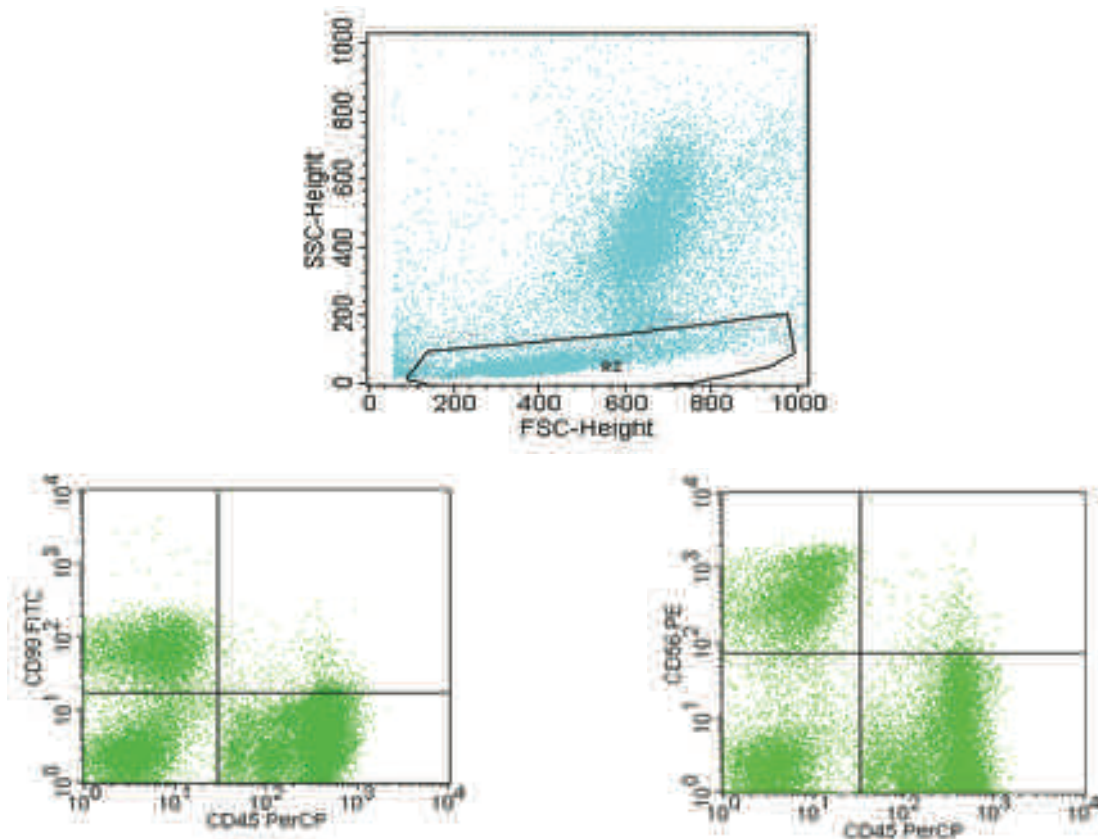
CLINICAL PRESENTATION

A nine months old female patient, transferred from another institution, was admitted at Garrahan Hospital on 09-29-2013. She presented a cervical tumor of three weeks of evolution with rapid growth on the days prior to consultation. The initial presumptive diagnosis was acute leukemia based in the report of a bone marrow aspiration (BMA) morphology evaluation from the institution which transferred the patient which acknowledged 62% of myeloid blast infiltration. On admittance, signs of respiratory difficulty due to the tumor's mechanical compression were verified, therefore endotracheal intubation was set. A new BMA was performed in order to confirm the reported results before starting treatment.

The bone marrow sample was analyzed by MFC, using a panel of antibodies with the purpose of confirming acute leukemia. Surprisingly, an amount of nearly 47% of cells with neither expression of CD45 nor of any of the hematopoietic lineage specific antigens but positivity for CD56 was detected. These results ruled out acute leukemia and oriented the diagnosis to a non-hematopoietic tumor which has this pattern of antigenic expression. Thus, further markers related to solid tumors were evaluated, such as CD90, which resulted positive (*Figure 1*). Disialoganglioside GD2 was also evaluated by optical microscopy using indirect immunofluorescence (IIF) disclosing an also positive result (*Figure 2*). These findings led oncologists to rule out acute leukemia and to consider NB as the most probable diagnosis.

Taking into account these findings and due to the severe clinical condition of the patient,

FIGURE 1. MFC analysis of the bone marrow sample



Bone marrow sample analyzed by MFC, dated 09/29/2013. A population around 47% is observed in the lympho-mononuclear region in size versus complexity graphic (R2). Analyzing the cells gated in R2, in the CD56 (PE) versus CD45 (PerCp) graphic, we observed that they do not express CD45 but they do express CD56. Analyzing R2 population in the CD90/FITC) versus CD45 (PerCp) graphic, we observed that they express CD90. The population selected in R2 have the following phenotype of expression: CD45-/CD56+/CD90+ and represents a 47% of the total population in the BM.

chemotherapy with carboplatin 6.6 mg/kg/day and etoposide 5mg/kg/day during three days was started for initial treatment.

Then, staging of the patient was evaluated considering CT scanning and scintilligraphy with metaiodobenzylguanidine.

On 10/16/2013, a biopsy of the tumor was performed and the pathology evaluation confirmed the NB diagnosis, poorly differentiated, with an index of mitosis karyorrhexis above 4%, thus representing an unfavorable histology. Amplification of oncogene N-myc and deletion 1p36It was disclosed by interface FISH.

The patient was considered as high risk because she was younger than 18 months of age, stage M according to the International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS),³ unfavorable histology, amplification of oncogene N-myc and deletion 1p36.

After the initial cycle, the patient continued the treatment with induction combination chemotherapy being refractory, and dying as result of the disease progression after six months of diagnosis.

DISCUSSION

NB is the extra cranial solid tumor more frequent in childhood. This malignancy is

originated at the cells of the neural crest. It is located more frequently at abdominal level (adrenal glands), but it can have other locations as neck, thorax and pelvis. The prognostic is variable and depends on several factors, such as age of presentation, histological subtype, and the presence or absence of biological factors (amplification of the MYCN oncogene, 17 q gaining, deletion 1p36 and deletion 11 q).

The clinical course of NB is also variable; the tumor can experience spontaneous regressions, differentiation into mature components, responding, progressing or being refractory to the conventional treatments.

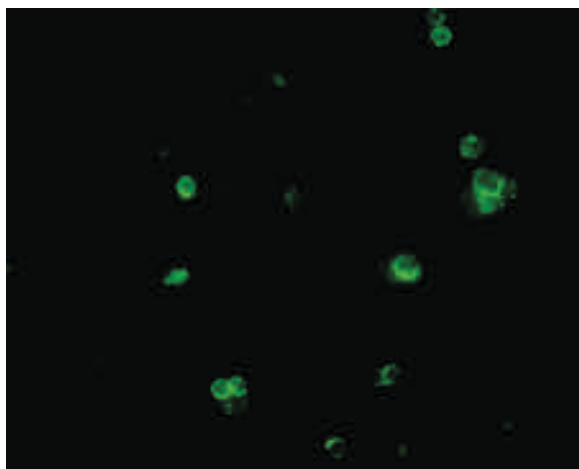
NB is classified in low, intermediate and high risk according to: age of presentation, location, radiological findings, biological factors and pathology³. The patients classified as low and intermediate risk have a very good prognosis when they are treated with chemotherapy, surgery and radiotherapy. In high risk patients (over 18 months old) who experienced a metastatic disease or with amplification of the MYCN oncogene, the treatment approaching is multimodal: chemotherapy in conventional or higher doses, surgery, radiotherapy, maintenance with retinoic acid and/or immunotherapy. Despite treatment intensification, the prognosis continues to be poor, with survivals lesser than 40%⁴. Children with this type of presentation are the main group among patients with NB diagnoses. While half of the cases present with localized disease and have high curative chances, another half experience disseminated disease and have an unfavorable survival prognosis (except for patients younger than 18 months old).

Early diagnosis in oncology is very important because it determines the initial therapeutic decision.

Lately, the knowledge about biomarkers in cancer has increased dramatically, generating new tools for improving patients' handling by increasing efficiency of detection and therefore the efficacy of treatment. These biomarkers include a broad range of biochemical entities such as nucleic acids, proteins, carbohydrates, lipids and metabolites, cytogenetic and cytokinetic parameters, as well as cells detected in body fluids. A keen understanding of the relevance in each biomarker is very important, not only for a reliable diagnosis, but also for collaborating in choosing the best available treatments.

Use of MFC in malignancies has been expanded significantly during recent years. For

FIGURE 2. Indirect staining of GD2 by fluorescence microscopy



IFI of GD2 by optic microscopy on BM mononuclear cells. We observed cells, isolated and in groups, characteristic of NB showing an intense and continued positivity along the plasmatic cell membrane. This technique was realized by an indirect labeling using as primary antibody an antiganglioside (3F8) and as secondary antibody an anti-mouse labeled with FITC.

a long time it has been used for the definition of antigenic profiles in leukemia and lymphoma, establishing thus the lineage and maturation stage of blasts, information critical for treatment decision making. Later, determination of minimal residual disease (MRD) was incorporated to treatment protocols, setting more precise risk group definitions and finally resulting in better survival rates.⁵

Actually there is evidence of the utility of MFC in diagnostic and evaluation of minimal disseminated disease in BM, as for the follow up and evaluation of minimal residual disease, through the optimal marker combination.^{6,7}

It is known that the antigen expression profile of NB is: CD45-/CD81+/CD9+/CD90+/GD2+.²

In this case the detection of solid tumor cells by MFC started by the finding of a CD45negative population, which is *pan*-leukocyte marker, present in cells of hematopoietic origin. Therefore, non-hematopoietic tumor cells do not express this antigen.

Among the markers evaluated in solid tumor definition, CD56 is the most studied. Despite most of these tumors express it, intensity varies between the different tumor types. NB and PNET (Primitive Neuroectodermal Tumors) show the highest levels of CD56.

GD2 is a disialoganglioside expressed in cells of neuroectodermal origin; therefore its reflection is linked to NB and PNET. The expression of GD2 in NB is distinctively intense.

CD 90 is a *stem cell like* marker and also expressed in proliferating cells, and being expressed in NB cells.

CONCLUSION

In summary, in the field of solid tumors, MFC will constitute a methodology that will

enable achieving results promptly, thus leading to a diagnosis and onset of the right treatment in an early stage. Furthermore, the evaluation of tumor infiltrating cells in BMA at diagnosis will help to define the initial staging; and during the treatment it will define together with other methods the response to it, through the evaluation of minimal residual disease or early detection of relapses. Further studies in a prospective cohort of patients with pediatric solid tumors are necessary to definitely establish the contribution of this methodology to these neoplasms in order to include MFC as one of the diagnostic and monitoring tools in solid tumors. ■

REFERENCES

1. Varma N, Naseem S. Application of flow cytometry in pediatric hematology-oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(1):18-29.
2. Ferreira-Facio CS, Milito C, Botafogo V, Fontana M, et al. Contribution of multiparameter flow cytometry immunophenotyping to the diagnostic screening and classification of pediatric cancer. *PLoS One* 2013;8(3):e55534.
3. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27(2):289-97.
4. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, et al. Long term results for children with high risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1007-13.
5. Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, Dworzak MN, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5168-74.
6. Bozzi F, Gambirasio F, Luksch R, Collini P, et al. Detecting CD56+/NB84+/CD45- immunophenotype in the bone marrow of patients with metastatic neuroblastoma using flow cytometry. *Anticancer Res* 2006;26(5A):3281-87.
7. Köksal Y, Reislı I, Dogu F, Ucar C, et al. Can flow-cytometry be used at diagnosis and follow-up in neuroblastoma with bone marrow involvement? *Turkish Journal of Cancer* 2006;36(1):27-30.

Histiocitosis de células de Langerhans con debut neonatal atípico y precoz

Langerhans cell histiocytosis with atypical and early neonatal debut

Lic. Esther García-Rodríguez^a, Dr. José Bernabeu-Wittel^b, Lic. Gemma Calderón-López^a y Dr. Antonio Pavón-Delgado^a

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad sistémica asociada con la proliferación de este tipo de células en distintos tejidos. La prevalencia estimada es de 1-9/100 000. El órgano más frecuentemente afectado es el hueso, seguido por la piel, ganglios linfáticos, sistema hematopoyético, hipófisis, pulmones e hígado. En la mayoría de los casos, la enfermedad debuta en la infancia, con pico entre uno y tres años de edad, y tiene mal pronóstico cuando ocurre antes de los dos años. La afectación del sistema hematopoyético, manifestada en forma de pancitopenia, suele ser agresiva en los lactantes.

Se presenta un caso de histiocitosis de células de Langerhans con debut neonatal y complejo diagnóstico, ya que, los dos primeros meses de vida, el dato predominante era una leucocitosis importante mantenida que obligaba a descartar alguna forma de leucemia, mientras que la alteración hematológica más frecuente en la histiocitosis de células de Langerhans, como se ha comentado, es la pancitopenia, lo que motivó un retraso en el diagnóstico.

Palabras clave: histiocitosis de células de Langerhans, neonato, leucocitosis, inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis is a systemic disease associated with the proliferation of this type of cells in tissues. Its prevalence is estimated at 1-9/100 000. Bone is the most frequently affected organ, followed by the skin, lymph nodes, haematopoietic system, pituitary gland, lungs and liver. In the majority of cases, onset occurs during childhood, with peak between one and three years of age, and poor prognosis before two years of age. The haematological forms (pancytopenia) are usually aggressive in infants. We report a case of Langerhans cell histiocytosis with neonatal onset and complex diagnosis: maintained and significant leukocytosis was the predominant data for the first two months of life, so some type of leukemia was considered. However, the most common blood disorder in Langerhans cell histiocytosis is pancytopenia rather than leukocytosis, so that the diagnosis was delayed.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, newborn, leukocytosis, immunohistochemistry.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e104>

a. Unidad de Neonatología.

b. Unidad de Dermatología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.

Correspondencia:

Lic. Esther García-Rodríguez: esthercis_san77@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-7-2015

Aceptado: 26-10-2015

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) consiste en un proceso reactivo, no neoplásico, de etiopatogenia desconocida y presentación clínica y evolución variables.¹ En 1953, Lichtenstein englobó bajo el término "histiocitosis X" tres procesos, por sus similitudes histológicas: el granuloma eosinófilo del hueso, la enfermedad de Letterer-Siwe y el síndrome de Hand-Schuller-Christian. Tras el descubrimiento por Nezelof et al., en 1973, de que las células lesivas de la histiocitosis X eran células de Langerhans proliferantes, el nombre de esta patología ha sido sustituido, en la actualidad, por el de HCL.²

La mayoría de las veces, la enfermedad está confinada a un solo órgano, como huesos, sistema linfático o piel. Estas formas de "enfermedad localizada" suelen ser de buen pronóstico y remisión espontánea, aunque, a veces, ocurre en brotes. Un bajo porcentaje son "formas multisistémicas" con o sin disfunción orgánica; las primeras son de mal pronóstico a pesar del tratamiento.² Pueden afectar, prácticamente, cualquier órgano; los principales son hueso (70%-80%), piel y mucosas (35%-50%), hígado (25%-50%), ganglios linfáticos (30%), sistema hematopoyético (30%), hipófisis (30%), pulmón (20%) y bazo (20%).

El inicio en los dos primeros años de vida también se considera de mal pronóstico.³ En lactantes, suele iniciarse como un exantema tipo seborreico, con o sin otras manifestaciones. El diagnóstico definitivo consiste en la biopsia con microscopía óptica concordante junto con la demostración en microscopía electrónica de los típicos "gránulos de Birbeck" y/o tinción positiva para CD1a.^{2,4}

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un recién nacido a término, que ingresó a las 24 horas de vida por afectación del estado general y sospecha de sepsis. Sin antecedentes obstétricos de interés (serología gestacional para toxoplasma, rubéola, hepatitis B

y C, VIH y sífilis, negativa; frotis para cribado de estreptococo del grupo B, igualmente negativo). Exploración al momento del ingreso: coloración pálida-subictérica, exantema tipo toxoalérgico intenso, con algunas zonas eritematovioláceas, y lesiones pustulosas o vesiculosas milimétricas que respetaban palmas y plantas (*Figura 1*), llanto irritable, ligera hipotonía.

Pruebas complementarias y evolución durante los 2 meses de internación hospitalaria: leucocitosis máxima de $76640/\text{mm}^3$ (neutrófilos: 46%; linfocitos: 42%; monocitos: 9%; eosinófilos: 1%; basófilos: 2%), plaquetopenia mínima de $70\,000/\text{mm}^3$. Posteriormente, anemia (hemoglobina mínima de 9 g/dl). La leucocitosis en torno a $60\,000/\text{mm}^3$ se mantuvo durante toda la internación. Proteína C reactiva (PCR), normal en todo momento. Hemocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo y urocultivo, negativos. Serología frente a virus, negativa (parvovirus B19, herpes virus y virus de Epstein Barr). Reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) y cultivo para citomegalovirus, negativos. IgE total y específica frente a proteínas vacunas, negativas. Ecografías cerebral y abdominal, normales. El exantema empeoró, con confluencia de lesiones, y tomó la apariencia de dermatitis seborreica. Apareció un nódulo violáceo de 1 x 1 cm en el dorso del pie. Se solicitó evaluación por parte de los especialistas en Dermatología Pediátrica, que, ante la sospecha de leucemia cutis, realizaron una biopsia de piel, en la que se obtuvo citología y cultivos negativos. Así mismo, el paciente fue evaluado por parte de Hematología Pediátrica, que planteó, en primer lugar, la necesidad de descartar algún tipo de leucemia y, en particular, la leucemia congénita, rara entidad (menos del 1% de las leucemias infantiles), que debuta entre el nacimiento y los primeros 30 días de vida con hepatoesplenomegalia y lesiones purpúricas o infiltrativas en la piel y cuyo diagnóstico se confirmaría o descartaría mediante el estudio citológico de sangre periférica y aspirado de médula ósea, junto con estudios de inmunofenotipaje y biología molecular. Se estableció también la necesidad de llevar a cabo un diagnóstico diferencial con trastornos mieloproliferativos transitorios e infecciones congénitas, estas últimas ya descartadas en una primera aproximación diagnóstica. De este modo, se llevó a cabo el estudio citológico de sangre periférica y de médula ósea, que

no resultaron concluyentes (citología de sangre periférica: leucocitos: $44\,340/\text{mm}^3$; hemoglobina: 11,4 g/dl; plaquetas: $123\,000/\text{mm}^3$; mielocitos: 2%; metamielocitos: 4%; cayados: 9%; segmentados: 29%; linfocitos: 42%; monocitos: 11%; eosinófilos: 1%; basófilos: 2%; citología/estudio de médula ósea: muestra diluida con sangre periférica, por tanto, no valorable); la citometría de médula ósea y sangre periférica fueron normales. En la hibridación fluorescente *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*; FISH, por sus siglas en inglés) de médula ósea, no se detectaron alteraciones numéricas del cromosoma 7 ni delección 7q31 (lo que hubiera orientado hacia algún tipo de trastorno mieloproliferativo). El estudio de reordenamientos génicos resultó igualmente negativo (BCR-ABL p210[t(9;22)], BCR-ABL p190[t(9;22)], MLL-AF4[t(4;11)]).

Evolución durante el primer año de vida: seguimiento en consultas de Dermatología y Hematología Pediátricas con un primer diagnóstico de sospecha de leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), dada la leucocitosis persistente durante los 2 primeros meses de vida. Este infrecuente tipo de leucemia, que afecta a niños menores de 2 años, se caracteriza por un período, que puede oscilar entre unos meses y pocos años, en el que el paciente se mantiene asintomático u oligosintomático. Sin embargo, en nuestro caso, durante este período de seguimiento, se produjo una normalización hematológica espontánea de las tres series. Persistieron lesiones cutáneas con períodos de exacerbación y remisión (*Figura 2*). Aparecieron lesiones papulosas pardas escasas en el tronco, con signo de Darier positivo, acompañadas de hepatoesplenomegalia discreta. Se repitió la biopsia de piel con inmunohistoquímica, que aportó el diagnóstico definitivo de población mixta linfocitocitaria (CD45, CD3, CD20, CD43, CD68) con gran expresión de pS100 y CD1a: histiocitosis de células de Langerhans. A partir de este momento, se realizó un estudio de extensión con tomografía axial computada (TAC) toracoabdominal y mapa óseo, que resultaron normales, lo que, en principio, descartó la afectación por parte de la enfermedad tanto ósea como de otras localizaciones menos frecuentes, como hígado, bazo, tracto gastrointestinal, pulmones o ganglios linfáticos. Actualmente, a los 26 meses de edad, el paciente se encuentra sin tratamiento, en seguimiento y observación de evolución. Ocasionalmente, presenta brotes

con escasas lesiones cutáneas pruriginosas, que, a veces, requieren solo tratamiento sintomático con antihistamínicos.

COMENTARIOS

Se presenta un caso de HCL con debut al nacer y complejo diagnóstico, ya que, durante los dos primeros meses de vida, el dato predominante era una leucocitosis mantenida y significativa que obligaba a descartar alguna forma de leucemia, mientras que se conoce que la alteración hematológica más frecuente en la HCL es la pancitopenia. En 1978, se describió un caso similar de histiocitosis con reacción leucemoide.⁵ Se trataba de un lactante de 8 meses con diagnóstico final de enfermedad de Letterer-Siwe y desenlace fatal, a pesar del tratamiento quimioterápico, que presentó un recuento leucocitario de hasta $90,0 \times 10^9/L$. Un par de casos más similares han sido descritos.^{6,7} Freud acuñó, en 1951, el término "reticuloendoteliosis leucémica" para referirse a esta peculiar situación, y se consideró la posibilidad de que se tratara de la proliferación simultánea de dos poblaciones celulares. También se ha descrito algún caso en el que parecían, incluso, coincidir ambas patologías: HCL y LMMJ.⁸ El paciente, de 1 año de edad, presentaba hallazgos clínicos y hematológicos compatibles con LMMJ, junto con lesiones cutáneas múltiples, de unos 0,3 cm, consistentes en placas eritematosas, cuya inmunohistoquímica fue positiva para S-100, CD68 y CD1a, pero, mediante microscopía electrónica, no se hallaron gránulos de Birbeck.

Este tipo de celularidad con características intermedias se ha venido a denominar "HCL incompleta", aunque otros autores consideran que se trata de una patología ajena a la HCL y la denominan simplemente "HCL-like", como en el caso mencionado, al considerarla un evento más dentro de la LMMJ.

Otra peculiaridad de nuestro caso es el tipo de lesiones cutáneas al nacer, compatibles en su aspecto con un exantema toxoalérgico típico, aunque, al cabo de los días, este exantema se tornó más abigarrado y profuso en lugar de mejorar hasta la resolución espontánea, como hubiera sido esperable.

Existen diversos casos publicados de HCL de afección solo cutánea, que debutaron con nódulos gomosos violáceos de manera generalizada, especialmente en el recién nacido y el lactante, con la denominación clínica de "blueberry muffin baby";^{9,10} y que obligaron al diagnóstico diferencial entre distintas patologías, como neoplasias, discrasias sanguíneas, afecciones vasculares o infecciones congénitas tipo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes).

El tratamiento conservador con actitud expectante en las formas de localización exclusivamente cutánea es, hoy en día, el más aceptado, dado el elevado índice de remisión completa espontánea.⁹

Como conclusión, la HCL continúa siendo una entidad controvertida y poco conocida con gran diversidad en cuanto a su espectro clínico. Teniendo en cuenta estas consideraciones, sería posible evitar retrasos en el diagnóstico. ■

FIGURA 1. Aspecto del exantema generalizado en los primeros días de vida



FIGURA 2. Lesión aislada a los 10 meses de vida, cuya biopsia determinó el diagnóstico



REFERENCIAS

1. Yu RC, Chu C, Buluwela L, Chu AC. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 1994;343(8900):767-8.
2. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1(8526):208-9.
3. Maria Postini A, Del Prever AB, Pagano M, Rivetti E, et al. Langerhans cell histiocytosis: 40 years' experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34(5):353-8.
4. Valladeau J, Dezutter-Dambuyant C, Saeland S. Langerin/CD207 sheds light on formation of birbeck granules and their possible function in Langerhans cells. *Immunol Res* 2003;28(2):93-107.
5. Leiwobitz MR, Freiman I, MacDougall LG, Jacobson R, et al. Histiocytosis and leukaemoid response. A case report. *S Afr Med J* 1978;53(11):416-8.
6. Thelander HE. Xanthomatosis. *J Pediatr* 1949;34(4):490-6.
7. Freud P. Evolution of systemic reticuloendotheliosis in childhood. *J Pediatr* 1951;38(6):744-69.
8. Ozono S, Inada H, Nakagawa S, Ueda K, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia characterized by cutaneous lesion containing Langerhans cell histiocytosis-like cells. *Int J Hematol* 2011;93(3):389-93.
9. Popadic S, Brasanac D, Arsov B, Nikolic M. Congenital self-healing histiocytosis presenting as blueberry muffin baby: a case report a literature review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78(3):407.
10. Hussein MR. Skin-limited Langerhans' cell histiocytosis in children. *Cancer Invest* 2009;27(5):504-11.

Ausencia segmentaria del músculo intestinal con membrana ileal en un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer. A propósito de un caso

Segmental absence of intestinal muscle with ileal web in an extremely low birth weight infant. Case report

Dr. Mehmet Buyuktiryaki^a, Dra. Hayriye G. Kanmaz^a, Dra. Nilüfer Okur^a, Dr. Ufuk Ates^b,
Dr. Ali L. Siroan^c y Dra. Nurdan Uras^a

RESUMEN

Las perforaciones intestinales espontáneas son perforaciones localizadas sin las características clínicas, radiológicas e histopatológicas típicas de la enterocolitis necrosante. La perforación intestinal espontánea es una entidad clínica de reciente definición. El factor de riesgo más conocido es la prematuridad. Se presenta en el 2-3% de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y en el 5% de los neonatos de extremadamente bajo peso. En este artículo presentamos el caso de un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer con perforación intestinal espontánea, ausencia segmentaria del músculo intestinal y membrana ileal como causas subyacentes. Nuestro objetivo es llamar la atención a la ausencia segmentaria del músculo intestinal, una afección rara pero que se informa cada vez más como causa de perforación intestinal espontánea, y a la importancia del examen histopatológico de las muestras obtenidas durante una cirugía.

Palabras clave: perforación intestinal espontánea, recién nacido prematuro, músculo intestinal, membrana ileal.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e108>

INTRODUCCIÓN

La perforación intestinal espontánea (PIE) es una perforación intestinal única que suele afectar el borde antimesentérico del íleon distal y que cursa sin pródromo definido en recién nacidos extremadamente prematuros durante las primeras dos semanas de vida. Su incidencia es del 2-3% en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (MBPN) y del 5% en los neonatos de

extremadamente bajo peso al nacer (EBPN).¹ El factor de riesgo más conocido es la prematuridad.² La presencia de una membrana intestinal es una anomalía congénita poco frecuente y que suele informarse durante la niñez.³ De manera similar, la ausencia segmentaria del músculo intestinal (ASMI) es también una afección rara y aún no se ha elucidado completamente su patogenia. En general, suelen presentarse perforación intestinal o síntomas de obstrucción. La ausencia de músculo en cualquier porción del aparato intestinal produce obstrucción debido a la ausencia de movimientos peristálticos y la dilatación del segmento afectado. En cuanto a la patogenia, no es claro si la perforación se debe principalmente a la malformación o es secundaria a la isquemia y la inflamación. La isquemia y la hipoxia son las principales etiologías posibles, dado que la mayoría de los casos se presentan en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y muy bajo peso al nacer.

En este artículo presentamos el caso de un recién nacido de EBPN con SDR sometido a cirugía por perforación intestinal espontánea debido a ausencia segmentaria del músculo intestinal acompañada por una membrana ileal.

Caso clínico

Un varón nació con 815 g, a las 24^{5/7} semanas de gestación por parto vaginal espontáneo tras el primer embarazo de una madre de 23 años de edad. La madre no había recibido los controles prenatales adecuados; ingresó a la sala de emergencias con contracciones y trabajo de parto prematuro. En la ecografía obstétrica de emergencia se observó polihidramnios; por lo demás, el neonato estaba sano. La madre dio a luz poco tiempo después de ingresar. Se realizó la reanimación neonatal y se intubó al recién nacido en la sala de partos. Su puntaje de Apgar fue 3 al primer minuto y 7 al quinto minuto. Al momento del ingreso a la unidad de cuidados

- División de Neonatología, Hospital Universitario Maternal Zekai Tahir Burak, Ankara, Turquía.
- División de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Maternal Zekai Tahir Burak, Ankara, Turquía.
- División de Patología, Hospital Universitario Maternal Zekai Tahir Burak, Ankara, Turquía.

Correspondencia:

Dr. Mehmet Buyuktiryaki: mbuyuktiryaki@yahoo.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 3-8-2015

Aceptado: 15-10-2015

intensivos neonatales (UCIN), los signos vitales eran frecuencia cardíaca de 145/minuto, presión arterial de 57/39 (45) mmHg y saturación del 94%. Al paciente se le administró surfactante (100 mg/kg de beractant) debido a los hallazgos clínicos y radiológicos de síndrome de dificultad respiratoria. Se le colocaron catéteres en arteria y vena umbilicales. Se le administró una dosis de carga de cafeína (20 mg/kg) por vía intravenosa; la dosis de mantenimiento fue de 5 mg/kg/día. Expulsó el meconio a las 42 horas de vida y presentaba ruidos hidroaéreos audibles; se inició alimentación enteral (15 cc/kg/día) junto con leche materna. A las 70 horas de vida presentó residuos que contenían bilis. En la radiografía abdominal simple se observó dilatación de las asas intestinales, aunque no se observaron aire libre, niveles hidroaéreos ni neumatosis intestinal. Se le retiró la alimentación enteral y se realizó una descompresión orogástrica. Excepto por la intolerancia a la alimentación, el paciente se encontraba bien. A los 5 días de vida, presentó una repentina distensión abdominal significativa, con coloración azulada de la piel del abdomen. En la radiografía abdominal simple de pie se observó aire libre debajo del diafragma. Debido a que no era posible descartar una septicemia intrahospitalaria, se le administró un tratamiento antibiótico empírico.

La condición general del paciente era mala, presentaba hiperglucemia e insuficiencia renal aguda y estaba hemodinámicamente inestable.

Se le realizó un drenaje peritoneal primario (DPP). Al octavo día de vida, el estado clínico había mejorado, pero continuaba con la sonda orogástrica y el drenaje. Cuando el paciente comenzó a defecar, se le retiró el drenaje; defecaba en forma espontánea y estaba hemodinámicamente estable. No obstante, a los 11 días de vida, presentó distensión abdominal y se le detectó aire libre debajo del diafragma mediante radiografía abdominal; por lo tanto, se lo sometió a una cirugía. Se halló un segmento de 20 cm del íleon colapsado, próximo al ciego. También se localizaron dos perforaciones del íleon a 30 y 40 centímetros, próximas al ciego. Se resecó el segmento perforado y se realizó la anastomosis de ambos extremos. En el examen macroscópico, el intestino era normal, excepto por las dos perforaciones antes mencionadas (*Figura 1*). Se realizó una incisión en la unión del íleon normal y del colapsado y se colocó una sonda de alimentación de 8 Fr a través del íleon colapsado; se halló una membrana intestinal a 5 cm en sentido distal. Se resecó un segmento de 6 cm del íleon, junto con la membrana. Después de la resección, se unieron los extremos del íleon remanente mediante anastomosis. En el examen histopatológico de los segmentos ileales resecados se observaron mucosa intestinal normal y submucosa edematosa, con leve infiltración de linfocitos junto con ausencia segmentaria del músculo intestinal (*Figura 2*). La membrana serosa era normal y no presentaba necrosis. El paciente falleció a los 15 días de vida

FIGURA 1. Perforación del íleon

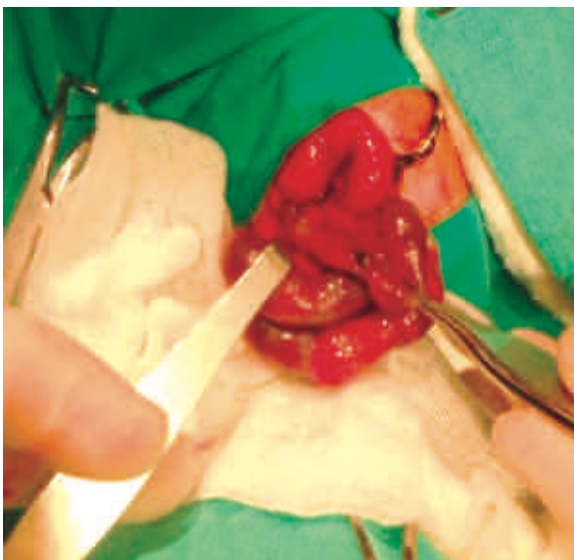
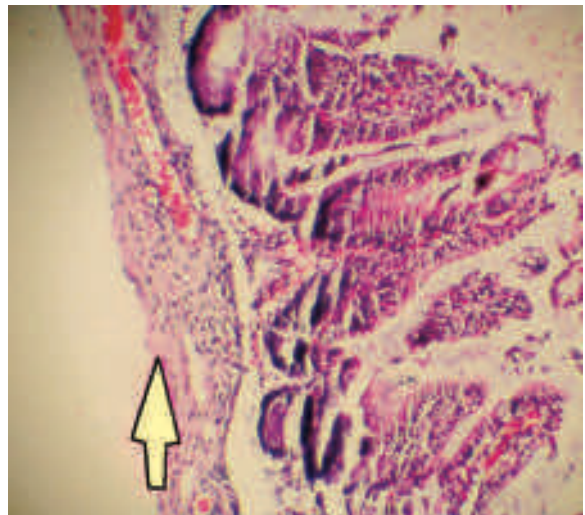


FIGURA 2. Mucosa intacta y submucosa edematosa con infiltración leve de linfocitos junto con ausencia segmentaria de la capa muscular (H&E 20X)



debido a septicemia e insuficiencia multiorgánica. Los padres no otorgaron el consentimiento para una autopsia, por lo que no se realizó.

DISCUSIÓN

Aún se desconoce la etiología de la PIE. Si bien se ha notificado previamente el adelgazamiento o la ausencia de la capa muscular en el lugar de la perforación, de manera similar a nuestro caso, no es claro si estos cambios participan en la patogenia de la PIE. Además, en nuestro paciente se halló una membrana ileal. Ambas patologías podrían estar causadas por compresión vascular *in utero* que produce una menor perfusión intestinal e isquemia del segmento intestinal correspondiente, lo que deriva en que los intestinos sean susceptibles a la perforación.^{4,5}

En la bibliografía se han informado varios casos de PIE con anomalías del músculo intestinal observadas en el examen histopatológico.⁶ Hasta donde sabemos, este es el primer caso en la bibliografía donde se presenta ASMI y membrana ileal como causas subyacentes de la PIE. Muchos autores han destacado que la ausencia de músculo no es una malformación congénita, sino secundaria al daño isquémico; sin embargo, aún no es claro por qué la mucosa, que es más vulnerable a la isquemia que el músculo, permanece intacta.⁷ Se conoce que la capacidad de regeneración de la mucosa y de los músculos es diferente, por lo que la capa mucosa se regenera tras una isquemia, pero la capa muscular no logra regenerarse y se produce una ausencia aislada de músculo. Es posible especular que la membrana en nuestro paciente se formó como resultado de la exagerada respuesta regenerativa a la isquemia.⁶

La ASMI se presenta sin síntomas de obstrucción. El polihidramnios, que se informó en este paciente, podría indicar obstrucción intestinal *in utero*, a pesar de que en la ecografía prenatal no se observaron asas dilatadas ni aumento de la ecogenicidad. La presencia de ruidos hidroaéreos normales y la distribución de gas hacia el recto observadas en la radiografía simple, y la defecación espontánea en los tres primeros días de vida indicaban una obstrucción parcial y fueron la causa de la manifestación atípica. La ausencia segmentaria del músculo intestinal es una afección clínica rara; sin embargo, su presentación clínica y avance son similares a la presentación frecuente de la peritonitis. La laparotomía exploratoria es el tratamiento de referencia en estos escenarios clínicos, y el

diagnóstico depende de la histopatología de las muestras resecaadas.⁸ El drenaje peritoneal primario se usa cada vez más frecuentemente como tratamiento inicial de la PIE en las UCIN dado que puede realizarse junto a la cama del paciente y los resultados son similares a la laparotomía exploratoria.^{9,10} No obstante, no permite obtener muestras intestinales y las causas subyacentes, como la ASMI, podrían no establecerse mediante esta técnica.

La ausencia segmentaria del músculo intestinal representa una entidad diferente, que podría presentarse en diversas formas. Este es el primer informe que describe su asociación con una membrana ileal y podría respaldar la teoría que propone una isquemia intrauterina focal durante el desarrollo del aparato gastrointestinal como etiología. Es necesario considerar la biopsia y la evaluación patológica al momento de la cirugía. ■

REFERENCIAS

1. Meyer CL, Payne NR, Roback SA. Spontaneous, isolated intestinal perforations in neonates with birth weight less than 1,000 g not associated with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1991;26(6):714-7.
2. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg* 2002;195(6):796-803.
3. Best KE, Tennant PW, Addor MC, Bianchi F, et al. Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(5):F353-8.
4. Tatekawa Y, Muraji T, Imai Y, Nishijima E, et al. The mechanism of focal intestinal perforations in neonates with low birth weight. *Pediatr Surg Int* 1999;15(8):549-52.
5. Jain S, Wadhwa N, Munjal S. Segmental absence of intestinal musculature with intestinal atresia and ileal perforation. *Pathology* 2009;41(6):596-8.
6. Oretti C, Bussani R, Janes A, Demarini S. Multiple segmental absence of intestinal musculature presenting as spontaneous isolated perforation in an extremely low-birth-weight infant. *J Pediatr Surg* 2010;45(8):E25-7.
7. Stephens D, Arensman R, Pillai S, Alagiozian-Angelova V. Congenital absence of intestinal smooth muscle: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2009;44(11):2211-5.
8. Eicher C, Seitz G, Bevot A, Moll M, et al. Surgical management of extremely low birth weight infants with neonatal bowel perforation: a single-center experience and a review of the literature. *Neonatology* 2012;101(4):285-92.
9. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006;354(21):2225-34.
10. Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg* 2005;241(6):984-9.

Segmental absence of intestinal muscle with ileal web in an extremely low birth weight infant. Case report

Mehmet Buyuktiryaki, M.D.^a, Hayriye G. Kanmaz, M.D.^a, Nilüfer Okur, M.D.^a, Ufuk Ates, M.D.^b, Ali L. Sirvan, M.D.^c and Nurdan Uras, M.D.^a

ABSTRACT

Spontaneous intestinal perforations are localized perforations without the typical clinical, radiological, and histopathological features of necrotizing enterocolitis. Spontaneous intestinal perforation is a recently defined clinical entity. The best-known risk factor is prematurity. It is seen 2-3% in very low birthweight infants and 5% of extremely low birthweight infants. Herein we report an extremely low birthweight infant with spontaneous intestinal perforation, segmental absence of intestinal muscle and an ileal web as an underlying cause. We aimed to draw attention to the segmental absence of intestinal muscle which is rare but increasingly reported cause of spontaneous intestinal perforation and the importance of histopathologic examination of surgical specimens.

Key words: spontaneous intestinal perforation, preterm infant, intestinal muscle, ileal web.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e108>

INTRODUCTION

A spontaneous intestinal perforation (SIP) is a single intestinal perforation typically involving the antimesenteric border of distal ileum, which usually occurs without a defined prodrome in extremely premature infants in the first 1-2 weeks of life. Its incidence is 2-3% in very low birthweight (VLBW) infants and 5% in extremely low birthweight infants (ELBW).¹ The best known risk factor is prematurity.² An intestinal web is a rare congenital anomaly and typically

reported in childhood.³ Likewise, segmental absence of the intestinal muscle (SAIM) is also a rare condition and its pathogenesis has not been completely elucidated. There are usually intestinal perforation or obstruction symptoms. The lack of muscles in any part of the intestinal system leads to obstruction due to the absence of peristaltic movements and dilatation of the affected segment. It is not clear regarding the pathogenesis, whether perforation is primarily due to the malformation or is secondary to ischemia and inflammation. Ischemia and hypoxia are the most important etiological possibilities as most cases are seen in infants with respiratory distress syndrome (RDS) and very low birthweight.

Herein we present an ELBW infant with RDS who underwent surgery for spontaneous intestinal perforation due to segmental absence of intestinal muscle accompanied by an ileal web.

CASE

A male infant with a birth weight of 815 g and gestational age of 24^{5/7} weeks was delivered through the spontaneous vaginal route following the first pregnancy of a 23-year-old mother. The mother had not adequate prenatal care and was admitted to the emergency department with contractions and preterm labor. Emergency obstetric ultrasound screening revealed polyhydramnios; otherwise the infant was healthy. The mother gave birth soon after her admission. Neonatal resuscitation and intubation was performed in the delivery room. The Apgar score was 3 at the 1st minute and 7 at the 5th minute. At the admission to the neonatal intensive care unit, vital signs were: heart rate 145/minute, blood pressure 57/39 (45) mmHg, saturation 94%. Surfactant (100mg/kg beractant) was administered for clinical and radiologic findings of respiratory distress syndrome. Umbilical vein and artery catheters were inserted. A loading dose of intravenous caffeine (20mg/kg) was administered; the maintenance dose was 5 mg/kg/day. He passed meconium on 42 h of life and bowel sounds were audible; enteral nutrition was initiated (15 cc/kg/day) with breast milk.

a. Division of Neonatology, Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara, Turkey.

b. Division of Pediatric Surgery, Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara, Turkey.

c. Division of Pathology, Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara, Turkey.

E-mail Address:

Dr. Mehmet Buyuktiryaki: mbuyuktiryaki@yahoo.com

Funding: none.

Conflict of interest: none.

Received: 8-3-2015

Accepted: 10-15-2015

Bile-containing residues were observed at 70 h of life. Plain abdominal radiograph revealed dilated bowel loops but no free air, air-fluid level or pneumatosis intestinalis. Withdrawal of enteral feedings and orogastric decompression was performed. The patient was doing well otherwise the feeding intolerance. On the 5th day of life a sudden and significant abdominal distension with bluish color change on the abdominal skin occurred. Free air under the diaphragm was observed on plain abdominal radiograph, erected position. Empirical antibiotic therapy was administered since nosocomial sepsis could not be excluded.

The general condition was poor with hyperglycemia, acute renal failure and hemodynamic instability. A primary peritoneal drainage (PPD) was performed. The clinical condition was better on the postnatal 8th day with no discharge from the orogastric catheter or the drain. The drain was removed as bowel movement was present, spontaneous defecation occurred and the patient was hemodynamically stable. However, on the 11th day abdominal distension developed and free air under the diaphragm was detected on abdominal graph, thus the case underwent to surgery. A 20 cm collapsed ileal segment was found proximal to the cecum. There were also two ileum perforations located at 30 and 40 centimeters proximal to the cecum. Antimesenteric wedge resection of the perforated segment and end-to-end anastomosis

were performed. The bowel was observed to be macroscopically normal except the two fore mentioned perforations (*Figure 1*). The border of the normal and collapsed ileum was excised and an 8 Fr feeding probe was introduced through the collapsed ileum and an intestinal web was found 5 cm distally. A 6 cm ileum segment was resected together with the web. After resection, the remaining two ends of the ileum were anastomosed. The histopathological examination of the resected ileal segments revealed normal intestinal mucosa and edematous submucosa with slightly infiltration of lymphocytes along with segmental absence of intestinal muscle (*Figure 2*). The serosa was normal and there was no necrosis. The patient died on the postnatal 15th day due to sepsis and multi-organ failure. Parents did not give consent thus autopsy could not be performed.

DISCUSSION

The etiology of SIP remains unknown. Although thinning or absence of the muscularis propria at the perforation site has been reported previously as similar to our case, it is unclear whether these changes are involved in the pathogenesis of SIP. Furthermore an ileal web was found in our case. Both pathologies may be caused by a vascular kinking *in utero* that leads to decreased intestinal perfusion and ischemia of the respective segment of bowel and make the intestines susceptible to perforation.^{4,5}

FIGURE 1. Perforation of the ileum

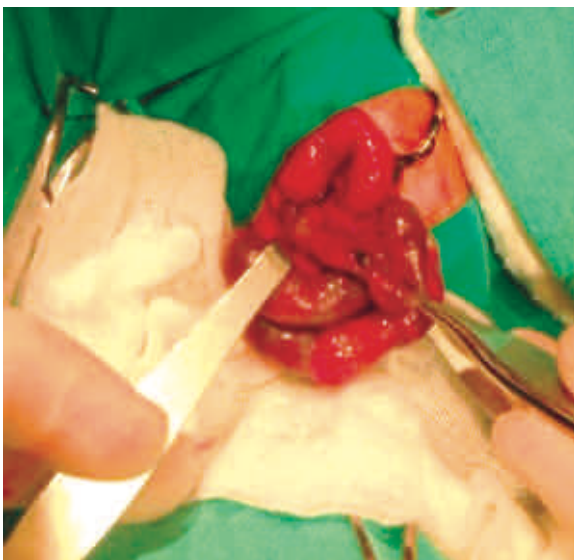
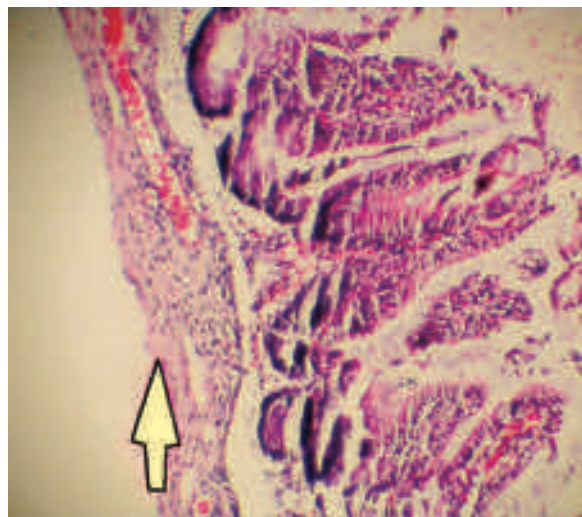


FIGURE 2. Intact mucosa and edematous submucosa with slightly infiltration of lymphocytes along with segmental absence of muscle layer (H&E 20X)



Several SIP cases that have abnormal intestinal muscle in the histopathological examination were reported in the literature.⁶ To our knowledge this is the first case in the literature that has both SAIM and ileal web as an underlying cause of SIP. Many authors emphasized that the lack of muscle was not a congenital malformation but secondary to ischemic damage however it is not clear yet why the mucosa, which is more vulnerable to ischemia than muscle, remains intact.⁷ It is a known fact that the regeneration capacity of mucosa and muscles is different so that the mucosa layer is regenerated following ischemia but the muscular layer cannot be regenerated and there is isolated lack of muscle. We can speculate that the web was formed as a result of exaggerated regeneration response to ischemia.⁶

SAIM presents with obstruction symptoms; polyhydramnios which is reported in this case could suggest in-utero intestinal obstruction despite dilated bowel loops or increased echogenicity were not seen in antenatal ultrasonography. Presence of normal bowel sounds with gas distribution extending to the rectum on plain radiograph and spontaneous defecation in the first 3 days life suggested a partial obstruction and was the cause of atypical presentation. Segmental absence of the intestinal muscle is an uncommon clinical entity; however, its clinical presentation and progression is similar to more common presentations of peritonitis. Exploratory laparotomy is the gold standard in these clinical scenarios, and diagnosis depends on the histopathology of resected specimens.⁸ Primary peritoneal drainage is being increasingly used as initial treatment of SIP in NICU's since it is performed at the bedside and have comparable outcomes with exploratory laparotomy.^{9,10} However, there will be no chance to get specimens from the intestine and rare underlying causes such as SAIM could not be defined in this technique.

Segmental absence of intestinal muscle

represents a distinct entity, which may present in a variety of ways. This is the first report that describes its association with ileal web and may support the theory that proposes as etiology, a focal intrauterine ischemia of the developing gastrointestinal tract. Consideration should be given to biopsy and pathologic evaluation at the time of surgery. ■

REFERENCES

1. Meyer CL, Payne NR, Roback SA. Spontaneous, isolated intestinal perforations in neonates with birth weight less than 1,000 g not associated with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1991;26(6):714-7.
2. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Wening M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg* 2002;195(6):796-803.
3. Best KE, Tennant PW, Addor MC, Bianchi F, et al. Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(5):F353-8.
4. Tatekawa Y, Muraji T, Imai Y, Nishijima E, et al. The mechanism of focal intestinal perforations in neonates with low birth weight. *Pediatr Surg Int* 1999;15(8):549-52.
5. Jain S, Wadhwa N, Munjal S. Segmental absence of intestinal musculature with intestinal atresia and ileal perforation. *Pathology* 2009;41(6):596-8.
6. Oretti C, Bussani R, Janes A, Demarini S. Multiple segmental absence of intestinal musculature presenting as spontaneous isolated perforation in an extremely low-birth-weight infant. *J Pediatr Surg* 2010;45(8):E25-7.
7. Stephens D, Arensman R, Pillai S, Alagiozian-Angelova V. Congenital absence of intestinal smooth muscle: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2009;44(11):2211-5.
8. Eicher C, Seitz G, Bevot A, Moll M, et al. Surgical management of extremely low birth weight infants with neonatal bowel perforation: a single-center experience and a review of the literature. *Neonatology* 2012;101(4):285-92.
9. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006;354(21):2225-34.
10. Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg* 2005;241(6):984-9.

Piel marmórea telangiectásica congénita y sindactilia en un recién nacido prematuro. A propósito de un caso

Congenital cutis marmorata telangiectatica and syndactyly in a preterm. Case report

Dr. Ozkan Ilhan^a, Prof. Dra. Esra A. Ozer^b, Dra. Senem A. Ozdemir^c, Dra. Sinem Akbay^d, Dra. Seyma Memur^a, Dr. Berat Kanar^a, Dra. Melek Akar^a, Dr. Sumer Sutcuoglu^a y Prof. Dr. Mustafa M. Tatli^d

RESUMEN

La piel marmórea telangiectásica congénita (*cutis marmorata telangiectatica congenita*, CMTC) es una anomalía vascular congénita rara, a menudo benigna, localizada o generalizada, de etiología desconocida. Se caracteriza por piel marmórea persistente, telangiectasia y flebectasia. Podrían presentarse manifestaciones extracutáneas asociadas con la CMTC en el 18,8-70% de los casos. El diagnóstico de este trastorno se basa en los hallazgos clínicos. El pronóstico es bueno y suele mejorar dentro de los dos años de vida. En este artículo presentamos el caso de un varón recién nacido con CMTC en la piel de todas las extremidades, el tronco y el rostro, y una anomalía asociada, que incluía sindactilia. Presentamos este caso debido a su rareza. **Palabras clave:** piel marmórea telangiectásica congénita, recién nacido, sindactilia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e111>

INTRODUCCIÓN

La piel marmórea telangiectásica congénita (*cutis marmorata telangiectatica congenita*, CMTC) es una malformación vascular congénita rara y esporádica, caracterizada por cambios persistentes, ya sean localizados o generalizados en la piel, de tipo piel marmórea, y telangiectasia.¹ Este trastorno de etiología desconocida suele presentarse al nacimiento.² La mayoría de las veces, la CMTC se diagnostica sobre la base de las características clínicas. En general, se presentan anomalías asociadas, como asimetría corporal, malformaciones vasculares, úlceras y atrofia cutáneas, glaucoma,

retraso psicomotor o mental, y anomalías en las extremidades.³ El pronóstico suele ser bueno, con anomalías concomitantes de menor importancia. Frecuentemente, las lesiones cutáneas se resuelven dentro de los primeros dos años de vida.²

Presentamos el caso de un paciente con CMTC y manifestaciones de sindactilia y lesiones cutáneas en todas las extremidades, el tronco y el rostro.

Caso clínico

Derivaron a un recién nacido, de sexo masculino, con 30 semanas de gestación, a nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales poco tiempo después del nacimiento debido a síndrome de dificultad respiratoria, que requirió tratamiento con surfactante y asistencia respiratoria. Era el segundo hijo de padres consanguíneos nacido por cesárea debido a una cesárea anterior. Los puntajes de Apgar fueron 4 y 6 al primer y quinto minuto, respectivamente. Nació con 1080 g (percentilo 10),

FIGURA 1. Sindactilia en el segundo, tercer y cuarto dedos del pie



- Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Departamento de Neonatología, Esmirna, Turquía.
- Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Facultad de Medicina, Departamento de Neonatología, Muğla, Turquía.
- Hospital Pediátrico Dr. Behçet Uz, Departamento de Neonatología, Esmirna, Turquía.
- İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Facultad de Medicina, Departamento de Neonatología, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:
Dr. Ozkan Ilhan: ozkanilhan-83@hotmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 6-8-2015
Aceptado: 21-10-2015

una talla de 27 cm (percentilo 3) y un perímetro cefálico de 27 cm (percentilo 10-50). Presentó dificultad respiratoria y sindactilia en ambos pies que afectaba el segundo, tercer y cuarto dedos (*Figura 1*). Durante el examen dermatológico se observó una lesión cutánea fija y reticulada, de color violeta, que afectaba las extremidades superiores e inferiores, el tronco y el rostro (mejilla izquierda, nariz y mentón), aunque el cuero cabelludo, las palmas, las plantas y las membranas mucosas eran normales (*Figura 2*). Estas lesiones eran más marcadas en las extremidades inferiores. La temperatura corporal era normal. Los cambios en la piel no desaparecieron con la aplicación de calor local. El paciente no tenía antecedentes familiares de malformaciones vasculares. No se observaron otras anomalías congénitas ni neurológicas.

El hemograma completo, la gasometría y la radiografía de tórax fueron normales. Con el neonato en la incubadora, se inició la administración

FIGURA 2. Lesión eritematosa reticulada sobre las extremidades superior e inferior izquierdas y rostro (a), extremidades inferiores y pared abdominal (b). Las manifestaciones dermatológicas se distribuyen en forma simétrica y se observa una mayor intensidad de piel marmórea en las extremidades inferiores



de presión positiva continua en las vías respiratorias por vía nasal. Se realizaron diversas ecografías de la cabeza y exámenes oftalmológicos, cuyos resultados fueron normales. La ecografía abdominal y la ecocardiografía aparentemente también fueron normales. Las pruebas funcionales de tiroides estaban dentro de los límites normales. Durante el período de seguimiento de un año no se observó retraso del desarrollo.

Sobre la base de estos hallazgos y del patrón cutáneo, se diagnosticó piel marmórea telangiectásica congénita.

DISCUSIÓN

La CMTC es un trastorno raro, caracterizado por eritema reticulado. Van Lohuizen lo describió por primera vez en 1922, y hasta el momento se han notificado más de 300 casos.^{4,5}

La CMTC puede estar generalizada en todo el cuerpo o localizada en un área o extremidad específica. En la presentación localizada, las lesiones son unilaterales; si las lesiones se encuentran en el área abdominal, siempre se observa una clara demarcación de la línea media. En la forma generalizada, la CMTC habitualmente afecta el tronco, las extremidades, el rostro y el cuero cabelludo, pero las palmas, las plantas o las membranas mucosas suelen ser normales. Las extremidades inferiores son las áreas más frecuentemente comprometidas. Las lesiones cutáneas se presentan, en su mayoría, al nacimiento; sin embargo, también pueden aparecer desde los tres meses hasta los dos años de vida. La distribución en cuanto al sexo es equitativa.^{4,6} En nuestro paciente, consideramos la forma generalizada de CMTC porque afectaba una gran superficie cutánea.

El 18,8-70% de los pacientes con CMTC posiblemente tengan anomalías asociadas. Kienast y Hoeger han informado la presencia de anomalías asociadas en 144 de 215 pacientes con CMTC (66,9%). La asimetría corporal, descrita como hipertrofia unilateral del tronco o las extremidades, fue la anomalía sistémica más frecuente (25,1%). Las anomalías vasculares, por ejemplo, las manchas en vino de Oporto, los angioqueratomas, los hemangiomas y el síndrome de Sturge-Weber, son las segundas anomalías asociadas de mayor importancia (23,2%). Según los informes, las manchas en vino de Oporto son más frecuentes que el resto de las anomalías vasculares.^{3,5} Se hallaron atrofia cutánea y anomalías neurológicas en el 5,6% y el 5,1%, respectivamente. La frecuencia de sindactilia es del 2,8%.³ Las lesiones cutáneas

asociadas con la CMTC podrían incluir venas prominentes, telangiectasias, atrofia cutánea, úlceras e hiperqueratosis. La atrofia y la ulceración cutáneas son las anomalías de la piel más frecuentemente asociadas con la CMTC. Pueden servir para realizar un diagnóstico diferencial entre las afecciones congénitas y las fisiológicas.⁵ Nuestro paciente tenía solamente sindactilia en ambos pies que afectaba el segundo, tercer y cuarto dedos. Si bien el síndrome de Adams-Oliver (SAO) suele estar asociado con CMTC y sindactilia, nuestro paciente no tenía otros signos clínicos de SAO, como aplasia cutánea congénita o malformaciones cardíacas.

A menudo se ha informado macrocefalia asociada con la CMTC. Debido a la elevada frecuencia de macrocefalia en estos pacientes, en 1997 se definió un subtipo diferente, denominado macrocefalia-piel marmórea telangiectásica congénita (M-CMTC). Este síndrome incluye retraso del desarrollo, hipotonía neonatal, hipertrofia segmentaria, sindactilia, asimetría y defectos del tejido conjuntivo. A diferencia de la CMTC, el pronóstico de la M-CMTC es significativamente peor y las lesiones cutáneas son más permanentes.^{4,7} El perímetro cefálico y el desarrollo de nuestro paciente eran normales para su edad, y no tenía hipotonía.

En los pacientes con CMTC (3,7%) se han informado anomalías oculares. El glaucoma es la anomalía ocular concomitante más frecuente; suele detectarse en pacientes con lesiones perioculares vasculares.^{2,3} En nuestro paciente, el examen oftalmológico para detectar glaucoma fue normal.

El diagnóstico de CMTC se basa principalmente en las características clínicas. En general, si el diagnóstico clínico es claro, no es necesario tomar una biopsia cutánea. El examen histopatológico suele revelar hallazgos no específicos, como capilares dilatados en la dermis más profunda, inflamación de las células endoteliales, venas dilatadas o lagos venosos.⁸ Es necesario excluir muchos trastornos antes de diagnosticar CMTC.

El diagnóstico diferencial principal es la piel marmórea fisiológica, que se resuelve mediante la aplicación de calor en el área afectada. La CMTC se parece a la piel marmórea; por lo tanto, en el diagnóstico diferencial, en primer lugar, es necesario considerar la piel marmórea de origen fisiológico, producto de la dilatación fisiológica de los capilares y las vénulas pequeñas debido a las bajas temperaturas en los recién nacidos sanos. Si bien la piel marmórea se resuelve con la aplicación de calor en la piel, la CMTC persiste a pesar del

aumento de la temperatura.⁵ El síndrome de Bockenheimer es una afección rara que se presenta con flebectasia difusa durante la primera infancia y produce ectasias venosas progresivas, a menudo de gran tamaño y dolorosas. El síndrome de Adams-Oliver es una afección congénita poco frecuente caracterizada por aplasia cutánea congénita del cuero cabelludo y defectos en las extremidades, y la piel marmórea telangiectásica podría estar asociada con este síndrome.^{5,9} El síndrome de Klippel-Trenaunay se define mediante tres características principales: una anomalía vascular amplia, hipertrofia de partes blandas y excrecencia ósea, y várices, y es más frecuente en comparación con la CMTC.^{1,6}

La piel marmórea podría ser parte de otros síndromes, como homocistinuria, síndrome de Down, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Divry-Van Bogaert, aunque estos trastornos pueden diferenciarse de la CMTC en los niños debido a la presencia de las características clínicas típicas.^{5,6}

A modo de conclusión, debe sospecharse CMTC en los pacientes con piel marmórea durante el período neonatal. Una vez diagnosticada la CMTC, deben realizarse estudios para detectar las anomalías asociadas. El pronóstico de esta enfermedad es bueno. Las lesiones cutáneas, como la piel marmórea y las telangiectasias, suelen resolverse dentro de los tres años de vida sin necesidad de tratamiento, aunque la asimetría en las extremidades tiende a persistir; por lo tanto, los pacientes deben recibir supervisión y controles anuales durante, al menos, tres años. ■

REFERENCIAS

1. Sooriakumaran S, Landham TL. The Klippel-Trenaunay syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73(1):169-70.
2. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Oranje AP. Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical features in 35 cases. *Arch Dermatol* 1999;135(1):34-8.
3. Kienast AK, Hoeger PH. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a prospective study of 27 cases and review of the literature with proposal of diagnostic criteria. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(3):319-23.
4. Ponnurangam VN, Paramasivam V. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Indian Dermatol Online J* 2014;5(1):80-2.
5. Levy R, Lam JM. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a mimicker of a common disorder. *CMAJ* 2011;183(4):E249-51.
6. Matic A, Pricic S, Matic M, Velisavljev Filipovic G, et al. Cutis marmorata telangiectatica congenita in a preterm newborn: case report and literature review. *Iran Red Crescent Med J* 2012;14(9):578-83.
7. ReKate HL. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Neurosurg* 2007;106(4 Suppl):292-3.
8. Soo MT, Lo KK, Leung LC. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Hong Kong Med J* 2007;13(6):491-2.
9. Caksen H, Kurto lu S. A case of Adams-Oliver syndrome associated with acrania, microcephaly, hemiplegia, epilepsy, and mental retardation. *Acta Neurol Belg* 2000;100(4):252-5.

Congenital cutis marmorata telangiectatica and syndactyly in a preterm. Case report

Ozkan Ilhan, MD.^a, Prof. Esra A. Ozer, M.D.^b, Senem A. Ozdemir, M.D.^c, Sinem Akbay, M.D.^d, Seyma Memur, M.D.^a, Berat Kanar, M.D.^a, Melek Akar, M.D.^a, Sumer Sutcuoglu, M.D.^a and Prof. Mustafa M. Tatli, M.D.^d

ABSTRACT

Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC) is a rare, commonly benign, congenital, localized or generalized vascular anomaly of unknown aetiology. It is characterized by persistent cutis marmorata, telangiectasia and phlebectasia. Extracutaneous findings may be associated with CMTC in 18.8-70% of the cases. Diagnosis of the disorder is based on the clinical findings. The prognosis is good and improvement is observed within 2 years after birth. Herein, we report a case of a male neonate with CMTC presented on the skin of all his limbs, trunk and face, and an associated anomaly including syndactyly. We present this case because of its rarity.

Key words: cutis marmorata telangiectatica congenita, newborn, syndactyly.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e111>

INTRODUCTION

Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC) is a rare, sporadic congenital vascular malformation characterized by generalized or localized persistent skin changes of cutis marmorata type and telangiectasia.¹ This disorder commonly presents at birth and its aetiology is unknown.² Diagnosis of CMTC is mostly made on the basis of clinical features. Associated anomalies such as asymmetry of the body, vascular malformations, skin ulceration or atrophy, glaucoma, psychomotor or mental retardation and limbs anomalies are generally defined.³ The prognosis is usually good, with minor concomitant anomalies. The skin lesions

commonly resolve within the first 2 years of life.²

We report a case of CMTC with findings of syndactyly and skin lesions on all the limbs, trunk and face.

CASE REPORT

A male preterm born at 30 gestational weeks was referred to our neonatal intensive care unit shortly after birth because of respiratory distress syndrome requiring surfactant therapy and mechanical ventilation. He was born as second child from consanguineous parents via cesarian section because of the repeat cesarean delivery. The Apgar scores at 1 and 5 minutes were 4 and 6, respectively. His weight was 1080 g (10th percentile), the length was 27 cm (3th percentile) and head circumference was 27 cm (10th-50th percentile). The patient presented respiratory distress and syndactyly in both legs involving second, third and fourth toes (*Figure 1*). Dermatologic examination revealed a fixed,

FIGURE 1. Syndactyly involving second, third and fourth toes.



- Tepecik Training and Research Hospital, Department of Neonatology, Izmir, Turkey.
- Sitki Kocman University, Faculty of Medicine, Department of Neonatology, Mugla, Turkey.
- Dr. Behcet Uz Children's Hospital, Department of Neonatology, Izmir, Turkey.
- Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Department of Neonatology, Izmir, Turkey.

E-mail Address:

Ozkan Ilhan, M.D.: ozkanilhan-83@hotmail.com

Funding: none.

Conflict of interest: none.

Received: 8-6-2015

Accepted: 10-21-2015

purple, reticulated skin lesion involving upper and lower limbs, trunk and face (left cheek, nose and chin), although scalp, palm, sole or mucous membranes were all normal (Figure 2). These lesions were more remarkable over the lower limbs. The body temperature was normal. Skin changes did not disappear with local warming. There was no family history of vascular malformations. No other congenital and neurological anomaly was observed.

A complete blood count, blood gases and chest X-ray were normal. The administration of nasal continuous positive airway pressure was commenced to infant in an incubator. Repeated ultrasound examinations of the head and ophthalmological examinations were normal. Abdomen ultrasound and echocardiographic findings were also unremarkable. Tiroid function tests were all within normal limits. A developmental delay has not been observed during the 1-year follow-up period.

FIGURE 2. A reticular erythematous patch over the left upper and lower extremities and face (a), lower extremities and abdominal wall (b). There is a symmetrical distribution of dermatological findings and higher intensity of cutis marmorata in the lower extremities.



Based on these findings and cutaneous pattern, diagnosis of cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC) was made.

DISCUSSION

CMTC is a rare disorder characterized by reticular erythema. It was first described by Van Lohuizen in 1922 and more than 300 cases have been reported to date.^{4,5}

CMTC can be either generalized over the whole body or localized to a specific area or limb. In localized form of the CMTC, the lesions are unilateral and if the lesions are in the area of the abdomen, a clear demarcation at the midline is always observed. Trunk, limbs, face and scalp are usually involved in generalized form, but palm, sole or mucous membranes are generally normal. The lower limbs are the most commonly involved areas in the body. The skin lesions mostly present at birth, however, may also be observed up to 3 months to 2 years of age. There is equal representation between sexes.^{4,6} The generalized form of CMTC was considered in our patient because of involving large skin surface.

Associated anomalies may be observed in 18.8% to 70% of patients with CMTC. Kienast and Hoeger have reported the presence of associated anomalies in 144 of the 215 patients with CMTC (66.9%). The body asymmetry described as unilateral overgrowth of trunk and/or limbs was the most frequent systemic anomaly (25.1%). Vascular anomalies including port wine stains, angiokeratomas, hemangiomas and Sturge Weber syndrome are the second most common associated anomalies (23.2%). Port wine stains were reported as more common compared with other vascular anomalies.^{3,5} Skin atrophy and neurological anomalies have been found in a rate of 5.6% and 5.1%, respectively. Syndactyly may be seen in a rate of 2.8%.³ Associated skin lesions of CMTC may involve prominent veins, telangiectasias, cutaneous atrophy, ulceration and hyperkeratosis. Cutaneous atrophy and ulceration are the most common skin anomalies in association with CMTC. They can be helpful in the differential diagnosis between congenital and physiologic conditions.⁵ Our case had only syndactyly in both legs involving second, third and fourth toes. Although Adams–Oliver syndrome (AOS) is usually associated with CMTC and syndactyly, our infant did not have any other clinical signs for AOS such as aplasia cutis congenita or cardiac malformations.

Macrocephaly has often been reported in

association with CMTC. Because of the high frequency of macrocephaly in these patients, a different subtype was defined named macrocephaly–cutis marmorata telangiectasia congenita (M-CMTC) in 1997. This syndrome includes developmental delay, neonatal hypotonia, segmental overgrowth, syndactyly, asymmetry and connective tissue defects. Unlike CMTC, the prognosis of M-CMTC is significantly worse and the skin lesions are more permanent.^{4,7} The head circumference and development of our patient were normal for the age and he had no hypotonia.

Ocular anomalies have been reported in patients with CMTC (3.7%). Glaucoma is the most common concomitant ocular anomaly; is detected frequently in cases with periocular vascular lesions.^{2,3} The eye examination for glaucoma was normal in our case.

The diagnosis of the CMTC is mainly based on the clinical features. The skin biopsy is generally not required if the clinical diagnosis is clear. Histopathological examination usually reveals non-specific findings such as dilated capillaries in the deeper dermis, swollen endothelial cells, dilated veins or venous lakes.⁸ Many disorders should be excluded before making diagnosis of CMTC.

The main differential diagnosis is physiological cutis marmorata and this condition is resolved by warming the affected area. CMTC resembles cutis marmorata, therefore, in the differential diagnosis physiological cutis marmorata should be considered first. It arises from physiologic dilatation of capillaries and small venules due to low temperatures in healthy infants. Although cutis marmorata resolves with warming of skin, the CMTC persists despite increased temperature.⁵ Bockenheimer syndrome is a rare condition presenting as diffuse phlebectasia in early infancy and resulting in progressive venous ectasias that are often large and painful. Adams-Oliver syndrome is an uncommon congenital disorder characterized by aplasia cutis congenita of the scalp and limb defects, and cutis marmorata telangiectatica may be associated with this

syndrome.^{5,9} Klippel-Trenaunay syndrome is defined with three major features including a wide vascular anomaly, hypertrophy of soft tissue and bone overgrowth, varicose veins and it's more common compared to CMTC.^{1,6}

The cutis marmorata may be part of other syndromes as homocystinuria, Down syndrome, Cornelia de Lange syndrome, Divry-Van Bogaert syndrome, but these disorders can be distinguished from children with CMTC by the presence of typical clinical features.^{5,6}

In conclusion, CMTC should be suspected in patients with cutis marmoratus in neonatal period. Once diagnosis of CMTC is made, investigations for associated anomalies should be performed. The prognosis of this disease is good. Skin lesions such as cutis marmorata and telangiectasias generally resolve within 3 years of life without any treatment, but the limb asymmetry mostly tends to persist, therefore, the patients should be monitored and seen annually for at least 3 years. ■

REFERENCES

1. Sooriakumaran S, Landham TL. The Klippel-Trenaunay syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73(1):169-70.
2. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Oranje AP. Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical features in 35 cases. *Arch Dermatol* 1999;135(1):34-8.
3. Kienast AK, Hoeger PH. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a prospective study of 27 cases and review of the literature with proposal of diagnostic criteria. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(3):319-23.
4. Ponnurangam VN, Paramasivam V. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Indian Dermatol Online J* 2014;5(1):80-2.
5. Levy R, Lam JM. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a mimicker of a common disorder. *CMAJ* 2011;183(4):E249-51.
6. Matic A, Pricic S, Matic M, Velisavljev Filipovic G, et al. Cutis marmorata telangiectatica congenita in a preterm newborn: case report and literature review. *Iran Red Crescent Med J* 2012;14(9):578-83.
7. Rekate HL. Macrocephaly–cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Neurosurg* 2007;106(4 Suppl):292-3.
8. Soo MT, Lo KK, Leung LC. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Hong Kong Med J* 2007;13(6):491-2.
9. Caksen H, Kurto lu S. A case of Adams-Oliver syndrome associated with acrania, microcephaly, hemiplegia, epilepsy, and mental retardation. *Acta Neurol Belg* 2000;100(4):252-5.

Síndrome del cascanueces anterior y posterior acompañado de vena renal izquierda circumaórtica en un adolescente.

A propósito de un caso

Anterior and posterior nutcracker syndrome accompanying left circumaortic renal vein in an adolescent. Case report

Dr. Mehmet B. Özkan^a, Dra. Meltem Ceyhan Bilgici^a y Dr. Emre Hayalioglu^a

RESUMEN

La vena renal izquierda (VRI) presenta diversas variantes en su desarrollo; las dos más frecuentes son la circumaórtica y la retroaórtica. El síndrome del cascanueces anterior es la compresión de la VRI entre la aorta y la arteria mesentérica superior, mientras que el síndrome del cascanueces posterior se produce entre la columna vertebral y la aorta. Derivaron a un varón adolescente (16 años de edad) a la sala de emergencias debido a dolor en una de las fosas renales. En la tomografía computada se halló la combinación de síndrome del cascanueces anterior y posterior en la vena renal izquierda circumaórtica, circunstancia nunca antes descrita en un adolescente.

Palabras clave: vena renal circumaórtica, síndrome del cascanueces anterior y posterior, adolescente, pediatría, radiología.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e114>

INTRODUCCIÓN

La anatomía de la vena renal izquierda (VRI) es de una compleja embriogénesis. Las anomalías venosas del desarrollo incluyen las variantes circumaórtica o retroaórtica.¹ El síndrome del cascanueces anterior se define como la compresión de la VRI entre la arteria mesentérica superior (AMS) y la aorta, mientras que el síndrome del cascanueces posterior es el término utilizado para referirse a la compresión de la VRI retroaórtica entre la aorta y la columna vertebral.² Es sumamente raro que la VRI circumaórtica acompañe el síndrome del cascanueces anterior y posterior; en las publicaciones científicas se ha notificado solamente una vez en una mujer de mediana edad.³ En este artículo describimos esta característica en un adolescente y realizamos una breve revisión de las publicaciones.

a. Departamento de Radiología Pediátrica.
19 Mayıs Üniversitesi, Kurupelit Kampüsü, Samsun, Turquía.

Correspondencia:
Dr. Mehmet B. Özkan: Burakozkan79@hotmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 11-08-2015
Aceptado: 19-10-2015

A propósito de un caso

Un varón adolescente de 16 años arribó a la sala de emergencias con dolor en la fosa renal izquierda y dolor a la palpación. El dolor en la fosa renal era intermitente. El paciente informó que había tenido dolor dos o tres veces en el mes. El dolor no tenía una característica específica, como un cólico, ni una variante típica de un órgano. El dolor se localizaba en la región superior izquierda. La presión arterial del paciente era 125/84 mmHg, lo que denota valores levemente altos de hipertensión. Sin embargo, no tenía fiebre, hematuria, vómitos ni diarrea; tampoco tenía antecedentes de traumatismo. En el análisis de orina, los valores estaban dentro de los límites normales, la depuración de creatinina era de 98 ml/min. El peso y la estatura del paciente estaban dentro de los parámetros porcentuales normales.

Anteriormente, le habían diagnosticado poliserositis familiar recurrente (*familial Mediterranean fever, FMF*). Para descartar la FMF, se le realizó una ecografía, que no reveló problemas específicos. No se observaron líquido libre ni afectación de las vísceras macizas. La ausencia de líquido libre en los espacios peritoneales descartaba un episodio de FMF. Se le realizó una tomografía computada (TC), donde se observó que la VRI circumaórtica drenaba en la vena cava inferior. La VRI se dividía en el trayecto, cerca de la aorta descendente. La rama superior anterior estaba comprimida entre la AMS y la aorta. Además, la rama inferior posterior estaba comprimida entre la aorta y la columna vertebral. Debido a la compresión, se produjo dilatación bulbosa (*Figura 1a,b*).

El paciente no tenía hematuria; y la resolución espontánea del dolor en dos días descartó la necesidad de un tratamiento quirúrgico. Un año y medio después, el paciente no tenía dolor ni episodios intermitentes. En este período, el control de la hipertensión indicó un valor de 132/70 mmHg, que es aún un tanto elevado.

DISCUSIÓN

La VRI fetal se desarrolla entre la cuarta y la octava semana de gestación. La secuencia del desarrollo está repleta de distintos mecanismos complejos, que incluyen movimientos de regresión y rotación. Durante este proceso, el desarrollo inadecuado produce variantes en el sistema venoso renal. El fallo en la regresión de la anastomosis del arco posterior produce VRI circumaórtica.⁴ Las dos variantes más frecuentes de VRI son los tipos circumaórtico y retroaórtico. La incidencia mediana de VRI circumaórtica observada en cadáveres es del 7,0%, mientras que las variantes observadas mediante imágenes de diagnóstico representan el 1-3%.⁵

En los adultos, la TC con contraste es el método preferido para identificar variantes de la vena renal, aunque implica la exposición a una dosis de radiación.⁴ Sin embargo, no existe información clara acerca de las variantes de la vena renal en niños.

La mayoría de los casos individuales se hallan casualmente. Es importante tener conocimiento de estas variantes antes de realizar un procedimiento quirúrgico, lo que podría derivar en una hemorragia de la vena dorsal.⁶ De Schepper describió la compresión de la VRI entre la AMS y la aorta como síndrome del cascanueces anterior. La compresión análoga posterior entre la AMS y la columna vertebral se denomina síndrome del cascanueces posterior. El término "síndrome del cascanueces posterior" se refiere a la hipertensión

de la vena renal izquierda secundaria a la compresión de la vena renal izquierda retroaórtica, que cruza entre la aorta y la columna vertebral.³ Los osteófitos vertebrales también pueden causar síndrome del cascanueces posterior, según lo definido por Rassi y col.⁷

El criterio diagnóstico del síndrome del cascanueces anterior es el tamaño del ángulo entre la aorta y la AMS, el cual se ha notificado con un valor de $39,3^\circ \pm 4,3^\circ$, aunque ciertamente, en su punto más bajo, puede alcanzar aproximadamente $14,5^\circ$.⁸ La medición en los niños ha sido de 17° - 57° , más estrecho que en el grupo de niños sanos, pero no existe un criterio de ángulo definido para el síndrome del cascanueces posterior.

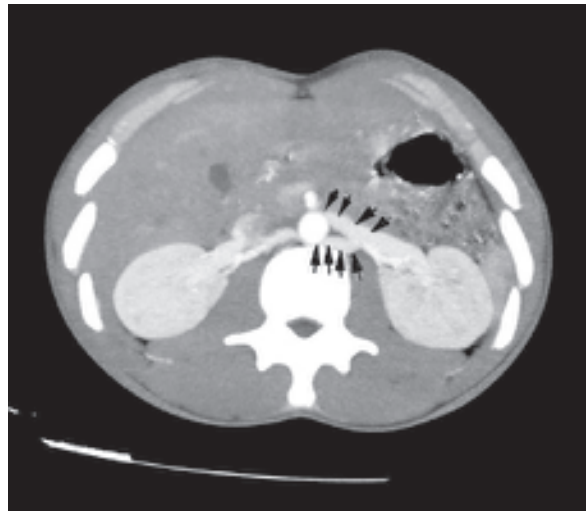
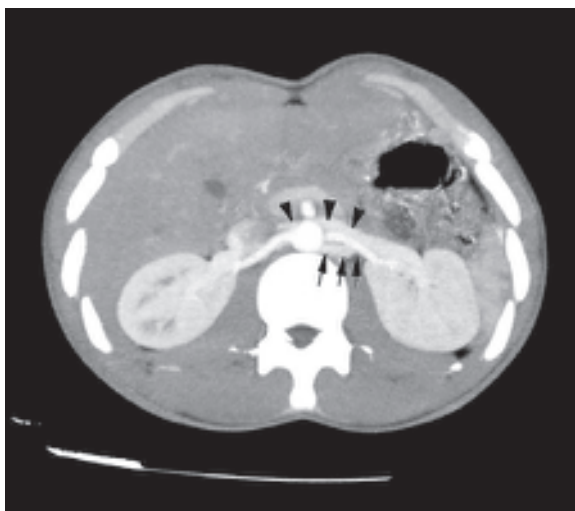
El método de referencia para diagnosticar el síndrome del cascanueces es la flebografía retrógrada y cine-videoangiografía con determinación del gradiente de presión reno-cava.

La cine-videoangiografía con visualización muestra el punto exacto de compresión de la VRI en el cruce mesoaórtico y el reflujo del contraste retrógrado hacia las venas suprarrenal y gonadal.⁸

El síndrome del cascanueces anterior y posterior causa hipertensión venosa y la presencia de colaterales venosas intra- y extrarrenales, que podrían causar várices pélvicas y síndrome de congestión.

El aumento de la presión intrarrenal debido a la compresión a nivel mesoaórtico produce reflujo hacia las venas ováricas o testiculares izquierdas. Este reflujo causa varicocele en la

FIGURA 1. Reconstrucción de imágenes de proyección de máxima intensidad a partir de imágenes de TC que muestra: a- la rama superior anterior comprimida entre la arteria mesentérica superior y la aorta (punta de flecha), b- la rama inferior posterior comprimida entre la aorta y la columna vertebral (flecha). En ambas se observa dilatación bulbosa segmentaria debido a la compresión



región testicular. En la bibliografía no se halló correlación con una edad específica. Por lo tanto, en nuestro caso, el aumento de la presión de la vena renal izquierda no fue suficiente para causar circulación colateral o un varicocele en la región testicular. Esto podría deberse a la edad de nuestro paciente.

La hematuria es otro signo frecuente cuando existe dolor intenso en la fosa renal izquierda. Alaygut y col.,⁹ demostraron que la proteinuria es el síntoma más frecuente que acompaña la hematuria en los niños.

Se han descrito diversos métodos para el tratamiento del síndrome del cascanueces; la primera línea de tratamiento en los adultos es el tratamiento intravascular.¹⁰ En el grupo de edad pediátrica, se ha descrito la transposición de la VRI como un novedoso procedimiento quirúrgico.¹¹ Nuestro paciente no tenía hematuria ni varicocele. Se quejaba de dolor intermitente. Se observó dilatación de los componentes anteriores y posteriores de la vena renal. Los pacientes sometidos a cirugía o a un tratamiento intervencionista tenían hematuria o síndrome de congestión pélvica.⁸⁻¹¹ La asociación del síndrome del cascanueces anterior y posterior con la VRI circumaórtica se ha descrito solamente una vez en las publicaciones científicas en inglés, en una mujer de mediana edad.³

Hasta donde sabemos, este es el primer caso descrito en la bibliografía en un paciente adolescente.

CONCLUSIÓN

A modo de conclusión, en el diagnóstico diferencial del dolor en la fosa renal izquierda con hematuria deben tenerse en cuenta las variantes

de la VRI. El radiólogo debe informar con precisión la anatomía venosa, ya que podría explicar la causa del dolor, sin necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas. ■

REFERENCIAS

1. Yi SQ, Ueno Y, Naito M, Ozaki N, et al. The three most common variations of the left renal vein: a review and meta-analysis. *Surg Radiol Anat* 2012;34(9):799-804.
2. Ali-El-Dein B, Osman Y, Shehab El-Din AB, El-Diasty T, et al. Anterior and posterior nutcracker syndrome: a report on 11 cases. *Transplant Proc* 2003;35(02):851-3.
3. De Viisschere P, De Man R, Rosseel F, Crolla D, et al. Combined anterior and posterior nutcracker phenomenon in circumaoortic left renal vein [Internet]. Vienna: EuroRad; 2008 Nov 12. [Acceso el: 22 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.eurorad.org/case.php?id=6962>
4. Dilli A, Ayaz UY, Kaplano lu H, Saltas H, et al. Evaluation of the left renal vein variations and inferior vena cava variations by means of helical computed tomography. *Clin Imaging* 2013;37(3):530-5.
5. Zhu J, Zhang L, Yang Z, Zhou H, et al. Classification of the renal vein variations: a study with multidetector computed tomography. *Surg Radiol Anat* 2015;37(6):667-75.
6. Resorlu M, Sariyildirim A, Resorlu B, Sancak EB, et al. Association of congenital left renal vein anomalies and unexplained hematuria: multidetector computed tomography findings. *Urol Int* 2015;94(2):177-80.
7. Rassi I, Khabbaz Z, Chelala D, Jebara VA. A new variant of the posterior nutcracker phenomenon. *J Vasc Surg* 2010;51(5):1279.
8. Inal M, Karadeniz Bilgili MY, Sahin S. Nutcracker syndrome accompanying pelvic congestion syndrome; color doppler sonography and multislice CT findings: a case report. *Iran J Radiol* 2014;11(2):e11075.
9. Alaygut D, Bayram M, Soylu A, Cakmakci H, et al. Clinical course of children with nutcracker syndrome. *Urology* 2013;82(3):686-90.
10. Liu Y, Sun Y, Wu XJ, Jiang Y, et al. Endovascular stent placement for the treatment of nutcracker syndrome. *Int Urol Nephrol* 2012;44(4):1097-100.
11. Reed NR, Kalra M, Bower TC, Vrtiska TJ, et al. Left renal vein transposition for nutcracker syndrome. *J Vasc Surg* 2009;49(2):386-93.

Anterior and posterior nutcracker syndrome accompanying left circumaortic renal vein in an adolescent. Case report

Mehmet B. Özkan, M.D.^a, Meltem Ceyhan Bilgici, M.D.^a and Emre Hayalioglu, M.D.^a

ABSTRACT

The left renal vein (LRV) has many developmental variations; the two most common are the circumaortic and the retrocaval. Anterior nutcracker syndrome is the compression of the LRV between the aorta and superior mesenteric artery, whereas posterior nutcracker syndrome occurs between the vertebral column and the aorta. An adolescent male (aged 16 years) was referred to the emergency department for flank pain. CT findings showed the combination of anterior and posterior nutcracker syndrome in the left circumaortic renal vein, which has not previously been described in an adolescent.

Key words: circumaortic renal vein, anterior-posterior nutcracker syndrome, adolescent, pediatrics, radiology.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e114>

INTRODUCTION

Left renal vein (LRV) anatomy has a complex embryogenesis. Developmental venous anomalies, includes circumaortic or retroaortic variants.¹ Anterior nutcracker syndrome is defined as the compression of the LRV between the superior mesenteric artery (SMA) and the aorta, whereas posterior nutcracker syndrome is the term used to refer to the compression of the retroaortic LRV between the aorta and the vertebral column.² It is extremely rare for circumaortic LRV to accompany both anterior and posterior nutcracker syndrome, and it has only previously been reported once in the literature, in a middle-aged woman.³ We present this feature in an adolescent male, within a brief review of the literature.

CASE REPORT

A male adolescent aged 16 years was brought to the emergency department because of left flank pain and tenderness. His flank pain was

characteristically intermittent. He told us that he had suffered the pain two or three times per month. The pain had not a specific characteristic like a colic or organ issue specific variant. Pain was located in the left superior region. Blood pressure was 125/ 84 mmHg which points out a bit high values for venous hypertension. However, he had no fever, hematuria, vomiting, or diarrhea, and no history of trauma. Urine examination was within normal limits and creatinine clearance value was 98 ml/min. His height and weight values were within the normal percentage limits.

He had previously been diagnosed with familial mediterranean fever (FMF). To rule out the FMF a sonography was done. There were not any specific issue on the sonography. Neither free fluid nor solid organ involvement were seen. Absence of free fluid in the peritoneal spaces rule out a FMF episode. A computed tomography (CT) scan showed circumaortic LRV draining to the vena cava inferior. There was division of the LRV in the course near the descending aorta. The anterior superior branch was compressed between the SMA and the aorta. In addition, the posterior inferior branch showed entrapment between the aorta and the vertebral column. There was segmental bulbous dilatation, due to the compression (*Figure 1a,b*).

The patient had no hematuria and the spontaneous resolution of the pain in two days revealed out the need of a surgical treatment. The patient is pain free without any intermittent episodes within one and half year. Within this time, the patient 's control hypertension was 132/70 mmHg which was a bit still high.

DISCUSSION

The fetal LRV develops between the 4th and 8th gestational weeks. The duration of this developmental sequence is full of different complex mechanisms, including regression and rotation movements. During this process, abnormal development causes variations in the renal venous system. Failure in regression of posterior arc anastomosis causes circumaortic LRV.⁴ The two most common variants are those of the circumaortic and retroaortic left renal venous

a. Department of Pediatric Radiology Department.
19 Mayıs University, KurupelitKampusu, Samsun
Turkey.

E-mail Address:
Mehmet B. Özkan, M.D.: Burakozkan79@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-11-2015
Accepted: 10-19-2015

types. The median incidence of circumaortic LRV found in cadavers is 7.0%, whereas the imaging modalities are 1-3% of the variations.⁵

In adults, CT with contrast is the preferred method for identifying renal vein variations, although it means exposure to a dose of radiation.⁴ However, there is no clear information regarding renal vein variations in children.

Most individual cases are found incidentally. It is important to be aware of these variants before a surgical procedure, which can lead to hemorrhage of the dorsal vein.⁶ De Schepper described the entrapment of the LRV between the SMA and the aorta as anterior nutcracker syndrome. The posterior analog of the compression between the aorta and the vertebral column is known as posterior nutcracker syndrome. The term 'posterior nutcracker syndrome' refers to the left renal venous hypertension secondary to the compression of the retroaortic left renal vein, which crosses between the aorta and the vertebral column.³ Vertebral osteophytes can also cause posterior nutcracker syndrome, as defined by Rassi et al.⁷

The diagnostic criteria for anterior nutcracker syndrome is the angle between the aorta and the SMA, which has been reported as being $39.3^\circ \pm 4.3^\circ$, but can certainly be approximately 14.5° at its lowest.⁸ In children, it was measured as being 17° - 57° , which was narrower than in the healthy group, but there is not a defined angle criteria for posterior nutcracker syndrome.

The gold standard method for diagnosis of nutcracker syndrome is retrograde phlebography and cine video-angiography with renocaval pressure gradient determination. Cine video-angiography with visualization shows the exact point of the entrapment of the LRV at the mesoaortic crossing level, and the retrograde contrast reflux to the adrenal and gonadal veins.⁸

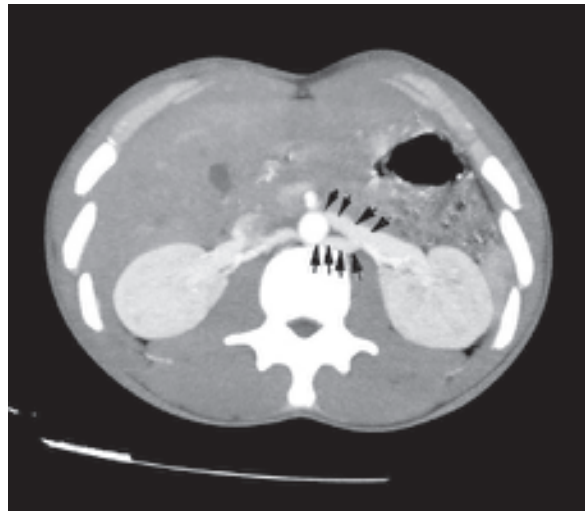
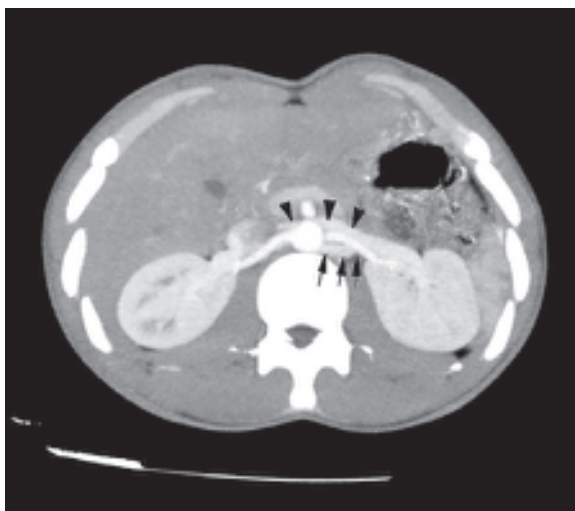
Anterior and posterior nutcracker syndrome causes venous hypertension, and the presence of extra renal and intra renal venous collaterals, which could cause pelvic varicies and congestion syndrome.

The intrarenal pressure increasement due to the entrapment in the mesoaortic level produces a reflux towards the left ovarian/ testicular veins. These refluxes causes varicoceles in the testicular region. There is not an age specific correlation in the literature. Therefore in our case the pressure increasement in the left renal vein were not high enough to cause a collateral or varicocele in the testicular region. This could be due to the patient's age.

Hematuria is another common finding in serious left flank pain. Alaygutet al.⁹ showed that proteinuria is the most common symptom accompanying hematuria in children.

Various methods have been described in the treatment of nutcracker syndrome, and endovascular treatment is the first line of therapy in adults.¹⁰ In pediatric age group, transposition of LRV was described as a novel

Figure 1. Maximum intensity projection image reconstruction from CT images shows **a**, the anterior superior branch compressed between the superior mesenteric artery and the aorta (arrowhead), **b**, the posterior inferior branch shows entrapment between the aorta and the vertebral column (arrow). There is segmental bulbous dilatation in both, due to the compression.



surgical procedure.¹¹ In our patient there were not a hematuria and additionally a varicocele did not occur. There was an intermittent pain complainment. There were dilatation of anterior and posterior components of the renal vein. The cases which went under surgical or interventional treatment had hematuria or pelvic congestion syndrome.⁸⁻¹¹ The association of anterior and posterior nutcracker phenomene with the circumaortic LRV has only previously been described in the English literature on one occasion, in a middle-aged woman.³

To the best of our knowledge, this is the first case described in an adolescent age patient group in the literature.

CONCLUSION

LRV variants should be considered in the differential diagnosis of left flank pain with hematuria. The exact details of the venous anatomy must be reported by the radiologist, as these can explain the cause of the pain, with no need for further diagnostic tests. ■

REFERENCES

1. Yi SQ, Ueno Y, Naito M, Ozaki N, et al. The three most common variations of the left renal vein: a review and meta-analysis. *Surg Radiol Anat* 2012;34(9):799-804.
2. Ali-El-Dein B, Osman Y, Shehab El-Din AB, El-Diasty T, et al. Anterior and posterior nutcracker syndrome: a report on 11 cases. *Transplant Proc* 2003;35(02):851-3.
3. De Visschere P, De Man R, Rosseel F, Crolla D, et al. Combined anterior and posterior nutcracker phenomenon in circumaortic left renal vein [Internet]. Vienna: EuroRad; 2008 Nov 12. [Accessed: 2015 Oct 22]. Available from: <http://www.euro-rad.org/case.php?id=6962>
4. Dilli A, Ayaz UY, Kaplano lu H, Saltas H, et al. Evaluation of the left renal vein variations and inferior vena cava variations by means of helical computed tomography. *Clin Imaging* 2013;37(3):530-5.
5. Zhu J, Zhang L, Yang Z, Zhou H, et al. Classification of the renal vein variations: a study with multidetector computed tomography. *Surg Radiol Anat* 2015;37(6):667-75.
6. Resorlu M, Sariyildirim A, Resorlu B, Sancak EB, et al. Association of congenital left renal vein anomalies and unexplained hematuria: multidetector computed tomography findings. *Urol Int* 2015;94(2):177-80.
7. Rassi I, Khabbaz Z, Chelala D, Jebara VA. A new variant of the posterior nutcracker phenomenon. *J Vasc Surg* 2010;51(5):1279.
8. Inal M, Karadeniz Bilgili MY, Sahin S. Nutcracker syndrome accompanying pelvic congestion syndrome; color doppler sonography and multislice CT findings: a case report. *Iran J Radiol* 2014;11(2):e11075.
9. Alaygut D, Bayram M, Soylu A, Cakmakci H, et al. Clinical course of children with nutcracker syndrome. *Urology* 2013;82(3):686-90.
10. Liu Y, Sun Y, Wu XJ, Jiang Y, et al. Endovascular stent placement for the treatment of nutcracker syndrome. *Int Urol Nephrol* 2012;44(4):1097-100.
11. Reed NR, Kalra M, Bower TC, Vrtiska TJ, et al. Left renal vein transposition for nutcracker syndrome. *J Vasc Surg* 2009;49(2):386-93.

Endocarditis micótica en un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer. A propósito de un caso

Fungal endocarditis in an extremely low birth weight infant. Case report

Dr. Abdurrahman A. Ozdemir^a, Dra. Tugce K. Oral^b y Dr. Aydın Varol^a

RESUMEN

Las tasas de supervivencia de los recién nacidos prematuros se han incrementado gracias a los avances tecnológicos y los conocimientos en constante evolución, aunque la sepsis de aparición tardía es más frecuente debido a los períodos prolongados de hospitalización de estos niños.

Presentamos el caso de un recién nacido prematuro de extremadamente bajo peso al nacer hospitalizado con síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrosante y sepsis fúngica con endocarditis por *Candida albicans*. Se le administró tratamiento antimicótico hasta que se resolvió la vegetación fúngica. La sepsis y la endocarditis de origen micótico podrían ser una causa de morbilidad significativa en los recién nacidos prematuros. En este artículo revisamos las publicaciones científicas recientes acerca de los factores de riesgo, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la sepsis fúngica en estos neonatos de alto riesgo.

Palabras clave: recién nacido prematuro, candidosis, endocarditis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e117>

INTRODUCCIÓN

La prolongación de la expectativa de vida con el rápido desarrollo de opciones de tratamiento conlleva a un aumento de la tasa de sepsis en los recién nacidos prematuros. La prematuridad, la inmunodeficiencia, la intubación prolongada, el uso de catéteres centrales, una inadecuada alimentación enteral, una nutrición parenteral total más prolongada y el uso de antibióticos de amplio espectro han sido señalados como los principales factores de riesgo de la micosis. Las micosis, en especial las causadas por *Candida spp.*, causan problemas graves en los neonatos de extremadamente bajo peso al nacer (EBPN) y tienen una elevada tasa de morbimortalidad.¹⁻⁶

Según los informes, las tasas de micosis invasivas en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) son del 1-2%; y las especies *Candida* y *Aspergillus* son las causas más frecuentes en estos recién nacidos.¹ No obstante, se ha informado que la incidencia de candidosis invasiva alcanza entre el 5,5% y el 20% en los neonatos EBPN.² Si bien en la mayoría de las infecciones neonatales la causa es la *Candida albicans*, en los estudios recientes se indica que, en los recién nacidos, la segunda especie más común observada es la *Candida parapsilosis*.¹⁻³ Las *Candida spp.* también podrían causar infecciones focales, como neumonía, meningitis, pielonefritis y endocarditis, además de candidosis invasiva.¹⁻⁵ La frecuencia y la gravedad de la infección por *Candida* están inversamente asociadas con la edad gestacional y el peso al nacer de los neonatos prematuros.^{1-3,6,7} La tasa de mortalidad de las micosis invasivas varía entre el 20% y el 50%; en consecuencia, es importante revisar todos los aparatos y sistemas de órganos y además iniciar el tratamiento antimicótico tan pronto como sea posible.^{1,3,7}

En este artículo presentamos el caso de un recién nacido prematuro con endocarditis micótica.

A propósito de un caso

Un bebé de sexo masculino nació con un peso de 850 g a las 27 semanas de gestación por cesárea de una mujer de 29 años que cursaba su segundo embarazo con controles adecuados. Se trasladó al recién nacido a la unidad de cuidados intensivos neonatales, donde se lo intubó y se le administró surfactante para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria. Se le colocó un catéter umbilical y se inició la administración de ampicilina y gentamicina, ya que no era posible descartar una sepsis. Al tercer día se comenzó la alimentación enteral. En la ecocardiografía se observó una pequeña comunicación interauricular (CIA). A los siete días de vida, se inició el tratamiento con vancomicina dado que en el hemocultivo se había identificado *Staphylococcus epidermidis*.

a. Departamento de Pediatría, División de Neonatología, Hospital Médico de Estambul, Estambul, Turquía.

b. Departamento de Pediatría, División de Neonatología, Hospital de Formación e Investigación Kanunî Sultan Süleyman, Estambul, Turquía.

Correspondencia:

Dr. Abdurrahman A. Ozdemir: avarozdemir@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 24-8-2015

Aceptado: 26-10-2015

A los 16 días, el neonato presentó distensión abdominal y heces con sangre. Tenía trombocitopenia y se le diagnosticó enterocolitis necrosante; se interrumpió la alimentación enteral y se modificó el tratamiento. A los 22 días de hospitalización, su estado general empeoró. En ese momento, en los análisis de laboratorio se observó leucocitos: 29 800/mm³, trombocitos: 110 000/mm³ y aumento de la proteína C-reactiva (PCR) (56,9 mg/dl). Si bien el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) y el urocultivo fueron negativos, en el hemocultivo se identificó *Candida albicans*. Al paciente se le retiró el catéter central y se agregó fluconazol al tratamiento. Los cultivos subsiguientes obtenidos a las 72 horas y a la semana fueron negativos. Sin embargo, nuevamente se identificó *C. albicans* en el hemocultivo de la segunda semana de tratamiento antimicótico; se cambió el fluconazol por anfotericina B. Las diversas ecografías abdominales y cerebrales eran normales, pero en la ecocardiografía se observó una masa móvil de 14 mm de longitud y 3 mm de ancho (¿vegetación, aspergiloma?) en la aurícula derecha que atravesaba la válvula tricúspide y se extendía hacia la entrada del ventrículo derecho a través de la CIA (Figura 1).

En las sucesivas ecocardiografías, la vegetación disminuyó, por lo que se continuó con el tratamiento antimicótico. Durante el seguimiento se realizaron 10 hemocultivos. Dado que los últimos tres fueron negativos, se interrumpió el tratamiento con anfotericina B después de siete semanas, una vez que en la ecocardiografía ya

no se observó la vegetación (Figura 2). El examen neurológico, la resonancia magnética (RM) y la prueba de emisiones otoacústicas fueron normales.

DISCUSIÓN

La frecuencia de sepsis de aparición tardía en los prematuros es directamente proporcional y está inversamente asociada con la edad gestacional y el peso al nacer.^{1,2,5} Las candidosis son una de las causas más frecuentes de infecciones intrahospitalarias generales; su incidencia varía entre el 2,6% y el 10% en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (MBPN) y entre el 5,5% y el 20% en los neonatos EBPN; la tasa de mortalidad es del 20-50%.^{2,7,8} En nuestra UCIN, la incidencia de micosis era 0,5%, y anteriormente no hubo muertes por sepsis fúngica. Los tipos de *Candida* más frecuentemente observados son *C. albicans* y *C. parapsilosis*.^{2,3} La *C. albicans* representa más del 50% de las micosis neonatales.^{1,2} En nuestro paciente se aisló *C. albicans*, lo que coincide con las publicaciones científicas.

En la mayoría de los recién nacidos, se produce colonización por *Candida spp.* semanas después de nacer.^{1,4} Después de la colonización, los factores de riesgo, como la prematurez, la intubación prolongada, el retraso en la alimentación enteral, la alimentación parenteral total prolongada, el uso de antibióticos de amplio espectro, esteroides y antihistamínicos H₂, las intervenciones quirúrgicas, las patologías gastrointestinales como la enterocolitis necrosante, y el uso prolongado de un catéter central, incrementan la frecuencia

FIGURA 1. Ecocardiografía que muestra la vegetación antes del tratamiento



FIGURA 2. Ecocardiografía que muestra la desaparición de la vegetación después del tratamiento



de micosis. Por lo tanto, deben evitarse dichos factores de riesgo y, una vez detectada una candidosis, debe retirarse el catéter central.^{1-3,6,7} En nuestro paciente se encontraban presentes los factores de riesgo como la prematurez, un peso extremadamente bajo al nacer, una inadecuada alimentación enteral, la alimentación parenteral total prolongada, el uso prolongado de un catéter central, la presencia de sepsis y el uso de antibióticos de amplio espectro; el catéter central se retiró una vez diagnosticada la infección.

Como resultado de la colonización por *Candida*, podría desarrollarse candidosis mucocutánea, candidemia, infección relacionada con el catéter e infección invasiva y sistémica. La infección invasiva de la sangre, la orina, el LCR o el líquido peritoneal también podría causar una infección diseminada.^{1,4}

No es posible establecer una diferencia entre la infección invasiva por *Candida* y la sepsis bacteriana mediante los análisis de laboratorio y los signos clínicos. Igualmente, los resultados de hipoglucemia resistente, trombocitopenia e hipertensión deberían constituir una señal de alarma.¹⁻³ Si se sospecha una infección, debe realizarse un hemocultivo y repetirlo a las 48 horas. Para llegar a un diagnóstico definitivo, debe identificarse *Candida* en el hemocultivo. Sin embargo, la sensibilidad de los hemocultivos para detectar candidosis es muy baja. Existen pruebas como el anticuerpo contra *Candida*, el anticuerpo β -glucano, la concentración de D-arabinitol y la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para detectar candidosis, pero su uso no está extendido.^{1-4,8} En nuestro paciente fue posible detectarla en el hemocultivo, cuya probabilidad de detección es del 28% al 50%.^{4,5,7}

Es posible que el sistema nervioso central (SNC), el aparato urinario, los ojos, el corazón y el hígado se vean afectados debido a la diseminación sanguínea.^{1-5,9-12} Por lo tanto, una vez que se detecta candidemia, deben realizarse un examen oftalmológico, un análisis de orina y de LCR, una ecografía cerebral y abdominal, y una ecocardiografía.^{2,3,9} En los recién nacidos prematuros pueden estar comprometidos otros órganos, y las tasas de compromiso del SNC varían del 10% al 64%, compromiso renal, del 5% al 33%, y endoftalmítis, del 6%.^{3,4} En nuestro paciente, al examinar todos los aparatos y sistemas de órganos, se detectó endocarditis.

En general, el compromiso cardíaco en las micosis sistémicas se debe a *C. albicans*.^{2,4} Se informó endocarditis en el 5% de las micosis

invasivas, con una tasa de mortalidad mayor al 60% en los neonatos EBPN.^{2,4,10} Por lo tanto, es necesario realizar una ecocardiografía a todos los neonatos con candidosis. En estos casos, debe iniciarse un tratamiento agresivo de inmediato, junto con la extirpación de la vegetación además del tratamiento médico. Sin embargo, como sucede con nuestro paciente, tal vez no sea posible extirpar la vegetación en un recién nacido extremadamente prematuro, por lo que es necesario continuar el tratamiento médico en forma prolongada. Además de los factores de riesgo antes indicados, una cardiopatía congénita también podría considerarse un factor de riesgo, por ejemplo, debido a la localización de la endocarditis en nuestro paciente.^{1-4,9}

El tratamiento incluye fluconazol, anfotericina B convencional, anfotericina B liposomal y flucitosina. También existen otros fármacos, como voriconazol, caspofungina y equinocandina, pero su uso en recién nacidos no se ha investigado adecuadamente. La duración del tratamiento es incierta, aunque se recomienda que dure entre dos y seis semanas, según la gravedad y diseminación de la enfermedad.^{1-3,10,13-15} En nuestro paciente, que tenía endocarditis por *C. albicans*, se resolvió mediante tratamiento sistémico. El tratamiento comenzó con fluconazol, pero luego, debido a la respuesta inadecuada, se modificó a anfotericina B convencional y se prolongó durante siete semanas.

Durante el tratamiento antimicótico pueden observarse efectos secundarios, por ejemplo, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad o desequilibrio electrolítico.² Nuestro paciente no tuvo efectos secundarios como consecuencia del tratamiento.

Para la prevención de la candidosis, deben minimizarse los factores de riesgo. En los recién nacidos EBPN, podría administrarse fluconazol por vía intravenosa durante dos a seis semanas a modo de profilaxis (3 mg/kg/día, dos veces a la semana), a partir del primer día de vida.^{14,15} A nuestro paciente no se le administró profilaxis debido a que, en nuestra unidad, era el primer caso de micosis.

La candidosis neonatal está asociada con una morbilidad y mortalidad significativas (30-60%) en los recién nacidos EBPN.^{3,4} En el 34% al 70% de los casos se observan problemas mentales y del desarrollo y, especialmente en los neonatos EBPN, hipoacusia. Por este motivo, es importante realizar el seguimiento neurológico de los pacientes.³ En nuestro paciente, las respuestas

en la prueba de emisiones otoacústicas y la RM de la cabeza fueron normales.

A modo de conclusión, las candidosis deben considerarse como causa de sepsis de aparición tardía o muy tardía cuando existen factores de riesgo; además, en los neonatos EBPN también debe considerarse la profilaxis antimicótica. ©

REFERENCIAS

1. Hostetter MK. Fungal infections in the neonatal intensive care unit. En: Gleason CA, Devaskar SU, eds. *Avery's diseases of the newborn*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:565-9.
2. Bendel CM. Candidiasis. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, et al, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:1055-77.
3. Kaufman DA, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(3):638-80.
4. Hundalani S, Pammi M. Invasive fungal infections in newborns and current management strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11(7):709-21.
5. Steinbach WJ, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr. Principles of antifungal therapy. En: Kliegman RM, Stanton BM, St. Geme J, Schor N, et al, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:1053.
6. Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr* 2005;147(2):156-61.
7. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics* 2010;126(4):e865-73.
8. Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, Iatta R, et al. Invasive fungal infections in neonatal intensive care units of Southern Italy: a multicentre regional active surveillance (AURORA project). *J Prev Med Hyg* 2010;51(3):125-30.
9. Vricella LA, Khambadkone S, Yates R, Tsang VT. Right ventricular inflow obstruction from massive fungal vegetation presenting as neonatal circulatory collapse. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24(2):323-4.
10. Cetin M, Ozen S, Yildirim M, Deveci M, et al. Premature newborn with intracardiac fungus balls and endocarditis which is curable only with anti-fungal therapy: case presentation. *Case Report in Clinical Medicine* 2013;2(5):315-7.
11. Ben Ameer S, Hentati Y, Ben Dhaoui M, Weli M, et al. Candidose rénale chez le nouveau-né: à propos d'une observation. *Arch Pediatr* 2014;21(3):287-90.
12. Fernández M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10 year review. *Clin Infect Dis* 2000;31(2):458-63.
13. Azhar A. Successful management of fungal pericarditis and endocarditis in a neonate: a case report. *J Saudi Heart Assoc* 2012;24(3):195-9.
14. Botero-Calderon L, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M. Advances in the treatment of invasive neonatal candidiasis. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(7):1035-48.
15. Cetinkaya M, Ercan TE, Saglam OK, Buyukkale G, et al. Efficacy of prophylactic fluconazole therapy in decreasing the incidence of candida infections in extremely low birth weight preterm infants. *Am J Perinatol* 2014;31(12):1043-8.

Fungal endocarditis in an extremely low birth weight infant. Case report

Abdurrahman A. Ozdemir, M.D.^a, Tugce K. Oral, M.D.^b and Aydın Varol, M.D.^a

ABSTRACT

Survival rates of premature infants have increased with developing technology and evolving knowledge but late-onset sepsis is more frequent due to prolonged hospitalization periods of these infants.

We report the case of an extremely low birth weight premature infant who was admitted with respiratory distress syndrome, developed necrotizing enterocolitis and fungal sepsis with endocarditis by *Candida albicans*. He was treated with anti-fungal therapy until fungal vegetation resolved. Fungal sepsis and endocarditis may be an important morbidity in preterm infants; we review the recent literature about the risk factors, diagnosis, treatment and prevention of fungal sepsis in these high risk infants.

Key words: premature infant, candidiasis, endocarditis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e117>

INTRODUCTION

Prolonged life expectancy with rapidly developing treatment options leads to increasing rate of sepsis of premature infants. Prematurity, immune deficiency, prolonged intubation, usage of central catheter lines, inadequate enteral feeding, longer duration of total parenteral nutrition and usage of broad spectrum antibiotics have been reported as the main risk factors for fungal infections. Fungal infections and especially *Candida spp.* cause serious problems in extremely low birth weight (ELBW) infants with high mortality and morbidity rates.¹⁻⁶

Invasive fungal infection rates in neonatal intensive care units are reported as 1 to 2% whereas *Candida* and *Aspergillus* species are the

most common causes in these infants.¹ However, the incidence of invasive candidiasis has been reported as high as 5.5-20% in ELBW infants.² Although *Candida albicans* is responsible for most of neonatal infections, in recent studies, *Candida parapsilosis* was reported as the second frequent species in neonates.¹⁻³ *Candida spp.* may also cause focal infections such as pneumonia, meningitis, pyelonephritis, and endocarditis besides invasive candidiasis.¹⁻⁵ The frequency and severity of *Candida* infection is inversely associated with gestational age and birth weight of preterm infants.^{1-3,6,7} The mortality rate of invasive fungal infections vary between 20% to 50%, therefore it is important to screen all of the organ systems and also start the anti-fungal therapy as soon as possible.^{1,3,7}

Herein, we report a preterm infant who had fungal endocarditis.

CASE REPORT

A male infant with a birth weight of 850 g was born at 27th week of gestation by caesarean section from the second controlled pregnancy of a 29 year old mother. The baby was transferred to the Neonatal Intensive Care Unit, intubated and given early surfactant therapy for respiratory distress syndrome. An umbilical catheter was inserted and ampicillin and gentamicin were started, as sepsis could not be excluded. Enteral feeding started on 3rd day. The echocardiography (ECHO) showed a small atrial septal defect (ASD). On the 7th day of life, it was started vancomycin treatment as *Staphylococcus epidermidis* was identified in the blood culture.

On the 16th day, his abdomen became distended and bloody stool was detected. He had thrombocytopenia and was diagnosed as necrotizing enterocolitis (NEC); enteral feeding was stopped and his treatment was changed. On the 22nd day of hospitalization, general status was worsened. At that time, laboratory data showed leukocytes 29 800/mm³, platelets 110 000/mm³, and increased CRP (56.9 mg/dl) level. Although cerebrospinal fluid (CSF) and urine culture was sterile, *Candida albicans* was identified in his blood culture, the central catheter was removed

a. Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul Medicine Hospital, Istanbul, Turkey.

b. Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

E-mail Address:

Abdurrahman A. Ozdemir, M.D.: avarozdemir@gmail.com

Funding: none.

Conflict of interest: none.

Received: 8-24-2015

Accepted: 10-26-2015

and fluconazole was added to the treatment. The following cultures obtained at the 72 hours and first week were negatives. However, as *C. albicans* was again identified in the blood culture on the second week of the antifungal therapy, fluconazole treatment was switched to amphotericin B. Repeated cranial and abdominal ultrasounds were found normal but ECHO showed a mobile mass, 14 mm in length and 3 mm in width (vegetation, fungal ball?) atright atrium, passing through tricuspid valve and reaching to the inlet of right ventricle through ASD. (Figure 1)

In serial ECHOs, the vegetation showed regression so antifungal treatment was continued. A total of 10 blood cultures were obtained at the follow-up and as the last 3 blood cultures were sterile, amphotericin B treatment with duration of 7 weeks was discontinued after the disappearance of the vegetation on ECHO (Figure 2). The neurological examination of the infant, magnetic resonance imaging (MRI) and otoacoustic emission test response were all normal.

DISCUSSION

Late-onset sepsis frequency in premature infants is directly proportional with duration of hospitalization and inversely associated with gestational week and birth weight.^{1,2,5} *Candida* infections are among the most common cause of general hospital infections, with an incidence of 2.6-10% in very low birth weight (VLBW) and 5.5-20% in ELBW infants; the mortality rate is

20-50%.^{2,7,8} Fungal infections incidence was 0.5% in our NICU and we previously had no mortality due to fungal sepsis. The most common *Candida* types are *C. albicans* and *C. parapsilosis*.^{2,3} *C. albicans* constitutes more than 50% of neonatal fungal infections.^{1,2} *C. albicans* was isolated in our case as consistent with the literature.

Most of the infants colonize with *Candida* spp. weeks after birth.^{1,4} After colonization, risk factors like prematurity, prolonged intubation, delay in enteral feeding, prolonged total parenteral feeding, broad spectrum antibiotic, steroid and H2 blocker usage, surgical interventions, gastrointestinal pathology such as NEC, and prolonged used of central catheter enhance the frequency of fungal infections. Therefore, these risk factors must be avoided and after detection of *Candida* infection, central catheter must be removed.^{1-3,6,7} Risk factors such as prematurity, ELBW, inadequate enteral feeding, prolonged total parenteral feeding, prolonged use of central catheter, presence of sepsis and use of broad spectrum antibiotics were present in our case and central catheter was removed after the diagnosis of infection.

As a result of *Candida* colonization, mucocutaneous candidiasis, candidemia, catheter related infection, invasive and systemic infection may develop. Invasive infection of the blood, urine, cerebrospinal fluid (CSF) or peritoneal fluid can also lead to disseminated infection.¹⁻⁴

Laboratory and clinical findings of invasive candida infection cannot be differentiated from bacterial sepsis. But the findings such as

FIGURE 1. The echocardiography showing the vegetation before treatment.



FIGURE 2. The echocardiography showing the disappearance of vegetation after treatment.



resistant hypoglycemia, thrombocytopenia and hypotension should be considered alarming.¹⁻³ When infection is suspected, blood culture should be drawn and repeated in 48 hours. *Candida* must be detected in blood culture for definitive diagnosis. However, blood cultures have very low sensitivity for candidiasis. Tests such as anti-*Candida* antibody, beta-glucan antibody, d-arabinitol concentration, polymerase chain reaction (PCR) exist to determine *Candida* infection but not widely used.^{1-4,8} The possibility of detecting in blood culture is 28-50% and we were able to detect it in our infant.^{4,5,7}

Central nervous system (CNS), urinary system, eye, heart, liver involvements may be seen due to hematogenous spread.^{1-5,9-12} Therefore, when candidemia is determined, ophthalmological examination, CSF and urine analysis, cranial and abdominal ultrasounds and ECHO must be performed.^{2,3,9} Other organ involvement may accompany in premature infants with the rates of CNS involvement 10-64%, renal involvement 5-33%, and endophthalmitis 6%.^{3,4} We performed tests on all systems in our case and detected endocarditis.

Cardiac involvement in systemic fungal infections is usually due to *C. albicans*.²⁻⁴ Endocarditis was reported in 5% of invasive fungal infections with a mortality rate of over 60% in ELBW infants.^{2,4,10} Therefore, ECHO should be performed in all infants with *Candida* infections. In such cases, aggressive treatment should be started rapidly and should involve the removal of the vegetation besides the medical therapy. But as seen in this case, removal of vegetation may not be possible in extremely premature infants and longer duration of medical therapy may be needed. In addition to the previously mentioned risk factors, congenital heart disease might also be considered as a risk factor for the location of endocarditis in our case.^{1-4,9}

Fluconazole, conventional amphotericin B, liposomal amphotericin B, flucytosine are used for treatment. Drugs like voriconazole, caspofungin and echinocandin also exist but researches are not enough for newborns. Duration of treatment is not certain but the recommendation is 2-6 weeks, depending on severity and widespread of the disease.^{1-3,10,13-15} In our case had *C. albicans* endocarditis which also resolved with systemic therapy. Treatment was started with fluconazole but switched to conventional amphotericin B as a result of inadequate response and lasted for 7 weeks.

During antifungal treatment, side effects like nephrotoxicity, hepatotoxicity, electrolyte imbalances may be seen.² No side effect due to the therapy was observed in our case.

In prevention of candida infection, risk factors should be minimized. Intravenous fluconazole may be used for 2-6 weeks in ELBW infants as prophylaxis (3 mg/kg/day, twice a week), starting the first day of life.^{14,15} We did not use prophylaxis in our case because the absence of previous fungal infection at our unit.

Neonatal candidiasis is associated with significant mortality (%30-60) and morbidity in ELBW infants.^{3,4} Mental and psychomotor development are affected by the rate of 34-70% and hearing loss is seen especially in ELBW infants. For this reason, neurological follow-up is important.³ Otoacoustic emission test responses and cranial MRI were normal in our case.

In conclusion, *Candida* infections should be considered as a cause of both late-onset and very late-onset sepsis with existence of risk factors and prophylaxis for fungal infection considered in EBLW infants. ■

REFERENCES:

- Hostetter MK. Fungal infections in the neonatal intensive care unit. En: Gleason CA, Devaskar SU, eds. Avery's diseases of the newborn. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. Pgs.565-9.
- Bendel CM. Candidiasis. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, et al, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. Pgs.1055-77.
- Kaufman DA, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(3):638-80.
- Hundalani S, Pammi M. Invasive fungal infections in newborns and current management strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11(7):709-21.
- Steinbach WJ, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr. Principles of antifungal therapy. En: Kliegman RM, Stanton BM, St. Geme J, Schor N, et al, eds. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. Pgs.1053.
- Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr* 2005;147(2):156-61.
- Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics* 2010;126(4):e865-73.
- Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, Iatta R, et al. Invasive fungal infections in neonatal intensive care units of Southern Italy: a multicentre regional active surveillance (AURORA project). *J Prev Med Hyg* 2010;51(3):125-30.
- Vricella LA, Khambadkone S, Yates R, Tsang VT. Right ventricular inflow obstruction from massive fungal vegetation presenting as neonatal circulatory collapse. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24(2):323-4.
- Cetin M, Ozen S, Yildirim M, Devci M, et al. Premature newborn with intracardiac fungus balls and endocarditis

- which is curable only with anti-fungal therapy: case presentation. *Case Report in Clinical Medicine* 2013;2(5):315-7.
11. Ben Ameer S, Hentati Y, Ben Dhaoui M, Weli M, et al. Candidose rénale chez le nouveau-né: à propos d'une observation. *Arch Pediatr* 2014;21(3):287-90.
 12. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10 year review. *Clin Infect Dis* 2000;31(2):458-63.
 13. Azhar A. Successful management of fungal pericarditis and endocarditis in a neonate: a case report. *J Saudi Heart Assoc* 2012;24(3):195-9.
 14. Botero-Calderon L, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M. Advances in the treatment of invasive neonatal candidiasis. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(7):1035-48.
 15. Cetinkaya M, Ercan TE, Saglam OK, Buyukkale G, et al. Efficacy of prophylactic fluconazole therapy in decreasing the incidence of candida infections in extremely low birth weight preterm infants. *Am J Perinatol* 2014;31(12):1043-8.

Obesidad: guías para su abordaje clínico. Resumen ejecutivo

Obesity: Guidelines for clinical management. Executive summary

Comité Nacional de Nutrición

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.180>

Véase el texto completo en formato electrónico, en la sección "Consensos" del sitio web de la Sociedad Argentina de Pediatría www.sap.org.ar

Al inicio del siglo XX, la desnutrición infantil determinó mayor morbimortalidad. Décadas más tarde, la obesidad se convirtió en la principal amenaza a la salud en todas las edades, por lo que se dio la paradoja de que estos niños/as tendrían menor expectativa de vida que sus padres.

La obesidad es la enfermedad caracterizada por la acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que puede ser perjudicial para la salud. Es crónica, multifactorial y, en la mayoría de los casos, se presenta con exceso de peso. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la categorizó como enfermedad en 1997.

ENTREVISTA CLÍNICA

Antropometría

La grasa corporal se mide en forma indirecta en la atención clínica a través de la antropometría. Tres son las medidas imprescindibles: el peso, la talla y la circunferencia de la cintura (CC).

El peso referido a la edad (P/E) orienta, pero es un indicador global que no permite discriminar la composición corporal. A pesar de ello, se utiliza para evaluar la obesidad en lactantes, dado que aún no se ha validado otro indicador para este fin.

El índice de masa corporal (IMC) es el indicador para evaluar la obesidad tanto en la clínica como en la epidemiología para mayores de 2 años, pero debe interpretarse con el resto de la información para hacer un diagnóstico nutricional. El IMC en el percentilo 85 o puntaje Z 1 corresponde a sobrepeso y, en el percentilo 97 o puntaje Z 2, a obesidad.

En el control pediátrico, se debe calcular el IMC a todos los mayores de 2 años. En niños con estado nutricional normal, un aumento de 2 puntos en el IMC/E en un año podría reflejar un rápido aumento del porcentaje de grasa corporal.

El índice de cintura/talla complementa el IMC. El valor máximo aceptado es 0,5; es decir que la cintura debería medir, como máximo, la mitad de la longitud corporal.

Anamnesis y examen clínico

La entrevista clínica debe ser exhaustiva e identificar factores de riesgo y protectores. Es importante conocer las rutinas del paciente y determinar los comportamientos modificables del estilo de vida (alimentación, actividad física –AF–, sueño) y las barreras y facilitadores. Conocer la disposición del paciente y de la familia para el cambio permite adaptar las intervenciones. La evaluación de la ingesta es un desafío.

El examen físico debe ser minucioso e incluir la medición de la tensión arterial. Los exámenes de laboratorio permitirán completar la evaluación del riesgo metabólico.

Cada uno de los componentes del síndrome metabólico (SM) es un factor independiente de riesgo cardiovascular. Su coexistencia tiene un efecto sinérgico en el riesgo aterogénico. La insulinoresistencia podría ser más importante que el grado de obesidad.

Uno de los criterios de mejor aplicabilidad y sencillez desde la práctica clínica es el criterio de Cook et al. (3 de los 5 criterios presentes).

Correspondencia:
Dra. Débora Setton:
deborasetton1@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 31-10-2015
Aceptado: 2-11-2015

- Perímetro de cintura \geq Pc 90.
- Glucemia en ayunas \geq 100 mg/dl.
- Triglicéridos \geq 110 mg/dl.
- C-HDL $<$ 40 mg/dl.
- Presión arterial \geq Pc 90.

COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD

El aumento progresivo de la prevalencia de obesidad en la población infantil y el aumento en la gravedad favorecen la presentación de complicaciones. Las complicaciones psicosociales parecen ser la consecuencia visible más directa en niños con sobrepeso y obesidad.

Es una patología crónica; se proyecta a la adultez y compromete la calidad de vida con consecuencias pulmonares, neurológicas, musculoesqueléticas, gastroenterológicas, renales, endocrinológicas, cardiovasculares, dermatológicas, infecciosas, inmunológicas y psicosociales.

En los últimos años, la esteatohepatitis, el síndrome de apneas obstructivas de sueño, el síndrome de ovarios poliquísticos, entre otras entidades clínicas, se suman a las ya frecuentes complicaciones, como hipertensión arterial, SM y diabetes 2. Además, la obesidad impacta negativamente sobre la evolución de todas las enfermedades.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El tratamiento de la obesidad en la infancia es la prevención de la obesidad del adulto.

El objetivo primordial es promover un estilo de vida que incluya una alimentación sana y variada y un patrón de AF regular para todo el grupo familiar.

Las mujeres en edad reproductiva deben llevar un estilo de vida saludable por la importancia de tener un peso apropiado en el momento de la concepción y una adecuada ganancia de peso durante el embarazo. Dentro de los determinantes tempranos del desarrollo de obesidad, están los efectos del bajo peso de nacimiento, seguidos de una rápida ganancia de peso durante la infancia temprana. La lactancia materna y la alimentación complementaria son claves en el inicio de la educación de la conducta alimentaria.

Si un paciente presenta complicaciones secundarias a obesidad, el objetivo es descender el puntaje Z del IMC; por lo tanto, en un paciente en crecimiento, el mantenimiento de peso e, incluso, la desaceleración de la ganancia ponderal producirán el descenso en el percentilo del IMC. En los casos más graves, es necesario el descenso de peso.

El primer desafío del tratamiento es lograr una alianza con el niño y su familia. Todo niño o adolescente con complicaciones de obesidad

y/u obesidad mórbida debe recibir tratamiento especializado.

La entrevista motivacional es un método centrado en el paciente con el objetivo de incentivar sus propias motivaciones al cambio (o la de los familiares en el caso de niños pequeños) y plantear sus objetivos.

Los cambios en los hábitos alimentarios y en la actividad deben ser graduales y pequeños, pero permanentes.

El tratamiento se plantea en 4 niveles de atención. A cualquier edad y magnitud de obesidad, se comienza por el primer nivel de atención, con excepción de la presencia de obesidad grave (Pc $>$ 99), en que puede comenzarse por el segundo nivel si la familia está motivada.

Los niños deben acumular, al menos, 60 minutos de AF moderada o vigorosa por día y evitar los períodos prolongados de inactividad (2 horas o más).

Todo el equipo de salud (educadores, pediatras, puericultores) debe guiar anticipatoriamente a los padres y cuidadores acerca de la alimentación saludable y los hábitos de AF.

En general, los esfuerzos actuales para la prevención se basaron en niños en los cuales la trayectoria del peso y el crecimiento y los hábitos dietéticos ya estaban establecidos.

En la edad temprana, existe una oportunidad única para establecer trayectorias saludables y hábitos antes de que el mundo de los niños se haga más complejo.

Las preferencias por alimentos altos en grasas y energéticamente densos son, en parte, aprendidas. Llevan a los niños con alta exposición a esas comidas a un reforzamiento positivo y aumentan la predilección por ellos. El contexto socioafectivo en el cual las comidas son ofrecidas al niño condiciona sus preferencias alimentarias.

Otra estrategia es la del control de las porciones. Existen datos que indican que los niños regulan su ingesta energética ajustando el tamaño de las porciones si se aumenta el número de oportunidades para comer. También se vio que los niños a los que se les permitía servirse solos (determinando ellos mismos el tamaño de su porción) consumían menos calorías. Por lo tanto, la evidencia apoya las estrategias en relación con el control de las porciones para promover la reducción de la prevalencia de obesidad en los niños.

El incremento en la prevalencia de obesidad en niños, adolescentes y adultos tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo es alarmante. La prevención de obesidad debería ser una de las prioridades de salud pública, con particular énfasis en estimular hábitos saludables de vida en todos los grupos etarios. ■

Consenso sobre mobiliario infantil seguro. Versión abreviada

Consensus on safe infant's furniture. Brief version

Comité Nacional de Prevención de Lesiones

Véase el texto completo en formato electrónico, en la sección "Consensos" del sitio web de la Sociedad Argentina de Pediatría www.sap.org.ar

RESUMEN

Diversos productos que se utilizan habitualmente para el sostén, el transporte o el entretenimiento de niños pequeños pueden causar lesiones no intencionales. El presente consenso intenta brindar a pediatras y familias elementos para conocer y elegir el mobiliario infantil seguro.

El consenso convocó a 24 expertos y se realizó siguiendo el método Delphi, que consiste en rondas sucesivas de preguntas. Las recomendaciones están avaladas con bibliografía sobre cada tema.

Se recomienda no utilizar andadores, por ser inútiles y peligrosos.

Se dan pautas para elegir un sistema de retención infantil adecuado a cada niño, cómo y cuándo utilizarlo y cómo instalarlo en forma segura.

Se describen las lesiones y sus medidas de prevención en relación con cochecitos para niños, sillas altas, cunas y cuchetas.

Se esquematizan los riesgos y las formas de evitarlos mediante figuras, que podrían utilizarse para difundir recomendaciones en las familias.

Palabras clave: seguridad, mobiliario infantil, andadores, sistemas de retención infantil, cuchetas.

ABSTRACT

Several products that are used for support, transportation or recreation in infants and children can cause non intentional injuries. This consensus tries to provide pediatricians and families with the necessary elements to recognize and choose safe infant's furniture.

A group of 24 experts developed a consensus according to Delphi's method, which consists in successive rounds of questions. Recommendations are supported with bibliography.

Infant walkers are not recommended, as they are considered useless and dangerous.

Guidelines are given to choose appropriate child restraint systems, when and how to use them, and how to install them in a safe way.

Injuries and prevention measures related to strollers, high chairs, cribs and bunk beds are described.

Risks and the way to avoid them are diagrammed in figures that can be used to transmit recommendations to families.

Key words: safety, infant furniture, infant walkers, child restraint systems, bunk beds.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.182>

Coordinadores

Dra. Ingrid Waisman, Dr. Rubén Zabala, Dra. Clotilde Ubeda.

Participantes del consenso

Adela Armando, Osvaldo Aymo, Mariela Bustamante, Natalia Caorsi, Juan Dartiguelongue, Guillermo Dehoyos, Sandra Ferraro, Romina Ferreyra, Jorge Fiorentino, Ana Garbocci, Cristina Gatica, María Eugenia Gordillo, Alejandro Jenik, Verónica Llorens, Benjamín Malamud, Liliana Méndez Castell, Lucas Navarro, Marcelo Orlievski, Andrea Perinetti, Valeria Rodríguez Alcántara, Norma Rossato, Gustavo Sastre, Sergio Snieg, Patricia Stach, Eduardo Zori.

Correspondencia:

Dra. Ingrid Waisman,
cnplsap@sap.org.ar;
ingridwaisman@arnet.com.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 28-10-2015

Aceptado: 5-11-2015

Integrantes del Comité Nacional de Prevención de Lesiones

Daniel Miranda, Ingrid Waisman, Clotilde Ubeda, Rubén Zabala, Osvaldo Aymo, Andrea Perinetti, Paulina Cendrero, Cristina Gatica, Carlos Nasta, Lucas Navarro, Adela Armando, Luis Agote, Lorenzo Sambuelli.

INTRODUCCIÓN

Diversos productos que se utilizan habitualmente para el sostén, el transporte o el entretenimiento de niños pequeños pueden causar lesiones no intencionales. En algunos países, la fabricación y la venta de dichos productos están legisladas y reglamentadas, y es obligatorio que los productos que se fabrican y venden se encuentren homologados.^{1,2}

En Argentina, no hay leyes que regulen la calidad y seguridad de los productos destinados a los niños. Creemos que es una deuda pendiente brindar asesoramiento a las familias para que puedan conocer y elegir el mobiliario que se considera adecuado y seguro.

Los objetivos del consenso son los siguientes:

- Capacitar a los pediatras para asesorar a los padres sobre las características que debe tener el mobiliario infantil y su utilización segura.
- Elaborar material que facilite tal asesoramiento en la consulta y/o salas de espera.
- Intervenir en medios de comunicación masivos para asesorar a la comunidad.
- Solicitar al organismo estatal competente la elaboración de normas de calidad y seguridad.

Para desarrollar este consenso, se convocó a un panel de 24 expertos y se utilizó una adaptación del método Delphi.^{3,4} Este consiste en realizar rondas sucesivas de preguntas sobre cada tema e identificar coincidencias y desacuerdos. Se preguntó a los expertos sobre los desacuerdos para intentar consensuar recomendaciones generales. Las conclusiones tienen, además, una sólida base bibliográfica.

ANDADORES

Los padres colocan a sus hijos en andadores para entretenerlos, para mantenerlos ocupados, porque piensan que es un lugar seguro, porque creen que los ayuda a caminar con mayor rapidez y facilidad.

Sin embargo, los niños que utilizan andador retrasan su maduración para la deambulación, tienen dificultades para desarrollar el equilibrio, no gatean lo suficiente y caminan más tarde.^(5,6)

Los andadores son responsables de diversas lesiones. La mayoría de las lesiones graves se deben a caídas por las escaleras. Otros mecanismos de lesión son vuelcos o desplomes, atrapamiento de dedos y acceso a diversos peligros. Las heridas incluyen traumatismos craneoencefálicos, fracturas, quemaduras, lesiones dentales, laceraciones e intoxicaciones.^{7,8}

A pesar de ser usados bajo la supervisión de un adulto, la velocidad que pueden alcanzar los niños en los andadores es mayor que aquella a la que puede reaccionar el adulto, por lo que quedan expuestos a velocidades, distancias o alturas que no pueden manejar.

Pese a que la mayoría de los pediatras desaconseja su utilización, el porcentaje de uso de andadores en Argentina va desde el 40% hasta el 72%. Muchos niños que utilizaron andadores sufrieron lesiones que requirieron consultas, y un 47% de los niños que consultaron a la Guardia por lesiones relacionadas con andadores requirió internación.⁹

La mayoría de los trabajos publicados coinciden en desaconsejar su uso por la ausencia de beneficios y el riesgo de lesiones. Canadá fue, en 2004, el primer país del mundo que prohibió la publicidad, venta e importación de andadores.

En los Estados Unidos, se fijaron normas de seguridad en la fabricación de andadores, que lograron una marcada disminución en el número de lesiones.⁸

Medidas de prevención

El rol del pediatra es importante pero no suficiente para desalentar el uso de andadores. Durante la consulta, muchas veces, se pierden oportunidades de prevención por diversas razones.¹⁰ La acción aislada del pediatra no alcanza y debemos bregar por intervenciones más efectivas.

La Sociedad Argentina de Pediatría desaconseja el uso de andadores. Como una primera etapa, se recomienda fomentar campañas educativas acerca del riesgo, para luego intentar una legislación adecuada.

SISTEMAS DE RETENCIÓN INFANTIL

Las lesiones por transporte son una de las primeras causas de muerte y secuelas graves en niños y jóvenes. Para evitar las consecuencias de un choque, existen dispositivos de seguridad pasiva, que constituyen medidas efectivas de prevención secundaria.¹¹

Cinturones de seguridad y sistemas de retención infantil

El lazo superior del cinturón debe pasar por el tórax y la zona clavicular, y la parte inferior, por la raíz de los muslos; la columna del niño debe apoyar sobre el respaldo. Estas condiciones se logran entre los 8 y los 12 años de edad y a los 150 cm de altura.¹²

Un niño transportado en los brazos de un adulto, al sufrir una colisión, multiplica su peso y resulta imposible sostenerlo. Esto le ocasionará serias lesiones al ser despedido o al ser golpeado dentro del vehículo.¹¹

Existen importantes diferencias entre bebés y niños respecto a los adultos. Es por ello por lo que se utilizan sistemas de retención que se adaptan a sus características anatómicas. Los sistemas de retención infantil (SRI) reducen las defunciones de lactantes un 71% y las de niños pequeños un 54%.¹³

El niño debe ubicarse sentado mirando hacia atrás para evitar la hiperflexión cervical en caso de choque frontal durante el mayor tiempo posible.

Pese a que los SRI constituyen probadas medidas de seguridad, su uso no está difundido y solo es obligatorio por ley en algunas ciudades. Según estimaciones de diversos organismos, solo una minoría de pasajeros los utiliza.^{14,15}

Legislación

En Argentina, existe una heterogeneidad inadmisibles en cuanto a la utilización de medidas de seguridad y, en particular, al uso de SRI.¹⁶ La legislación es desigual, incompleta y desactualizada.

Por encima de los mínimos legislativos, es importante que los pediatras aconsejemos a los padres lo que tiene probado beneficio en la prevención de las lesiones de transporte.

Tipos de sistemas de retención infantil

Las sillas se clasifican según el peso y la talla del niño en grupos: 0, 0+, 1, 2 y 3. Sus características e indicaciones pueden observarse en la *Figura 1*.

El SRI se debe elegir según la edad y el peso del niño, así como por la facilidad de instalación en el automóvil. Se aconseja leer el manual del vehículo, las instrucciones del fabricante del SRI y llevar al niño y el coche en el momento de comprar la sillita.

Se recomienda elegir productos certificados; no utilizar sillas usadas que hayan sufrido golpes o con piezas faltantes y sustituirlas después de 6 años de uso.

Instalación del sistema de retención infantil

La fijación deberá ser adecuada. En caso de una colisión, no sirve de nada tener una buena silla mal colocada.¹¹

Actualmente, coexisten tres sistemas de anclajes, que ofrecen buenas condiciones de

seguridad: el sistema tradicional, que utiliza los cinturones del vehículo; el sistema ISOFIX, con ganchos fijos; y el sistema LATCH, con ganchos y correas.

El SRI irá colocado en la plaza central del asiento trasero del automóvil, pues es la que ofrece mayor seguridad en caso de colisión.

Recomendaciones^{11,17}

- Todos los niños deben viajar en un SRI mirando hacia atrás hasta los 2 años o hasta alcanzar el peso y la talla máximos permitidos.
- En viajes largos, cuando es necesario alimentar o atender a niños pequeños, se sugiere detener el vehículo para hacerlo.
- Los niños que han superado el límite de peso y de altura máximo del SRI anterior pueden utilizar un SRI mirando hacia adelante. Luego de superar los límites de este SRI, utilizarán dispositivos elevadores.
- Aquellos mayores de 12 años o de 1,50 m utilizarán el cinturón de seguridad provisto por el automóvil.
- Todos los menores de 12 años deben viajar en el asiento trasero.
- El niño debe viajar dentro de un SRI desde la salida de la maternidad. Aún en trayectos cortos, todos los niños deben utilizar las sillitas para viajar seguros.
- Las sillitas se utilizan exclusivamente para el transporte de los niños. Se desaconseja el uso del "huevito" como lugar de juego o descanso.
- Transporte en motocicletas: no existen sistemas de protección para niños. La recomendación es NO transportar a niños menores de 12 años en estos vehículos.

COCHECITOS PARA BEBES

Un cochecito es un vehículo con ruedas para el transporte de bebés o niños. Hay recomendaciones aplicables a todos (calidad de los materiales, estado de conservación, ruedas grandes y con sistema de frenado, sujeción con sistemas de retención infantil), pero otras que son específicas para cada modelo. Es recomendable leer los manuales de instrucción para asegurar un armado y uso seguro.

Se describen como lesiones más frecuentes las caídas; además, la estrangulación, la asfixia, los traumatismos múltiples (especialmente, de cráneo), las lesiones o las amputaciones parciales o totales de dedos, la incapacidad ventilatoria, las lesiones en la piel, el aplastamiento, las quemaduras.^{18,19}

Tipos de cochecitos

Cochecito clásico o coche cuna: el bebe está recostado frente a la persona que lo empuja. Tiene la forma de una pequeña cuna y se asienta sobre un chasis con ruedas. Llevan a los niños en él desde que nacen hasta alrededor de 3 o 4 años.

Coche paragüita: la principal característica es su liviandad y su plegado compacto y sencillo.

Sistemas polivalentes: consisten en un chasis, un asiento y una cuna de bebe desmontable, que se encajan en el chasis según la edad del niño.

Sistemas 3 en 1: permiten, además de un asiento y una cuna desmontable, encajar sobre el chasis la silla de bebe para el automóvil.

Coche de tres ruedas: posee 3 grandes ruedas (2 traseras, 1 delantera) y los frenos se accionan desde el mango. Se adapta a superficies irregulares.

En la *Figura 2*, se resumen los riesgos de los distintos componentes del cochecito y las medidas de prevención.

Precauciones^{20,21}

Al colocar al niño

- Controle la posición, con la cabeza extendida, con adecuado ajuste de cinturones.
- Las manos y los pies, libres al abrocharle el arnés.
- En la posición reclinada, cierre las aberturas de las piernas para que no pueda deslizarse.
- Sujete las mantas; no deje elementos sueltos.

Al circular con el coche

- Utilice siempre los arneses de seguridad.
- El niño debe estar siempre bajo supervisión directa.
- Debe circular con un adulto que no tenga limitaciones en su movilidad.
- Circule exclusivamente por la vereda; cruce por la senda peatonal; respete las reglas de tránsito. Espere en la vereda para cruzar.
- No desatienda al niño durante el traslado.
- No lo use en escaleras mecánicas.

Al dejar el coche con el niño adentro

- Asegure el frenado de las ruedas; no lo deje expuesto al sol; no sobreabrigue al niño.
- No deje colgantes que puedan favorecer la autoestrangulación.
- La vigilancia debe ser continua.

Al retirarlo

- Siempre por un adulto, con el coche frenado; no realice movimientos bruscos y retírelo

acompañando la cabeza y el tronco.

- Libere la fijación; controle que los miembros no queden atrapados.
- En un niño que deambula, vigile que, al bajar, no corra hacia la calle.

SILLAS ALTAS O TRONAS

Son sillas donde se sienta a un niño a la altura de una mesa de comedor y se utilizan para la alimentación. Pueden contar con bandejas fijas o removibles. Pueden tener ruedas para favorecer su traslado y ser plegables para facilitar su almacenamiento.

Las sillas altas pueden causar lesiones en los niños, por fallas en el producto y/o prácticas inseguras en su uso.^{22,23} Son más frecuentes las lesiones por caídas y menos frecuentes las quemaduras y otras lesiones. La sujeción correcta del niño evita la mayoría de las lesiones.^{22,24}

La *Figura 3* resume los riesgos y las recomendaciones para el uso de sillitas.

Recomendaciones^{1,25}

Al elegir una silla alta

- Es conveniente que no sea muy alta.
- Utilice sillas sin ruedas.
- Con base de sustentación amplia para minimizar el riesgo de vuelco.
- Asegure la integridad de las patas de la silla, así como de los forros, para evitar que quede expuesta la gomaespuma y permitir una buena higiene.
- Coloque gomas en las patas de las sillitas.
- Sistema de sujeción: cinturón de 5 puntos o, al menos, de 3 puntos. Con hebillas seguras, fáciles de operar para los adultos y a prueba de niños.
- Bandejas con mecanismos seguros de fijación, que impidan su desprendimiento o el atrapamiento de dedos.
- Material: sin aristas, bordes afilados, materiales tóxicos o piezas pequeñas que puedan desprenderse.
- Mantenga la silla en buen estado de conservación e higiene.
- En sillas usadas: observe que sean de buena calidad, no deterioradas.
- No use las antiguas sillas de madera. No compre sillas en lugares inseguros: internet o usadas.

Al usar la silla alta

- El niño debe encontrarse sujeto siempre y con supervisión permanente.

- Úsela solo en el momento de la comida y con un adulto que acompañe.
- No permita ni favorezca movimientos o juegos bruscos.
- No deje que los niños mayores se suban o cuelguen de la silla.
- Advierta el riesgo de que el niño puede impulsarse con sus pies y volcar la silla.
- Si la silla tiene ruedas, bloquéelas.

Al ubicar la silla alta

- Apóyela sobre una superficie firme, con un centro de gravedad adecuado.
- No la ubique en una superficie mojada o resbaladiza.
- Manténgala lejos de ventanas, electrodomésticos, correas de persianas, enchufes, tóxicos y medicamentos y todo otro elemento peligroso.
- Lejos de objetos en los que pueda apoyarse y empujar.
- Aleje objetos atractivos del campo visual del niño.
- Quite el mantel de la mesa.
- Luego de utilizarla, pliéguela o guárdela.

CUNAS SEGURAS

La cuna es un tipo de cama para niños pequeños con barrotes laterales para evitar caídas. Son fabricadas con diferentes materiales, como madera, metal o plástico.

Se utilizan desde los 2 o 3 meses hasta que el niño alcanza 90 cm de altura.

Los lactantes pasan gran parte de su tiempo en la cuna, que es considerada un espacio seguro; sin embargo, las cunas, a veces, presentan riesgos.²⁶ Las lesiones pueden ir desde caídas, intoxicaciones y quemaduras hasta muertes por asfixia o síndrome de muerte súbita de la infancia.^{23,27}

Los riesgos pueden ser generados por mal diseño, fabricación defectuosa, armado equivocado o uso inadecuado.²⁶

La Figura 4 resume las recomendaciones de una cuna segura y su uso adecuado.

Recomendaciones

Al elegir la cuna

Materiales: madera, metal o plástico sin astillas, tornillos expuestos, puntas agudas o aristas filosas. Los ángulos deben ser redondeados. La pintura, sin sustancias tóxicas.²⁵

Barrotes laterales: el espacio entre barrotes debe ser menor de 6 cm y mayor de 4,5 cm.

La altura del lateral debe ser, por lo menos, de 60 cm. Evite la colocación de juguetes o mantas.

No se recomiendan las cunas con barandas móviles.^{25,28,29}

Estabilidad: son más seguras las cunas con patas firmes y fijas. En caso de tener ruedas, se recomienda un mecanismo seguro de bloqueo. Los pernos y tornillos deben estar bien ajustados. Se recomienda probar la estabilidad de la cuna. Si se tambalea o hace ruidos, es probable que el armado sea incorrecto.²⁸

Esquineros: se deben evitar los esquineros grandes o con perillas decorativas que puedan enganchar la ropa o collares del niño.

Evite los espacios de atrapamiento.²⁹

Cunas usadas: los riesgos por fragilidad, inestabilidad, partes faltantes o rotas y errores de reensamblado aumentan con los años y el uso. Las cunas antiguas son atractivas por su apariencia, pero muy inseguras en su diseño.

Colchones

El colchón debe ser de material firme. Vigile roturas para evitar que el relleno de gomaespuma se escape.^{25,30}

Debe ser del tamaño exacto de la cuna. No debe haber más de 2 cm entre el borde del colchón y la cuna.^{25,30}

Uso seguro de la cuna

Evite elementos colgantes (sogas, hilos, juguetes colgantes, móviles, etc.), pues pueden provocar autoestrangulamiento. No deje, en el entorno, fundas plásticas ni objetos pequeños.

La cuna debe colocarse, al menos, a 90 cm de enchufes, cables y correas.

Ropa blanda: las almohadas, edredones, acolchados y otras superficies suaves son peligrosos en el entorno del sueño; pueden aumentar el riesgo de muerte inesperada del lactante y asfixia accidental. Por los riesgos de sofocación, no se recomiendan los protectores de cunas (chichoneras) ni tampoco los posicionadores o nidos.³¹

Sueño seguro durante el primer año de vida^{31,32}

Recomendamos que el bebé duerma boca arriba, en un colchón firme de igual tamaño que la cuna, sin objetos dentro de ella, tapado hasta las axilas con los brazos por fuera.

Se recomienda que comparta la habitación de los padres, pero no la cama.

Evite el exceso de abrigo y la temperatura ambiente elevada. No exponga al niño al

humo del tabaco desde el embarazo. Se debe alimentarlo con leche materna y ofrecer el chupete para dormir cuando la lactancia esté bien establecida.

Son riesgosos **para dormir**, en los primeros meses de vida, los siguientes lugares: la cama de los padres, los “huevitros” (solo deben utilizarse para el transporte), las eslingas y los columpios.

CAMAS CUCHETAS, LITERAS O MARINERAS

La cama cucheta está formada por dos o más camas superpuestas. El soporte donde asienta el colchón de la cama superior se encuentra a más de 81 cm del piso. Su uso es muy frecuente para ahorrar espacio en viviendas pequeñas en familias con más de un hijo.

Los lesionados más frecuentes son los varones y, a pesar de que no debe ser utilizada por niños menores de 6 años, la mitad de los afectados son de esa edad.³³

El mecanismo de lesión más común asociado a cuchetas son las caídas, pero también pueden producirse estrangulación o ahorcamiento accidental, atrapamiento de extremidades, caída de la cama superior sobre la inferior, lesiones por ventiladores de techo o lámparas.

Las lesiones mayores son politraumatismos, fracturas de cráneo, contusiones cerebrales, fracturas de huesos largos y lesiones de bazo. Las lesiones menores incluyen fracturas menores, contusiones y torceduras, laceraciones de piel y fracturas dentales.^{33,34}

Recomendaciones

La *Figura 5* resume los riesgos y las recomendaciones en el uso de cuchetas.

No se recomienda el uso de camas marineras para niños en general y, en especial, el uso de la parte superior de la cama cucheta para menores de 6 años. Si, por motivos de espacio, tiene que utilizarla, le recomendamos lo siguiente:

1. Elija el lugar correcto³⁵

- Coloque la cama en un rincón.
- No coloque la cama cerca de un ventilador de techo.
- Coloque una luz nocturna cerca de la escalera.
- Mantenga despejada y ordenada el área del piso circundante.

2. Elija cuchetas seguras³⁶

- Si compra un mueble para armar, siga las instrucciones de montaje con cuidado.

- Revise la estructura para detectar posibles grietas, tornillos sueltos o puntos débiles.
- Asegúrese de que el soporte del lecho superior sea fuerte.
- Asegúrese de que la escalera no esté suelta o rota.
- Ponga barandas a ambos lados de la litera de arriba.
- No deben quedar espacios entre la baranda y el colchón.
- Utilice los colchones de tamaño correcto.
- Homologación y certificación del mueble.

3. Eduque a los niños para el uso correcto de las cuchetas³⁵

- Hable con sus hijos sobre la seguridad en la litera.
- Los niños menores de 6 años no deben dormir ni jugar en la litera de arriba.
- Muéstrelas cómo utilizar la escalera.
- La cucheta no debe ser utilizada como un juego.
- No permita que haya más de un niño en la cama superior.
- Nunca cuelgue o ate pañuelos, cuerdas, cinturones o bufandas de la litera de arriba. ■

REFERENCIAS

1. Sengölge M, Vincenten J. Child Product Safety Guide: potentially dangerous products. Birmingham: European Child Safety Alliance, EuroSafe; 2013. [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.childsafetyeurope.org/publications/info/product-safety-guide.pdf>.
2. Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM. Bright futures. Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents. 3rd ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2008.
3. García Valdés M, Suárez Marín M. El método Delphi para la consulta a expertos en la investigación científica. *Rev Cuba Salud Pública* 2013;39(2):253-67.
4. Rivara FP, Johansen JM, Thompson DC. Research on injury prevention: topics for systematic review. *Inj Prev* 2002;8(2):161-5.
5. Siegel AC, Burton RV. Effects of baby walkers on motor and mental development in human infants. *J Dev Behav Pediatr* 1999;20(5):355-61.
6. Garrett M, McElroy AM, Staines A. Locomotor milestones and babywalkers: cross sectional study. *BMJ* 2002;324(7352):1494.
7. Esparza Olcina MJ. Prevención de lesiones infantiles por accidente doméstico [Internet]. Madrid: Recomendaciones Prev Infad/PAPPS; 2011. [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: http://www.aepap.org/previnfad/accidentes_domesticos.htm.
8. Shields BJ, Smith GA. Success in the prevention of infant walker-related injuries: an analysis of national data, 1990-2001. *Pediatrics* 2006;117(3):e452-9.
9. Waisman I, Ubeda C, Zabala R. Lesiones por andadores registradas en Sistema de Vigilancia de Lesiones (S.I.V.I.L.E.) [abstract]. En: Sociedad Argentina de Pediatría. 6.º Congreso

- Argentino de Pediatría General Ambulatoria; 2014 Nov 19-21; Buenos Aires, Argentina.
10. Waisman I. Prevención de lesiones de 0 a 3 años. PRONAP 2013. Módulo N° 2. Buenos Aires: SAP; 2013. Págs.9-30.
 11. Navarro LD. ¿Qué deben saber los pediatras sobre las sillitas para autos? Sistemas de retención infantil para automóviles. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(3):247-50.
 12. Fiorentino JA, Dell'olio A. Seguridad dentro del automóvil y los niños pasajeros. *Rev Hosp Niños B Aires* 2013;55(249): 97-107.
 13. US Department of Transportation. National Highway Traffic Safety Administration. Report to Congress: Child Restraint Systems, Transportation Recall Enhancement, Accountability, and Documentation Act, February 2004. [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.nhtsa.gov/Research/Child+Seat+Research>.
 14. Argentina. Ministerio del Interior y Transporte. Dirección Nacional de Observatorio Vial [Internet]. [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://observatoriovial.seguridadvial.gov.ar>.
 15. Luchemos por la Vida. Estudio sobre niños dentro del automóvil [Internet]. Buenos Aires: Luchemos por la Vida; 2009. [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.luchemos.org.ar/es/investigaciones/estudio-sobre-ninos-dentro-del-automovil>.
 16. Fiorentino J. Aspectos relacionados con el transporte vehicular seguro. *Rev Hosp Niños B Aires* 2013;55(249):84-5.
 17. Asociación Española de Pediatría. Viajes seguros: sistemas de retención infantil. [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://enfamilia.aeped.es/prevencion/nino-viaja-seguro-sistemas-retencion-infantil>.
 18. Chowdhury RT. Injuries and deaths associated with nursery products among children younger than age five. Bethesda: Consumer Product Safety Commission; 2012 [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.cpsc.gov/PageFiles/136143/nursery11.pdf>.
 19. Powell EC, Jovtis E, Tanz RR. Incidence and description of stroller-related injuries to children. *Pediatrics* 2002;110(5):e62.
 20. Watson WL, Ozanne-Smith J. The use of child safety restraints with nursery furniture. *J Paediatr Child Health* 1993;29(3):228-32.
 21. US Consumer Product Safety Commission. Safety Alert: Infants in strollers must be properly secured at all times serious risk of entrapment and strangulation. Bethesda: CPSC; 2010. [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.cpsc.gov/PageFiles/113400/5096.pdf>.
 22. Kurinsky RM, Rochette LM, Smith GA. Pediatric injuries associated with high chairs and chairs in the United States, 2003-2010. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53(4):372-9.
 23. Mack KA, Gilchrist J, Ballesteros MF. Injuries among infants treated in emergency departments in the United States, 2001-2004. *Pediatrics* 2008;121(5):930-7.
 24. Powell EC, Jovtis E, Tanz RR. Incidence and description of high chair-related injuries to children. *Ambul Pediatr* 2002;2(4):276-8.
 25. Subcomisión de Prevención de Lesiones. Manual de prevención de lesiones. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2012.
 26. Yeh ES, Rochette LM, McKenzie LB, Smith GA. Injuries associated with cribs, playpens, and bassinets among young children in the US, 1990-2008. *Pediatrics* 2011;127(3):479-86.
 27. Shapiro-Mendoza CK, Kimball M, Tomashek KM, Anderson RN, et al. US infant mortality trends attributable to accidental suffocation and strangulation in bed from 1984 through 2004: are rates increasing? *Pediatrics* 2009;123(2):533-9.
 28. Comisión de Seguridad de Productos del Consumidor de EE. UU. Para que su bebe duerma seguro, primera parte: la cuna. [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://onsafety.cpsc.gov/es/2010/02/18/para-que-su-bebe-duerma-seguro-primera-parte-la-cuna/>.
 29. European Child Safety Alliance. Consumer rights for child safety products. Final report. Amsterdam: European Child Safety Alliance; 2004. [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://unsafeproducts.eu/tips/25-dangers-to-children/>.
 30. Liga de Acción del Consumidor. Cunas: ¿están seguros los bebés? [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: http://www.adelco.org/images/productos/Cunas_Seguras.pdf.
 31. Fundación para el Estudio y la Prevención de la Muerte Infantil y Perinatal. Ropa de cama y aumento del riesgo del Síndrome de Muerte Súbita del Lactante. [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.sids.org.ar/bolsadedormir1.html>.
 32. Grupo de Trabajo en Muerte Súbita e Inesperada del Lactante. Consideraciones sobre el sueño seguro del lactante. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(3):285-7.
 33. Mack KA, Gilchrist J, Ballesteros MF. Bunk bed related injuries sustained by young children treated in emergency departments in the United States, 2001-2004, National Electronic Injury Surveillance System - All Injury Program. *Inj Prev* 2007;13(2):137-40.
 34. Gelfman MG, Ledesma J, Huier F, Volonté P, et al. Trauma por caída de altura en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(5):414-9.
 35. Rasch H. Rest easy with these bunk bed safety tips. *AAP News* 2012;33(7).
 36. US Consumer Product Safety Commission. Bunk Beds Business Guidance. [Acceso: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.cpsc.gov/en/Business--Manufacturing/Business-Education/Business-Guidance/Bunk-Beds/>.

Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Resumen ejecutivo

*Diagnostic criteria and treatment of childhood tuberculosis.
Executive summary*

Comité Nacional de Neumonología y Comité Nacional de Infectología
Coordinadora: Dra. Norma E. González.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.189>

Véase el texto completo en formato electrónico, en la sección "Consensos" del sitio web de la Sociedad Argentina de Pediatría www.sap.org.ar

En 2013 en Argentina se notificaron 8974 casos nuevos de tuberculosis, la tasa nacional fue de 21,3 por 100 mil habitantes, pero muestra marcadas diferencias regionales.

La distribución de la tasa de incidencia de tuberculosis según grupos de edad señala que la misma aumenta en menores de 5 años, adolescentes y adultos jóvenes.

La Sociedad Argentina de Pediatría y el Ministerio de Salud de la Nación han asumido el compromiso de implementar en nuestro país la iniciativa "**Plan de trabajo para la Tuberculosis infantil propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS): Hacia cero muertes**" con el compromiso de redoblar esfuerzos para evitar que los niños mueran de enfermedades que pueden prevenirse, como la tuberculosis.

La actualización de los Criterios de Diagnóstico y Tratamiento forma parte de estas acciones. Se ha trabajado sobre el consenso publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría* en el año 2002 y actualizado en 2007, adaptando los lineamientos sugeridos por la OMS y el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis a las particularidades que presentan los niños en nuestro país.

Los temas que se han desarrollado son los siguientes:

Diagnóstico: El diagnóstico de tuberculosis en la infancia surge de la suma de elementos clínicos,

radiológicos y el antecedente de contacto con un foco tuberculoso. El diagnóstico se confirma con el hallazgo del bacilo tuberculoso en secreciones o tejidos, un resultado que es muy poco frecuente en pediatría.

Se describen los puntos importantes a tener en cuenta en la anamnesis, las manifestaciones más comunes de enfermedad: tos, síndrome febril, falta de apetito, pérdida de peso o falta de progreso y cansancio o falta de actividad. Son síntomas que persisten al menos durante más de dos semanas, sin mejora con los tratamientos habituales. Los niños mayores y adolescentes pueden presentar enfermedad similar a la del adulto con baciloscopía de esputo positiva, por lo que se recomienda que utilicen barbijo.

Diagnóstico radiológico: Se jerarquizan las imágenes que puede presentar la tuberculosis pulmonar en la radiografía de tórax: adenopatías intratorácicas, atelectasia, obstrucción parcial con hiperinsuflación, neumonía con derrame pleural o sin él, masa pulmonar, diseminación intrabronquial, consolidación multifocal o bronconeumonía y cavitación o diseminación hematogena (miliar).

Prueba tuberculínica: Sigue siendo útil como elemento auxiliar de diagnóstico en la tuberculosis infantil. El objetivo principal de la prueba tuberculínica es distinguir

Correspondencia:
Dra. Norma González:
negonza@intramed.net

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 24-11-2015
Aceptado: 26-11-2015

entre quienes están infectados con *M. tuberculosis* y quienes no lo están. En nuestro país se considera un resultado positivo con un tamaño igual o mayor a 10 milímetros. En los individuos VIH positivos y otros inmunocomprometidos este límite es de 5 milímetros.

Diagnóstico bacteriológico: Se describen los métodos para tomar y remitir las muestras al laboratorio para aislamiento del bacilo, tipificación y prueba de sensibilidad a fármacos. En pediatría la baciloscopía y las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos pueden ser negativas, y el mayor rendimiento diagnóstico se obtiene con el cultivo.

Tuberculosis extrapulmonar: Constituyen entre el 15% y el 20% de todas las formas de tuberculosis. Pueden acompañarse de tuberculosis pulmonar en actividad de cualquier magnitud, o de lesiones curadas. Los síntomas generales son similares a los de las formas pulmonares, y se agregan los específicos para cada localización: agrandamiento no doloroso de ganglios linfáticos, con o sin fistulización, deformidad de la columna vertebral (giba), meningitis a líquido claro con aumento de la presión intracraneal, derrame pleural, derrame pericárdico, distensión abdominal con ascitis.

Se sugieren los métodos diagnósticos a emplear según cada localización.

Tuberculosis en el recién nacido: La tuberculosis congénita suele presentarse en las primeras semanas de vida y la mortalidad es alta. La tuberculosis neonatal es la adquirida después del nacimiento a través de la exposición del recién nacido a un enfermo bacilífero. En ambos casos los síntomas son inespecíficos e incluyen letargo, fiebre, mala actitud alimentaria, dificultad respiratoria, neumonía sin respuesta al tratamiento, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, distensión abdominal con ascitis o un cuadro clínico de "sepsis neonatal" con tuberculosis diseminada.

Formas clínicas: Infección tuberculosa (primoinfección), forma moderada (o común) y forma grave (miliar, pulmonar progresiva, complicada, asociada a enfermedades

inmunodepresoras, tuberculosis ganglionar diseminada, osteoarticular, genitourinaria, abdominal, pericárdica, meníngea, empiema o pleural bilateral).

Tratamiento: En el documento se establecen los esquemas de tratamiento según la gravedad de las diferentes formas clínicas. Se recomienda adecuar las dosis de cada fármaco, se desarrollan los efectos adversos y su manejo, uso de corticoides, los controles durante el tratamiento, y las situaciones especiales como el embarazo, lactancia, hepatopatía e insuficiencia renal.

Prevención: Se desarrollan las estrategias disponibles en este momento según las características epidemiológicas de nuestro país: **Vacunación con BCG** al recién nacido, para disminuir la susceptibilidad a la infección. **Quimioprofilaxis** a todo paciente infectado con riesgo de enfermar, y a los contactos de alto riesgo expuestos a un enfermo bacilífero.

Estudio de contactos: Identificar a las personas que estuvieron expuestas al bacilo de la tuberculosis, diagnosticar si han desarrollado una tuberculosis activa o tienen una infección tuberculosa, tratar a los que han desarrollado la enfermedad y a los portadores de infección latente luego de descartar tuberculosis activa.

Situaciones especiales: Se desarrollan aspectos vinculados a una mayor morbimortalidad por tuberculosis como la coinfección con **VIH/Sida**, y la **tuberculosis fármacorresistente**.

Anexos: Bioseguridad: por tratarse de una enfermedad infectocontagiosa, el manejo de los enfermos, materiales biológicos y protección del personal de salud es sumamente importante.

Definiciones operativas: Se incluyeron estas definiciones para la correcta notificación de casos al Programa de Control de la Tuberculosis.

Los profesionales involucrados en la elaboración y discusión de este consenso deseamos que el mismo pueda ser una herramienta de consulta, útil para quienes se enfrentan con este problema de salud, y entre todos, alcanzar el objetivo: no más muertes por tuberculosis en niños y adolescentes. ■

Ayer y hoy de la exsanguinotransfusión en recién nacidos

Past and present in neonatal exchange transfusion

La exsanguinotransfusión (ET) contribuyó a disminuir la mortalidad infantil y prevenir el *kernicterus* ante la hiperbilirrubinemia grave. Al cumplirse 70 años de su empleo y teniendo en cuenta la infrecuencia actual del mismo, considero una buena oportunidad para recordar nuestra experiencia con este tratamiento genial. Me referiré a la historia de la ET a través de la vena umbilical,¹ íntimamente ligada a la historia misma de la Neonatología. El uso de la vena umbilical fue un hito extraordinario en el cuidado del recién nacido (RN) y resultó esencial en reanimación neonatal, shock, síndrome de dificultad respiratoria, septicemia, etc. Asimismo, su uso permitió la administración de solución fisiológica, sangre, drogas, determinación de la presión venosa central y cateterismo cardíaco.

El Dr. Louis Diamond fue el primero en utilizar la vena umbilical en la ET, en octubre de 1946 en el Boston Lying-in Hospital, un hecho histórico de enorme trascendencia en la Neonatología. Los objetivos de la ET son disminuir los niveles de bilirrubina sérica indirecta, corregir la anemia, reemplazar hematíes "sensibilizados" por sanos, disminuir las tasas de anticuerpos anti Rh y del grupo A o B maternos en sangre del RN, reducir productos de hemólisis en la eritroblastosis fetal, incompatibilidad ABO y deficiencia de G6PD. La remoción de productos hemolizados evitaba la reducción de la albúmina sérica, para evitar el aumento de la bilirrubina "libre", tóxica para el cerebro. Recuerdo que como residente de pediatría durante mis rotaciones por la Maternidad Sardá seguíamos la curva de ascenso de bilirrubina en mg/hora y hacíamos la correlación con la curva de Diamond.² Durante la década de 1970 usando esta curva llegamos a obtener la prevención del *kernicterus*, logro también asociado a la medición de títulos maternos de anticuerpos, antecedentes de enfermedades hemolíticas graves y otros factores de riesgo; y además, los niveles de hemoglobina, bilirrubina y reticulocitos en sangre del cordón umbilical.

Diamond observó que el 80-90% de los RN con eritroblastosis y valores de bilirrubina ≥ 40 mg/dl desarrollaba *kernicterus*, 50% cuando presentaban ≥ 30 mg/dl y no hubo casos de *kernicterus* entre 200 RN estudiados con bilirrubinas < 20 mg/dl.² Con la ET y las curvas de Diamond, pediatras y neonatólogos en el mundo entero, vieron la desaparición del *kernicterus* por espacio de 20 años. Sin duda que también contribuyeron la fototerapia y la gammaglobulina anti-D a madres Rh negativas.

Lamentablemente, en 1991 comienzan a aparecer nuevos casos en varios países. En EE.UU.,

se incriminan muchos factores responsables de "este paso atrás" y del resurgimiento del *kernicterus*. Considero que hubo varios errores, la crítica de la "vigintofobia", o fobia a los 20 mg/dl, ignorar el trabajo y experiencia de Diamond, ignorar las investigaciones publicadas sobre la toxicidad de la bilirrubina, desconocer los factores agravantes, la estadía hospitalaria sumamente corta al nacer, planes de salud y compañías de seguro que no cubrían la hospitalización e ignorancia acerca de alimentación al pecho correcta. A esto se suma, una nueva generación de médicos residentes y pediatras que no estaban familiarizados con la eritroblastosis y menos aún, en reconocer los peligros de la hiperbilirrubinemia. Como si esto fuera poco, las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) en 1994 recomendaban en RN de bajo riesgo la ET con bilirrubinemia ≥ 30 mg/dl.

En la última revisión que hicimos de la técnica, equipo y precauciones de la ET³ observamos que no cambiaron sustancialmente comparado con lo que describió Diamond en 1950.² Hoy usamos bandeja de descarte que contiene prácticamente todos los instrumentos necesarios, catéteres, jeringas, llave de cuatro vías, líneas de tubos de extensión, bolsa de desecho de sangre (casi los mismos que figuran en la técnica original). Una diferencia es el uso del calentador de sangre en nuestro servicio; en muchos hospitales el banco de sangre provee la sangre calentada.

En las décadas del 60 y 70, la ET era un tratamiento sumamente común en nuestras maternidades y Unidades de Cuidado Intensivo, dos o tres por noche era lo habitual. Luego con el descubrimiento de la gammaglobulina, el uso de la fototerapia y la mejoría del cuidado prenatal, fuimos observando la desaparición progresiva de la ET. La estadísticas del Hospital Good Samaritan en Cincinnati USA, muestran 32 ET por semana en los años 60's, un promedio de 200 por año en los 70 y actualmente se hacen 1 o 2 por año. Esto ocasiona que muy pocos médicos residentes y becarios de Neonatología puedan adquirir suficiente experiencia en su realización.

Otro factor que contribuyó a disminuir la ET fue la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG). Las guías de la AAP en 2004⁴ recomiendan la administración de IVIG en eritroblastosis (casos selectivos), cuando la bilirrubina continúa elevándose, a pesar de fototerapia intensa, o alcanza a 2-3 mg/dl de la indicación de ET. Aunque el tratamiento podría ser efectivo en bloquear anticuerpos, disminuir la hemólisis y la bilirrubinemia, los resultados no han

sido generalizados. Dos publicaciones recientes, en Ankara, Turquía in 2011⁵ y Río de Janeiro, Brasil en 2013,⁶ demuestran que la administración de IVIG no fue efectiva en reducir la necesidad de la ET en eritroblastosis e incompatibilidad ABO. En mi experiencia con la ET recuerdo que en muchas oportunidades, como en la deficiencia de G6PD o en neonatos con cefalohematoma, la IVIG no fue efectiva para evitar la ET. No existen trabajos aleatorizados controlados donde la asignación sea clara, comparando la eficacia de ET versus IVIG. El entusiasmo por la IVIG pudo deberse a la simplicidad de ordenarla y administrarla comparada con la relativa complejidad de la ET y en especial a la notable falta de experiencia en los neonatólogos.

No creo, por lo tanto, que la ET desaparezca de nuestros servicios y se convierta en un tratamiento obsoleto.

La tradición de “ver una ET, hacer una y enseñar una” se ha ido perdiendo. En mi generación desgraciadamente había muy pocos estudios aleatorizados controlados en Neonatología y no existía la Medicina Basada en Evidencia. No obstante, pudimos transmitir de uno a otro las “perlas y errores” de la ET que salvó en nuestro país la vida de miles de RN. Muchas de estas “perlas y errores”, jamás se publicaron y solo permanecen en nuestra memoria. Cualquier residente que tuvo la suerte de trabajar o rotar por la Maternidad Sardá o el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez podrá reconocer fácilmente estos hechos.

En la actualidad, aun cuando la técnica de la ET es fácil de enseñar, los detalles son múltiples³ y la falta de pericia del equipo de Neonatología puede traer graves consecuencias para el RN. Esta realidad se extiende a todos los niveles hospitalarios como los Departamentos de Enfermería, Obstetricia, Radiología, Laboratorio, Hematología, Banco de Sangre y otros. La necesidad de ET hoy en día, produce un “caos total” en las Unidades de Cuidado Intensivo. Esta situación caótica proviene de nuestra ignorancia al no saber, por ejemplo, cómo iniciar una ET, donde está el equipo y menos aún como van las conexiones. Asimismo, del estrés que uno tiene al conocer que la enfermera que nos ayudará jamás ha visto una ET. Esto aumenta el riesgo de complicaciones asociados al procedimiento.

Afortunadamente, la etiología de la hiperbilirrubinemia marcada en 2015 es muy diferente que en 1968 cuando predominaba la isoimmunización Rh grave. En consecuencia, la mortalidad y morbilidad de la ET antes de 1990 era más elevada y después de 1990 la mayoría de las complicaciones fueron: trombocitopenia en 44%, hipocalcemia en 29% y acidosis metabólica en 24%,³ fáciles de corregir con tratamientos efectivos. La mortalidad actual es del 1%.⁷ Recomiendo tener

módulos de enseñanza o guías, similares a los de la resucitación del RN, conocer las conexiones entre las llaves y asegurar la sangre donante y del paciente. Esto se puede hacer en un póster con fotografías de las llaves y conexiones y también con situaciones “simuladas” usando un maniquí. Estos aspectos se describen detalladamente en *NeoReviews* y *Proneo*, Programa de Actualización en Neonatología,^{3,7} que son útiles para el residente de guardia en la preparación de una ET. Recientemente, en 2013, el Hospital de Niños de Saint Louis, Missouri publicó dos videos de instrucción, cateterización de la vena umbilical⁸ y la técnica de la ET.⁹

Finalmente, insisto en que es indefectible que la ET sea realizada por un neonatólogo con experiencia, que conozca bien la técnica y las complicaciones posibles. Solo así, se podrá lograr un tratamiento seguro. ■

Agradecimiento: El autor agradece al Dr. José M. Ceriani Cernadas, Editor de *Archivos Argentinos de Pediatría*, por su generosa y desinteresada ayuda en la revisión crítica de este manuscrito.

Dr. Horacio S. Falciglia
Neonatólogo, Hospital de Niños, Cincinnati, Ohio. USA
Profesor Emeritus, Escuela de Medicina,
Universidad de Cincinnati, Ohio.
Miembro Honorario Nacional,
Sociedad Argentina de Pediatría
Miembro Comité Editorial Internacional,
Archivos Argentinos de Pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.191>

REFERENCIAS

1. Philip AG, Diamond LK, Pearson HA. Historical perspectives: The rise and fall of exchange transfusion. *Neoreviews* 2003;4(7):e169-74.
2. Allen FH Jr, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis including exchange transfusion technique. Boston: Little, Brown and Company; 1957. Pág.57.
3. Falciglia HS, Greenwood CS. Double volume exchange transfusion: a review of the “Ins and Outs”. *Neoreviews* 2013;14(10):e513-20.
4. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114(1):297-316.
5. Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdevi O, et al. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. *Int J Hematol* 2011;93(6):700-3.
6. Santos MC, Sa C, Gomes SC Jr, Camacho LA, et al. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion* 2013;53(4):777-82.
7. Falciglia HS. Exanguinotransfusión en el recién nacido. [Curso virtual]. Programa de Actualización en Neonatología PRONEO. Séptimo Ciclo, Módulo 3. Editorial Panamericana; 2007. Págs.113-40.
8. Moeckel D, Cresalia N, Vachharajani A. Umbilical vein catheterization. *Neoreviews* 2013;14(8):e416-8.
9. Moeckel D, Julian S, Vachharajani AJ. Double volume exchange transfusion. *Neoreviews* 2013;14(10):e536-8.

Past and present in neonatal exchange transfusion

The exchange transfusion (ET) contributed to reduce infant mortality and prevent *kernicterus* in severe neonatal hyperbilirubinemia. As we reach the 70 years anniversary with the use of ET and considering how infrequent is today this procedure in our nurseries. I consider a good opportunity to remember our experience with the geniality of this treatment. Consequently, the history of the ET through the umbilical vein¹ has a strong connection with modern Neonatology. The use of the umbilical vein was an extraordinary milestone in the care of the newborn and became essential in cardiopulmonary resuscitation, respiratory distress syndrome, sepsis and many other neonatal diseases. Likewise its use allowed the administration of physiologic solution, blood, drugs, central venous pressure measurement and cardiac catheterization.

Dr. Louis Diamond was the first physician in utilizing the umbilical vein in the ET technique,² in October 1946 at the Boston Lying-in Hospital, a procedure with enormous historical influence in Neonatology. The purpose of the ET is to reduce the levels of serum unconjugated bilirubin, potentially toxic to the brain, correct the anemia, replacing "sensitized" RBC by healthy ones, remove anti-Rh IGG antibodies and also maternal anti A and anti B from newborn blood, to reduce the product of hemolysis in erythroblastosis fetalis (EF), ABO incompatibility and GP6D deficiency. The removal of products of hemolysis during the disease process ameliorate the decrease in albumin binding capacity and reduces the levels of "free" bilirubin toxic to the brain. I remember that as a pediatric resident during my rotations through Maternidad Sarda Hospital, in Buenos Aires, we followed the climbing of serum bilirubin in mg/hour and we made the correlations with the Diamond's curve of bilirubin.² During the 1970 decade, using this curve we were able to prevent *kernicterus*, success also linked to the measurement of high maternal anti-Rh titer, history of severe hemolytic disease and other risk factors; and also levels of hemoglobin, bilirubin and reticulocytes in umbilical cord blood.

Diamond observed that 80-90% of the newborns with EF and levels of bilirubin ≥ 40 mg/dl developed *kernicterus*, 50% when they had levels ≥ 30 mg/dl and there were no cases of *kernicterus* among 200 studied newborns whose serum bilirubin were < 20 mg/dl.² With the ET and the use of the Diamond's curve, pediatricians

and neonatologists in the whole world, observed the disappearance of *kernicterus* for over 20 years. Without doubt that phototherapy and the anti-D gammaglobulins to Rh negative mothers were also contributor factors.

Unfortunately, several countries begun to have new cases in 1991. In USA there are several factors incriminated for this "backward step" and the resurgence of *kernicterus*. In my judgement there were many errors such as the critic of the "vigintophobia", or phobia of the 20 mg/dl, the ignorance of all the research and experience of Dr. Diamond, the ignorance of all research published over the toxicity of bilirubin, the failure to recognize the risk factors, the "shorter" hospital stay after birth, health plans and insurance companies that did not cover the cost of hospitalization and ignorance of correct breast feeding practices. In addition we had a new generation of medical residents and pediatricians not familiarized with erythroblastosis and much less in recognizing the "dangers" of severe hyperbilirubinemia. If all of these were not enough, the Guidelines of the American Academy of Pediatrics (AAP) in 1994 recommended the ET in low risk newborns with serum bilirubin levels ≥ 30 mg/dl.

In a recent revision of the technique, equipment and precautions of the ET³ we did not observed a substantial difference compared with the one described by Diamond in 1950.² Today we use a disposable ET tray that practically contains all the needed instruments, catheters, Luer-Lok syringes, "4-way" stopcocks key, extension tubing sets and a waste blood bag (almost identical to the one described by Diamond in the original technique). One difference is the Blood Warmer for donor blood we use in our hospital; in many hospitals the Blood Bank provides the donor blood already warmed.

In the 60's and 70's decades, the ET was a very common treatment in our maternities and NICU's, two or three ET's per night was the usual practice. Then with the discovery of the anti-D gammaglobulins, the use of phototherapy and a better prenatal care, we observed the progressive disappearance of the ET from our nurseries. The statistics of the Good Samaritan NICU Hospital in Cincinnati, Ohio, has shown 32 ET per week in the 1960's, an average of 200 per year in the 1970's and at present we do 1 or 2 per year. As a result very few pediatric residents and fellows

in Neonatology can acquire enough experience to perform an ET.

Another factor which contributed to the decrease in the number of ET has been the administration of intravenous immunoglobulins (IVIG). The AAP Guidelines on Hyperbilirubinemia in 2004⁴ recommended the administration of IVIG in erythroblastosis (selective cases) if the total serum bilirubin (TSB) is rising despite intensive phototherapy or the TSB level is within 2-3 mg/dl of the exchange level. Even though the treatment could be effective by blocking antibodies receptors in RBC's, ameliorating hemolysis and bilirubin production, the results have not been universally positive. Two recent publications, in Ankara, Turkey in 2011⁵ and Rio de Janeiro, Brasil in 2013,⁶ have shown that the administration of IVIG was not effective in reducing the need for ET in EF and ABO incompatibility. In my personal experience with ET I remember that in many opportunities like in newborns with cephalohematoma or G6PD deficiency, the IVIG was not effective in avoiding an ET. There are not randomized controlled trials where the randomization method is clear, comparing the efficacy of ET versus IVIG. The initial enthusiasm for IVIG could be due to its simplicity of ordering and administering it, compared with the relative complexity of the ET and specially due to the obvious lack of experience by our current neonatologists.

Therefore, I don't believe, the ET as a treatment will disappear from our services and becomes obsolete.

The tradition of "see one ET, do one, and teach one" has been lost. In my generation unfortunately there were very few randomized control trials in Neonatology and Evidence Based Medicine did not exist; yet generations of residents, physicians and nurses were able to share the "pearls and pitfalls" of the ET that in our country saved the lives of thousands of newborns. Many of these pearls and pitfalls were never published and they only remain in our memory. Any pediatric resident who was lucky to work or rotate through Maternidad Sarda or Hospital de Niños Ricardo Gutierrez will be able to recognize easily these facts.

Today, even though the technique of the ET is easy to teach, the details of the procedure are many³ and the lack of skills by the Neonatology team can lead to serious complications for the newborn. This reality is extended to all hospital levels including the departments of Nursing, Obstetrics, Radiology, Laboratory, Hematology, Blood Bank and others. The need for an ET today,

produces a "total chaos" in our NICU's. This chaotic situation results from our ignorance of not knowing, for example, how to initiate an ET, where is the equipment that we will need and how are the connections between the keys, the waste blood bag, the donor blood and the infant. Likewise, from the "stress" we have knowing the nurse who is going to help us has never seen an ET. This will increase the risk of complications associated to the procedure.

Fortunately the etiology of severe hyperbilirubinemia in 2015 is very much different than in 1968 when severe Rh isoimmunization was predominant. Thus, mortality and morbidity from ET prior to 1990 was much higher and after 1990 the most common complications were: thrombocytopenia in 44%, hypocalcemia in 29% and metabolic acidosis in 24%,³ easily corrected with effective treatments. Mortality from ET today is 1%.⁷ We recommend the use of a simulation lab with mock trials similar to the ones we perform in Neonatal Resuscitation Program, to know and practice the connections between the key, blood donor and patient. A poster with photographs of the keys and connections can also facilitate the learning of the technique. These aspects were described in detail in *Neo Reviews* and also in *Proneo*, Update Program in Neonatology,^{3,7} which are very useful for the on call pediatric resident and neonatologist in preparing for an ET. Recently in 2013, the St Louis Children's Hospital in Missouri, published two instructional videos: Catheterization of the umbilical vein⁸ and Technique of the ET.⁹

Finally, I insist that is indefectible the ET be performed by a neonatologist with enough experience in the technique and possible complications. Only then, we will be able to achieve a safe treatment. ■

Acknowledgement: The author thank Dr. José M. Ceriani Cernadas, Editor of "*Archivos Argentinos de Pediatría*", for his selfless help and his thoughtful review of this manuscript.

Horacio S. Falciglia, M.D.

Neonatologist, Children's Hospital of Cincinnati,
Cincinnati, Ohio. USA.

Profesor Emeritus of Pediatrics, School of Medicine,
University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio.
National Honorary Member, Argentine Pediatric Society
International Editorial Committee Member,
Archivos Argentinos de Pediatría

REFERENCES

1. Philip AG, Diamond LK, Pearson HA. Historical perspectives: The rise and fall of exchange transfusion. *Neoreviews* 2003;4(7):e169-74.
2. Allen FH Jr, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis including exchange transfusion technique. Boston: Little, Brown and Company; 1957. Pág.57.
3. Falciglia HS, Greenwood CS. Double volume exchange transfusion: a review of the "Ins and Outs". *Neoreviews* 2013;14(10):e513-20.
4. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114(1):297-316.
5. Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdevi O, et al. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. *Int J Hematol* 2011;93(6):700-3.
6. Santos MC, Sa C, Gomes SC Jr, Camacho LA, et al. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion* 2013;53(4): 777-82.
7. Falciglia HS. Exanguinotransfusión en el recién nacido. [Curso virtual]. Programa de Actualización en Neonatología PRONEO. Séptimo Ciclo, Modulo 3. Editorial Panamericana; 2007. Págs.113-40.
8. Moeckel D, Cresalia N, Vachharajani A. Umbilical vein catheterization. *Neoreviews* 2013;14(8):e416-8.
9. Moeckel D, Julian S, Vachharajani AJ. Double volume exchange transfusion. *Neoreviews* 2013;14(10):e536-8.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE,
2015;373:1824-1834

Consecuencias infantiles del cáncer materno diagnosticado durante el embarazo

Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy

Amant F., Vandembroucke T., Verheecke M., Fumagalli M., Halaska M.J., Boere I., Han S., Gziri M.M., Peccatori F., Rob L., Lok C., Witteveen P., Voigt J.-U., Naulaers G., Vallaey L., Van den Heuvel F., Lagae L., Mertens L., Claes L., and Van Calsteren K., for the International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INCIP)

Resumen

Introducción: Hay una carencia de datos en la evolución a largo plazo de niños que fueron expuestos a cáncer materno, con o sin tratamiento durante el embarazo.

Métodos: En este estudio multicéntrico de casos y controles comparamos niños cuyas madres recibieron diagnóstico de cáncer durante el embarazo con niños de madres sin cáncer. Utilizamos cuestionarios de salud y las historias clínicas para recoger datos relacionados a la salud neonatal y general. Todos los niños fueron prospectivamente evaluados (por medio de examen neurológico y el test de Bayley de desarrollo infantil) a los 18 meses, 36 meses o ambos. Una evaluación cardiológica se efectuó a los 36 meses.

Resultados: Un total de 129 niños (edad mediana 22 meses; rango 12 a 42) fue incluido en el grupo de madres con cáncer (grupo con exposición prenatal), con un número pareado en el grupo control.

Durante el embarazo, 96 niños (74,4%) fueron expuestos a quimioterapia (aislada o combinada con otros tratamientos), 11 (8,56%) a radioterapia (aislada o combinada), 13 (10,1%) a cirugía (aislada o combinada), 2 (1,6%) a otros tratamientos con drogas (aislada o combinada) y 14 (10,9%) no recibieron tratamiento. El peso de nacimiento estuvo por debajo del percentilo 10 en 28 de 127 niños (22,0%) en el grupo de exposición prenatal y en 19 de 125 niños (15,2%) en el grupo control ($p=0,16$). No hubo diferencia significativa entre grupos en el desarrollo cognitivo en base al puntaje de Bayley ($p=0,08$), ni en el análisis de subgrupos. La edad gestacional al nacimiento se correlacionó con el desarrollo cognitivo alcanzado

en ambos grupos. La evaluación cardiológica a los 36 meses fue normal en 47 niños.

Conclusiones: La exposición prenatal a cancer materno con o sin tratamiento no alteró el desarrollo general, cognitivo, ni cardíaco en su infancia temprana. La prematuridad se correlacionó con peor desarrollo cognitivo, pero este efecto fue independiente del tratamiento del cáncer. (ClinicalTrials.gov number, NCT00330447).

Comentario

En el presente artículo se comparan niños cuyas madres tuvieron diagnóstico de cáncer durante el embarazo con madres de niños apareados que no tuvieron ese diagnóstico. Se trató de un estudio caso-control multicéntrico, en el cual se estudiaron 129 niños entre 11 y 44 meses en cuatro países europeos. Se estudió la función cardíaca y las funciones cognitivas con el test de Bayley II o III (según el país) a los 18 meses y a un subgrupo a los 36 meses. Las madres con cáncer recibieron, cirugía, quimioterapia, o radioterapia, solas o en combinación.

Los autores encontraron que los niños hijos de madres que tuvieron cáncer no diferían en la salud general, cuidados médicos, función cardíaca ni en las funciones cognitivas con niños controles, hijos de madres sin cáncer durante el embarazo, apareados por edad gestacional. No se encontró relación entre la dosis de quimioterapia o radiación recibida y las funciones cognitivas con el test de Bayley. Las funciones cognitivas sí estuvieron relacionadas con la edad gestacional: a mayor edad gestacional, mejores puntajes en los tests de Bayley, relación que es ya conocida¹ que se encontró tanto en el grupo de estudio como en el grupo control. El porcentaje de niños nacidos pre-término fue muy alto (61%), y si bien no hubo diferencias significativas, se encontraron más niños pequeños para la edad gestacional en el grupo de madres con cáncer.

El estudio de la funciones cognitivas se hizo a edades relativamente tempranas (36 meses), y sería bueno disponer en el futuro de datos a edades mayores. Los autores concluyen que el tratamiento del cáncer en el segundo y tercer trimestre no es dañoso para el feto. En todo el trabajo se habla del "feto" (o sea, del embarazo en el segundo o tercer trimestre), porque la quimioterapia se realizó en todo el grupo, después de la 12 semanas del embarazo.

Las mujeres embarazadas con cáncer pueden ser informadas que las probabilidades de prematuridad es mayor que en la población general, pero que los

problemas no son más serios que los hallazgos en otros niños pre-término nacidos de madres sin cáncer.

Nos parece un trabajo de importancia, que puede contribuir a fundamentar mejor el pronóstico del fruto de la concepción frente a la aparición de un cáncer en la mujer embarazada.

Dr. Horacio A. Lejarraga
Dirección General de Salud Ambiental,
Cuenca Matanza Riachuelo (ACUMAR)

1. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28(4):683-9.
2. Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, Greenspan J. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(5):658.e1-8.

PEDIATR DERMATOL 2015 MAY-JUN;
32(3):353-7.

Molusco contagioso: tratar o no tratar. Experiencia con 170 niños atendidos en forma ambulatoria en el noreste de Estados Unidos

Molluscum contagiosum: to treat or not to treat? Experience with 170 children in an outpatient clinic setting in the northeastern United States

Basdag H, Rainer BM, Cohen BA.

Resumen

A pesar de la alta prevalencia del molusco contagioso en niños, hay pocos datos epidemiológicos sobre esta infección viral común y autolimitada.

Presentamos nuestra experiencia con las características demográficas, clínicas, manejo y tiempo de resolución de 170 niños menores de 16 años atendidos por molusco contagioso en la División de Dermatología Pediátrica del Johns Hopkins Children's Center, Baltimore, Maryland, desde el 1° de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2011. Se revisaron las historias clínicas y se efectuó una encuesta telefónica.

De los 170 niños con MC 51,8% eran mujeres y 77,1% caucásicos. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue 5 años; 46,5% tenía antecedentes de dermatitis atópica. Los niños con

dermatitis atópica tuvieron significativamente más lesiones de molusco contagioso que los que no la tenían ($p < 0,05$). El 72,9% de los niños no recibió ningún tratamiento. Las lesiones desaparecieron dentro de los 12 meses en 45,6% de los niños tratados y en 48,4% de los no tratados, y dentro de los 18 meses en 69,5% de los tratados y 72,6% de los no tratados.

El tratamiento, si lo hubo, el género, la etnia, el médico que hizo el diagnóstico, el número de lesiones en el momento del diagnóstico, el número de regiones anatómicas afectadas o el antecedente de dermatitis atópica no predijeron el tiempo de resolución de las lesiones. Estas se resolvieron completamente en cerca del 50% de los niños dentro de los 12 meses y del 70% dentro de los 18 meses. El tratamiento no disminuyó el tiempo de resolución.

Comentario

La decisión entre tratar moluscos contagiosos o no, siempre es compleja dada la falta de efectividad de algunas terapéuticas disponibles y el carácter recidivante de la enfermedad. El concepto general reside en que la infección por moluscos es una patología benigna en la cual uno puede aconsejar a los padres no realizar ningún tratamiento y aguardar la involución espontánea de las lesiones. Esto es así en la mayoría de los casos, sin embargo hay situaciones en las cuales es aconsejable hacer tratamiento, como en los inmunosuprimidos, en los pacientes con dermatitis atópica y en los que presentan complicaciones o sintomatología asociadas.

La presente investigación es interesante, ya que no hay otras publicaciones con grupo control sin tratamiento, pero presenta como debilidades que es un estudio retrospectivo observacional que no discrimina sobre el tipo de tratamiento realizado. Los tratamientos indicados a los pacientes del estudio, en su mayoría no son efectivos para tratar moluscos, por lo cual es esperable entonces que no haya diferencias significativas en la evolución entre los tratados versus los no tratados. Actualmente solo el curetaje y la cantaridina son considerados tratamientos eficaces y únicamente el 4,1% y el 5,9% respectivamente de los pacientes tratados en la presente investigación lo hicieron con estos métodos. El resto usaron iniquimod e irritantes locales que no son efectivos ni aconsejables por los efectos adversos que presentan. La cantaridina lamentablemente no está disponible en nuestro país.

El artículo confirma que los pacientes con dermatitis atópica presentan más lesiones con respecto a otros pacientes, pero da como resultado que el

tiempo de evolución de la infección en pacientes con dermatitis atópica fue el mismo que en otros pacientes, lo contrario a lo enunciado en publicaciones previas.

En mi opinión, basada en el resto de la bibliografía y en mi experiencia, el tratamiento de los moluscos contagiosos debe ser individualizado para cada paciente y en caso de realizarlo, la modalidad más recomendable es el curetaje en la fase inicial, cuando el número de lesiones es bajo y con anestesia aplicada correctamente, especialmente en pacientes inmunosuprimidos y con dermatitis atópica. De este modo se previenen la diseminación y complicaciones de la infección que suelen ser importantes en este tipo de pacientes.

Dra. Ana Giachetti
Jefe de la Sección Dermatología Infantil
Departamento de Pediatría
Hospital Italiano de Buenos Aires

1. Silverberg N. Pediatric molluscum contagiosum: optimal treatment strategies. *Paediatr Drugs* 2003;5(8):505-12.
2. Lee R, Schwartz RA. Pediatric molluscum contagiosum: reflections on the last challenging poxvirus infection. Part 2. *Cutis* 2010;86(6):287-92.
3. Katz K, Swetman GL. Imiquimod, molluscum, and the need for a better "best pharmaceuticals for children". *Pediatrics* 2013;132(1):1-3.
4. Hanna D, Hatami A, Powell J, Marcoux D, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy and adverse effects of four recognized treatments of molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol* 2006;23(6):574-9.
5. Comité Nacional de Dermatología. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(3):293-4.

PEDIATR INFECT DIS J 2015. [Epub ahead of print]

Una re-evaluación de la duración mínima del tratamiento antibiótico antes de aprobar el retorno a la escuela de niños con faringitis estreptocócica

A re-appraisal of the minimum duration of antibiotic treatment before approval of return to school for children with streptococcal pharyngitis

Schwartz RH, Kim D, Martin M, Pichichero ME.

Resumen

Objetivo: Determinar si una dosis única de amoxicilina administrada a un niño sintomático con angina por estreptococo confirmada, podría permitir el retorno del niño a la escuela 12 horas después.

Métodos: Enrolamos 111 niños con faringe irritada y test rápido de detección de antígeno estreptocócico (RADT) positivo, así como un resultado positivo para estreptococo grupo A. Luego de obtener los hisopados faríngeos, todos los participantes recibieron una dosis única de amoxicilina (50 mg/kg); 12 a 23 horas después de la dosis, todos los participantes retornaron en la mañana del día 2 para tomar una segunda muestra de hisopado faríngeo. En la visita del día 2, una enfermera o asistente obtuvo datos de evolución, temperatura timpánica, y un médico o enfermera examinaron la orofaringe.

Resultados: En la mañana del día 2, solo 10 de 111, continuaron con RADT positivo, confirmado por un cultivo de fauces nocturno. El estreptococo grupo A no fue detectable en la muestra del día 2 por RADT ni cultivo en 91% de los participantes (IC= 86% a 96%). 7 de 10 pacientes que fallaron presentaban un marcado descenso en el número de colonias de estreptococo beta hemolítico, los cuales fueron de 3+ o 4+ en el cultivo inicial y disminuyeron a 1+ en el de seguimiento (obtenido el día 2). Dos participantes continuaron teniendo 3+ o 4+ en el segundo cultivo.

Conclusión: Una dosis de amoxicilina (50 mg/kg), incluso administrada en la tarde, luego de la detección de estreptococo grupo A, resultó en la no detección de estreptococo en 91% de los niños en la mañana siguiente. Todos los niños tratados por "angina estreptocócica" hasta las 5 de la tarde del día 1, si mejoran y se encuentran afebriles, pueden asistir a la escuela el día 2.

Comentario

Actualmente, frente a faringitis con cultivo positivo para estreptococo grupo A (SGA), se recomienda el regreso al colegio luego de al menos 24 horas de comenzado el tratamiento antibiótico.¹

El presente estudio² sugiere que estos niños, tratados con una dosis de amoxicilina, pueden retornar al colegio al día siguiente sin poner en riesgo a otros niños.

Los autores incluyeron 111 niños diagnosticados con un test rápido de detección de SGA positivo, entre 2013 y 2015. Todos recibieron una dosis de amoxicilina vía oral (50 mg/kg). Entre 12 y 23 horas después de la medicación retornaron para un nuevo examen. El 91% presentó el test rápido y el cultivo negativos para SGA, sin diferencias significativas en permanecer positivos entre los que recibieron (10%) o no (8%) una segunda dosis de antibióticos esa misma mañana, antes de obtener la muestra.

Ellos concluyen que los niños con faringitis estreptocócica tratada con amoxicilina, con la primera dosis recibida hasta las 17:00 horas, si se encuentran sin fiebre y mejorados, pueden concurrir a la escuela al día siguiente.

Este estudio, al que puede calificarse de ser algo pretencioso en su objetivo, muestra información novedosa pero presenta debilidades que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, frente a estos cuadros infecciosos además del control epidemiológico, los niños se quedan en casa para recuperarse, ya que no es frecuente que en 12 horas se sientan bien. La información sobre síntomas y signos de los niños en este estudio se refiere exclusivamente al ingreso al mismo; no se describe acabadamente el estado a las 12 horas, cuando debían volver al colegio. Por otro lado, se realizó solo un hisopado de fauces luego de la dosis de antibiótico, que en casi 10% de los casos resultó positivo. Frente a esta cifra es necesario obtener más información (el presente trabajo no muestra ninguna referencia sobre la representatividad de la muestra) antes de modificar una conducta que puede poner en riesgo al niño y sus contactos. Por otro lado, llama la atención que una publicación prestigiosa como *Pediatric Infectious Disease Journal* publique un estudio que muestra dos objetivos diferentes en el resumen y en el cuerpo del trabajo, y ninguno describe correctamente lo que realmente hicieron los autores.

Dra. María Fabiana Ossorio

Docencia e Investigación

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre Prevención de Infecciones en Jardines Maternales y Escuelas. Buenos Aires: SAP; 1997. [Consulta: 5 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/prevencionInfeccionesJardines.pdf>.
2. Schwartz RH, Kim D, Martin M, Pichichero ME. Re-appraisal of the minimum duration of antibiotic treatment before approval of return to school for children with streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2015. Epub 2015 Aug 20.

N ENGL J MED 2015;373:1295-306.

Estudio aleatorizado de benznidazol para la cardiomiopatía chagásica crónica

Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy

Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, et al.

Resumen

Introducción. El rol de la terapia tripanomicida en pacientes con cardiomiopatía chagásica establecida no ha sido probado.

Métodos: Desarrollamos un estudio aleatorizado, prospectivo y multicéntrico, incluyendo 2854 pacientes con cardiomiopatía chagásica quienes recibieron benznidazol o placebo por hasta 80 días, y que fueron seguidos por un promedio de 5,4 años. La medida de resultado principal, en el análisis de tiempo-al-evento, fue el primer evento de cualquiera de los componentes de la medida de resultado compuesta que incluía muerte, paro cardíaco reanimado, taquicardia ventricular sostenida, colocación de marcapaso o de cardioversor-desfibrilador implantable, trasplante cardíaco, nueva falla cardíaca, accidente cerebrovascular u otro evento tromboembólico.

Resultados: La medida de resultado principal se presentó en 394 pacientes (27,5%) en el grupo benznidazol y en 414 (29,1%) en el grupo placebo (tasa de riesgo, 0,93; IC95%, 0,81 a 1,07; P= 0,31).

Al inicio se efectuó un estudio por reacción de la cadena de polimerasa (RCP) en muestras de sangre obtenidas de 1896 pacientes; 60,5% tuvieron resultado positivo para *Trypanosoma Cruzi*. La tasa de negativización de la RCP fue 66,2% en el grupo benznidazol y 33,5% en el grupo placebo al finalizar el tratamiento, 55,4% y 35,3%, respectivamente, a 2 años, y 46,7% y 33,1%, respectivamente, a 5 años o más (P <0,001 para todas las comparaciones).

El efecto del tratamiento en la negativización de la RCP fue 3,03 (IC95%, 2,12 a 4,34) a 2 años y 1,87 (IC95%, 1,33 a 2,63) a 5 o más años; en Colombia y El Salvador, las razones de probabilidad fueron 1,33 (IC95%, 0,90 a 1,98) a 2 años y 0,96 (IC95%, 0,63 a 1,45) a 5 o más años; y en Argentina y Bolivia, las razones de probabilidad fueron 2,63 (IC95% CI, 1,89 a 3,66) a 2 años y 2,79 (IC95%, 1,99 a 3,92) a 5 o más años (P <0,001 para la interacción).

Conclusiones: La terapia tripanomicida con benznidazol en pacientes con cardiomiopatía chagásica establecida reduce significativamente la detección del parásito en suero pero no reduce significativamente el deterioro cardíaco clínico a lo largo de 5 años de seguimiento.

(Con subvención del *Population Health Research Institute* y otros; ClinicalTrials.gov NCT00123916; Current Controlled Trials ISRCTN13967269.)

Comentario

Para el tratamiento de la enfermedad de Chagas solo hay 2 drogas disponibles, nifurtimox y benznidazol. Su indicación primaria es para el tratamiento durante la fase aguda de infección. Nuevos estudios han aportado la importancia de la presencia del parásito para el desarrollo de las lesiones cardíacas y gastrointestinales durante la fase crónica.¹ Estudios observacionales generaron evidencia de una menor incidencia y menor progresión evolutiva en sujetos adultos tratados durante la fase crónica.² Esto llevó al desarrollo del estudio BENEFIT, donde se trataron adultos en fase crónica con patología cardíaca grave valorando el efecto del tratamiento con benznidazol vs. placebo en la evolución clínica. Los puntos finales de eficacia fueron: muerte, colocación de marcapasos y/o cardio desfibriladores. Los resultados del estudio muestran que no hubo un efecto beneficioso del tratamiento parasiticida en la evolución de la cardiopatía grave.

Debemos recordar que la mayoría de las infecciones ocurren durante la infancia por el contacto con el vector o por pasaje transplacentario. La mayoría de estos casos son asintomáticos y si no reciben tratamiento, un 30% evolucionará desarrollando cardiopatía y alteraciones gastrointestinales. El tratamiento en niños es altamente efectivo y seguro³ por lo que debemos reforzar el diagnóstico y tratamiento en la infancia. En Argentina nacen alrededor de 1000 recién nacidos infectados, especialmente en los grandes centros urbanos, pero pocos son diagnosticados. Nuevos estudios farmacológicos mostraron diferencias farmacocinéticas del benznidazol entre niños y adultos.⁴ Esto posibilitó el desarrollo de una formulación pediátrica y el fortalecimiento de una red de investigación clínica pediátrica multicéntrica (red PECHAGAS). Está por iniciarse un estudio multicéntrico para el estudio y desarrollo de una formulación pediátrica de nifurtimox. Los resultados del estudio BENEFIT refuerzan la necesidad de tratar niños para evitar el desarrollo de las secuelas de la enfermedad de Chagas en adultos.

Dr. Jaime Altcheh

Parasitología- Chagas, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez,
Investigador principal CONICET,
IMIPP – Instituto de investigaciones en Patologías
Pediátricas (CONICET-GCBA)

1. Higuchi Mde L, Benvenuti LA, Martins Reis M, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. *Cardiovasc Res* 2003;60(1):96-107.
2. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a

nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144(10):724-34.

3. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bournissen F, et al. Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics* 2011;127(1):e212-8.
4. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, et al. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(5):e2907.

ARCH DIS CHILD 2015;100(3):255-258.

¿Continuó aumentando la incidencia de empiema en los niños escoceses luego del 2005?

Has the incidence of empyema in Scottish children continued to increase beyond 2005?

Nath S, Thomas M, Spencer D, Turner S.

Resumen

Introducción: La incidencia de empiema aumentó dramáticamente en los niños durante los años 90 y principios del 2000. Se investigó la relación entre los cambios de la incidencia del empiema en la infancia en Escocia luego de la introducción de la vacuna heptavalente para neumococo en 2006 y de la vacuna 13-valente en 2010.

Métodos: Se trata de un estudio poblacional en el que se incluyeron las internaciones de niños en hospitales escoceses entre 1981 y 2013 utilizando los códigos diagnósticos del ICD 9 e ICD 10 para empiema. El número de hospitalizaciones por neumonía y crup fue también recogido para valorar las tendencias seculares en la internación por otras causas respiratorias relacionadas y no relacionadas.

Resultados: Hubo 217 hospitalizaciones por empiema entre 1981 y 2005 (incidencia media: 9 casos/millón por año) y 323 entre 2006 y 2013 (incidencia media 47 casos/millón por año), $p < 0,001$. La introducción de la vacuna conjugada en 2006 fue asociada con un aumento general de las internaciones por empiema de 2/100 000 niños (IC 95%: 1,4-2,8). Sin embargo, el radio de tasa de incidencia para hospitalizaciones por empiema entre 2010 y 2013 fue menor en comparación con la del período 2006-2009 (0,78; IC 95%: 0,63-0,98). Los cambios seculares de neumonía, pero no de crup, fueron comparables a los de empiema.

Conclusión: La incidencia de empiema en niños escoceses de 1 a 9 años aumentó inicialmente luego

de la introducción de la vacuna antineumocócica. Sin embargo la misma cayó desde 2010 cuando se introdujo la vacuna 13-valente.

Comentario

El empiema es una complicación grave de la neumonía en los niños. Streptococcus pneumoniae es el microorganismo causal más frecuente. Diferentes estudios han documentado el aumento de la incidencia durante la década de los '90 y la primera mitad de los 2000 en Inglaterra y otros países desarrollados.^{1,2}

En EE. UU., la VCN7 se introdujo en el año 2000 y en 2004 ya se observaba una reducción de 39% en las tasas de admisión por neumonía en los menores de 2 años; pero a su vez, se detectó un aumento en las tasas de empiema, en particular en la región de Utah. Una de las razones postuladas para dicho incremento era la presencia del serotipo 1 de S.pneumoniae y otros serotipos no incluidos en la vacuna en la mitad de los casos de empiema. Los serotipos cubiertos por la VCN7 son 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, es de notar que el serotipo 1 no estaba incluido.³ En forma semejante, las tasas de neumonía bacteriana y empiema en niños menores de 15 años internados aumentaron entre 1997 y 2006 en Inglaterra, para luego declinar en los años siguientes a la introducción de la vacunación con VCN7 en 2006.⁴ En ambos países, luego de la introducción de la vacuna VCN13 –que provee protección adicional contra los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19 A– se empieza a observar una disminución marcada de la incidencia de empiema.⁵

Los autores de este trabajo informaron previamente acerca del incremento de las internaciones por empiema en Escocia cuando analizaron el período 1985-2006. En este estudio extienden sus observaciones hasta 2013. Luego de la introducción de la vacuna heptavalente se observó un incremento en las admisiones por empiema de 2.0 (IC 95% 1,4-2,8) por 100 000 niños, sin embargo la incidencia en el período 2010-2013 fue más baja en comparación con el período previo, en forma coincidente con la incorporación de la vacuna 13-valente. El interrogante que permanece para el futuro es si el empiema podrá aumentar nuevamente por serotipos de neumococo no incluidos en esta vacuna.

Dra. Rosa María Bologna

Jefa del Servicio de Epidemiología e Infectología
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

- Gupta R, Crowley S. Increasing paediatric empyema admissions. *Thorax* 2006;61(2):179-80.
- Roxburgh CS, Youngson GG, Townsend JA, Turner SW. Trends in pneumonia and empyema in Scottish children in the past 25 years. *Arch Dis Child* 2008;93(4):316-8.
- Koshy E, Murray J, Bottle A, Sharland M, et al. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997-2008. *Thorax* 2010;65(9):770-4.
- Li ST, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010;125(1):26-33.
- Ampofo K, Pavia A, Stockmann C, Blaschke AJ, et al. Changing Trends in Parapneumonic Empyema (PPE) in the United States during the Pneumococcal Conjugate Vaccines Era [abstract]. En: Infectious Diseases Society of America. IDWeek 2015; 2015 October 7-11; San Diego, US.

PEDIATRICS 2015;136(6):1044-50.

Exposición y uso de dispositivos móviles por niños pequeños

Exposure and use of mobile media devices by young children

Kabali HK, Irigoyen MM, Nunez-Davis R, Budacki JG, MohantySH, Leister KP and Bonner RL.

Resumen

Introducción: La investigación sobre el uso que hacen los niños de los dispositivos móviles va retrasada respecto de su adopción. El objetivo de este estudio fue examinar la exposición de los niños pequeños y la modalidad de uso.

Métodos: Estudio transversal de 350 niños de 6 meses a 4 años, vistos desde octubre hasta noviembre de 2014 en una clínica pediátrica de una comunidad urbana de bajos ingresos en Estados Unidos (Filadelfia). La encuesta fue una adaptación de la realizada a nivel nacional por *Common Sense Media* en 2013.

Resultados: Los resultados mostraron que casi un 100% de los niños utiliza dispositivos móviles, y la gran mayoría comienza antes de los 12 meses de vida. Los mayores de 3 años habitualmente los utilizan sin supervisión de un adulto. A los 2 años un niño pasa la misma cantidad de tiempo con una pantalla que mirando televisión y a los 4 años más de la mitad tiene su propio dispositivo. Las pantallas se utilizaron para mantener a los niños calmados, para el momento de ir a dormir o para entretenerlos mientras el adulto realizaba tareas domésticas.

Comentario

Desde la aparición del primer Ipad en 2010, la instalación de la tecnología en los hogares ha progresado velozmente. El tema es de interés pediátrico por las modificaciones que produce en la vida cotidiana de los niños.¹

De acuerdo a las recomendaciones actuales de la Academia Americana de Pediatría, un niño menor a 24 meses no debe estar expuesto a pantallas, y a partir de esa edad no exceder las dos horas diarias de uso.²

Los resultados son concluyentes y confirman la sospecha de que los niños acceden a la tecnología a edades muy tempranas. La consulta médica es una oportunidad para sugerir que el uso debe ser recreativo, por periodos cortos, y bajo supervisión. Además enfatizar que no reemplaza la presencia física ni emocional de los padres. Se necesitan estudios adicionales para determinar y cuantificar los potenciales efectos, adversos o beneficiosos, del uso y abuso de estos dispositivos en la primera infancia.³

Este trabajo expone la necesidad de revisión de los consensos para rediseñar estrategias de asesoramiento a las familias.⁴

Dr. Guillermo Goldfarb
Dra. Laura Krynski
Grupo de Trabajo TICs
Sociedad Argentina de Pediatría

1. Radesky JS, Schumacher J, Zuckerman B. Mobile and interactive media use by young children: the good, the bad, and the unknown. *Pediatrics* 2015;135(1):1-3.
2. Council on Communications and Media. Media use by children younger than 2 years. *Pediatrics* 2011;128(5):1040-5.
3. Zimmerman FJ, Christakis DA, Meltzoff AN. Associations between media viewing and language development in children under age 2 years. *J Pediatr* 2007;151(4):364-8.
4. Brown A, Shifrin DL, Hill DL. Beyond 'turn it off': How to advise families on media use. *AAP News* 2015;36(10). [Consulta: 17 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.aappublications.org/content/36/10/54>.

Archivos hace 75 años

El sulfato de magnesio asociado a la efedrina en el tratamiento de los ataques de asma infantil (*)

por el

Dr. Alfredo Vidal Freyre

Agregado al Dispensario de Lactantes N.º 3

El motivo de esta comunicación es presentar ante ustedes, los resultados obtenidos en el tratamiento de los ataques de asma infantil por el sulfato de magnesio asociado a la efedrina. Si bien el número exigüo de niños tratados podría restar valor a las conclusiones de este trabajo, el éxito brillante obtenido en todos ellos por una parte, la real eficacia demostrada por sus componentes, por otra, y los excelentes resultados obtenidos en adultos, afectados de asma crónico, inveterado, nos sirve de estímulo para seguir empleando esta asociación, seguros de la bondad de la misma.

Han transcurrido más de cinco años desde que se nos ocurrió ensayar el sulfato de magnesio por vía hipodérmica, como sedante de la tos. A nuestra experiencia con el mismo, ya vasta, se suma hoy día la de numerosos autores que están contestes en afirmar junto con nosotros la eficacia de su acción.

El sulfato de magnesio por sí solo, como sedante, antiespasmódico y desensibilizante se ha mostrado particularmente activo en el tratamiento del asma infantil. Algunos fracasos no invalidan esta afirmación, y precisamente es, que teniendo en cuenta estos casos y los de adultos arriba mencionados, fué que se nos ocurrió asociar al sulfato de magnesio la efedrina, antialérgico y broncodilatador conocido, resultando de dicha sinergia medicamentosa la mayor eficacia del producto.

(*) Trabajo presentado a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del día 22 de octubre de 1940

En una comunicación hecha el 13 de junio a la Sociedad de Medicina Interna decíamos "Nuestra experiencia no es muy extensa, pero la calidad de los casos tratados, nos sirve de estímulo para seguir empleando esta Asociación que procura alivio a la mayoría de los pacientes sin ocasionarles las molestias secundarias a las aplicaciones de adrenalina. En 19 asmáticos crónicos, inveterados, la mayoría de los cuales "en estado de mal" desde horas o días, resistentes a todos los tratamientos instituidos, esta medicación logra en 71 ataques sedar todos menos uno, produciendo acalmías que van de 6 horas, a 8, 10 y más días de duración. Algunos de estos enfermos (6), no sólo no lograban ningún beneficio con las inyecciones de adrenalina, repetidas cuatro, cinco y más veces en el día, sino que éstas les producían gran excitación y palpitaciones intensas que llegaron en algún caso a producir estados lipotímicos

En cambio el S. Mg. y la efedrina fué en todos ellos bien tolerado. (En total 93 inyecciones)

Esto tratándose de adultos. En los niños su eficacia es lógicamente mucho mayor, y si se piensa que las inyecciones de adrenalina están formalmente contraindicadas en los niños pequeños, resalta más la bondad de su uso, pues su inocuidad es casi absoluta

La vía utilizada es la intramuscular y las dosis de media a una ampolla de la siguiente fórmula

Clor efedrina levógira 1.5 cgrs. Sulfato de magnesio 0.75 grs.
Agua destilada, c.s.p. 3 c.c. Clorhidrato de Para-amino-benzoil-dietil-amino-etanol 0.01 gr., pudiendo repetirse dos o tres veces en las 24 horas

Las contraindicaciones son las mismas del S. Mg. Cistitis, nefritis y meningitis. Tampoco deben usarse simultáneamente las sales de calcio, pues éstas disminuyen la eficacia del producto al neutralizar la acción del S. Mg. sobre el aparato respiratorio.

En total hemos tratado nueve niños, algunos de ellos en dos o tres oportunidades, habiendo respondido todos los casos exitosamente a esta medicación

Carlos V E. Prematuro. 8 y 1/2 años. De nuestra clientela particular Asma desde los 2 años. En otras oportunidades ha sido tratado con S. Mg. parenteral, con éxito. En noviembre de 1939 es visto con ataque de asma, por lo cual se le inyecta 1 ampolla de S. Mg.c.i. Calma la disnea en forma tal que al día siguiente (16 de noviembre continúa con medicación por vía oral. En julio del corriente año, a

raíz de una gripe, nuevo ataque de asma que yugula en igual forma. Continúa después haciendo uesterapia

Haydée P., 4 años. Asmática desde la primera infancia. De nuestra clientela particular. Fué vista el 25 de junio del corriente año con disnea intensa, tos espasmódica, rales y sibilancia. Se le inyecta 1 c.c. S. Mg. ampolla adultos, calma la disnea durmiendo bastante bien. Al día siguiente, como continuaba con tos intensa, 1 ampolla infantil, la cual se repite dos días después. Sigue bien y se le indica calcio y Rayos ultravioletas. El 10 de agosto, nuevo ataque, no tan intenso como el anterior, a raíz de un coriza. Se le inyecta 1 ampolla infantil, con buen resultado, pues disminuye la tos y calma la disnea. Continúa con medicación por boca.

Alfredo V., 13 años. Asmático desde la primera infancia. Concorre al Consultorio de San Benito, el 19 de julio, con ataque de asma, por lo cual se le inyecta 1 ampolla S. M.c.i. Sigue bien, aunque con algo de tos, por lo cual se le repite la inyección dos días después. Este niño acababa de hacerse 20 inyecciones de autohemoterapia.

Eduardo A. C., Nº 14444, 3 años. H. C. bronquitis asmática. Concorre el 14 de noviembre del 39 al Dispensario Nº 3, con disnea, rales y sibilancia. Se le inyecta media ampolla S. M.c.i. y sigue bien. El 7 de mayo 1940, igual sintomatología por lo cual se le hace 1 ampolla seguida también de éxito.

María F., 7 años. Asmática desde la primera infancia. Es llevada al Consultorio Externo de la Asistencia Pública, con ataque de asma, el 4 de julio. Primera inyección seguida de éxito. Continúa con bebida.

Gaspar L., 4 años. Bronquitis asmática. Es llevado al consultorio de San Benito en marzo del corriente año con tos, disnea, rales y sibilancias. S. de Mg.c.i. una ampolla con buen resultado. Dos días después se repite la medicación por continuar con tos. Sigue bien el 25 de julio que es visto con igual sintomatología. Nueva inyección seguida de éxito.

Gladys T., 4 años. Bronquitis asmática. Vista en la Asistencia Pública el 16 de abril, con tos, disnea, rales y sibilancias. Se le inyecta una ampolla que calma la disnea y disminuye la intensidad de la tos. Al día siguiente se repite la medicación con buen resultado.

Ernesto L., 5 años. Ha tenido numerosos ataques de asma desde muy pequeño, algunos de los cuales fueron yugulados con S. de Mg. y enemas de éter. El 6 de mayo es llevado a la Asistencia Pública con disnea intensa. S. de Mg.c.i. primera inyección. A los quince minutos se retira calmado. Al día siguiente se repite el medicamento por estar con tos. Siguió bien.

168

Haydée M., 3 años. Bronquitis asmática. Es llevada al consultorio de San Benito el 11 de julio del corriente año, con tos, disnea, rales y sibilancias. Primera inyección una ampolla seguida de éxito. Continúa con bebida antiasmática, calcio y R. U V

Alejandro B., 11 años. Asmático desde la primera infancia. Es llevado a la Asistencia Pública el 6 de agosto de 1940 en pleno ataque. Se le inyecta media ampolla de adultos, que lo alivia de inmediato.

Continúa con sellos de feniletilmalonilurea, efedrina a.a. 1 cgr y 1/2, polvo de belladona 3 cgr. Continúa bien y se le recomienda calcio y fisioterapia.

A estos casos podría agregar los 38 niños de primera y segunda infancia tratados con S. de Mg. que figuran en un trabajo anterior

CONCLUSIONES

Por las causas ya expuestas creemos, estar en presencia de una asociación medicamentosa particularmente útil en el tratamiento de los ataques de asma infantil. Su inocuidad, la casi falta de contraindicaciones y la vía de introducción (intramuscular), la pone al alcance del médico práctico.

Las ventajas de su uso, son mayores aún en el niño pequeño, en el cual las inyecciones de adrenalina están formalmente contraindicadas por la mayoría de los autores.

RESUMEN

El autor, preconiza el empleo del sulfato de magnesio asociado a la efedrina, en el tratamiento de los ataques de asma infantil. Destaca la utilidad de dicha asociación, especialmente en el niño pequeño, en el cual las inyecciones de adrenalina están contraindicadas, recalcando la casi falta de contraindicaciones, su fácil aplicación y sobre todo su inocuidad. Junto a las historias clínicas de niños presentados, hace un resumen de su experiencia en adultos, asmáticos crónicos, inveterados, la mayoría de ellos.

Los resultados han sido en todos ellos, favorables.

BIBLIOGRAFIA

- Fernández Cánepa, J. R.—"Arch. de la Asoc. de Méd. del Hosp. Salaberry", N° 1, dic. 1938, pág. 76
- López Pondal, M.—Observaciones sobre el tratamiento de la coqueluche. "La Semana Médica", abril 20 de 1939, pág. 900

- Repetto R. L. y Camponovo L. E.*—Aplicaciones terapéuticas del S. Mg. "El Día Médico", tomo 9, N° 34, pág. 715, 1937
- Scatena A.*—"Rev. de la Soc. de Ped. de Rosario", El S. Mg. como terapia anticoqueluchosa. Año III, N° 4, pág. 193
- Taltavull P.*—Tratamiento de la coqueluche. "Gaz. Méd. de Córdoba", año II, N° 21, diciembre 1939
- Vidal Freyre A.*—El S. Mg. por vía hipodérmica como Sedante de la tos "El Día Méd.", año VIII, N° 1 "Publicaciones Médicas", año VIII, N° 1, pág. 256
- El S. Mg. como sedante de la tos. (2ª comunicación) "Arch. Arg. de Ped.", tomo VII, 1936, "La Semana Médica", N° 34, 1936 "El Día Méd.", año VIII, N° 50, 1936 "Publicaciones Méd.", año II, pág. 195, 1936
- Tratamiento de la tos ferina. "El Día Méd.", 1939. "Anales de la Soc. de Puericultura", 1939 Publicac. Méd.", año VI, N° 6, pág. 224 y siguientes
- La Asociación del sulfato de magnesio y la efedrina en el tratamiento de los ataques de asma. "Rev. Oral", 6, 1940 "Publicaciones Médicas", año VI, N° 5, pág. 165 y siguientes
- Jaime Damianovich y A. Vidal Freyre.*—La asociación del sulfato de magnesio y la efedrina en el tratamiento del prurito de algunas dermatosis infantiles. "Semana Méd.", 26, IX, 1940

Cocinar y Comer en Argentina Hoy

Patricia Aguirre, Diego Díaz Córdoba y Gabriela Polischer

FUNDASAP, Sociedad Argentina de Pediatría.
Buenos Aires, 2015, 264 páginas.

Este libro de Aguirre, Díaz Córdoba y Polischer es una gran contribución, con un enfoque inédito, sobre los temas socioculturales de la alimentación, tanto alimentos como su preparación, y su relación con la nutrición. Es un aporte que beneficiará el conocimiento y la práctica profesional de los pediatras interesados en la antropología alimentaria.

Los tres autores se formaron en antropología en la Universidad de Buenos Aires con una importante y notable trayectoria dentro del campo de la antropología alimentaria con actividades de docencia e investigación académica y de gestión pública con amplio reconocimiento de pares, y con diversas publicaciones.

El libro está estructurado en dos grandes partes. La primera se refiere a la situación contextual de la comida y cocina actuales analizada a partir de datos provenientes de fuentes secundarias nacionales e internacionales. La segunda parte es el resultado de una investigación cualitativa de los autores realizada en 2010 mediante financiamiento de la Fundación Essen.

La primera parte analiza la problemática alimentaria a nivel global y sus efectos en Argentina. Es particularmente interesante el capítulo de Díaz Córdoba sobre consumo alimentario por cuanto realiza un análisis poco visto en nuestro medio utilizando los datos primarios de la Encuesta Nacional de Gastos de los Hogares y de la Encuesta Permanente de Hogares, ambas realizadas por INDEC.

La segunda parte es la más rica del libro por presentar el análisis e interpretación de datos originales e inéditos de los autores sobre la planificación, compra, preparación, consumo y desperdicio de alimentos, la cocina y el cocinar que realizan mujeres y algunos varones de distintas regiones del país con distintos niveles de ingresos y de distintas edades. Al mismo tiempo, esta sección aumenta su propio valor pues el lector puede hacer una especie de triangulación con los planteos de la primera parte permitiendo ahondar sus propias conclusiones e indagaciones sobre sus intereses acerca de la cocina y el comer.



Aborda los temas de los espacios, los dispositivos y las formas en el acto de cocinar; la cocina como modelo y como dispositivo; los elementos de la cocina, particularmente los alimentos en cuanto categorías de uso, representaciones y consumo influidos por las tradiciones, las posibilidades regionales y la penetración que realiza la publicidad sobre los nuevos alimentos procesados, impregnados de conceptos de mercadería y ganancia.

La globalización cultural y del comercio, la urbanización y los cambios sociales asociados, la universalización del capitalismo y los nuevos conocimientos en tecnología de alimentos han llevado a una mayor presencia de alimentos procesados y ultraprocesados en desmedro de los saberes y sentidos de la cocina tradicional. Hay mucha evidencia acerca de los perjuicios a la salud que implican estas modificaciones.¹

Los autores abordan la temática de los alimentos procesados y ultraprocesados, los que están mencionados más de cien veces en el texto, connotando la importancia que estos tienen en la mesa de los argentinos.

Como bien se sabe, todo texto es un recorte que se imponen los autores para lograr mayor efecto y claridad en la exposición. Es en ese recorte que el libro considera los alimentos como aquellos presentes en la mesa dejando por fuera a la leche humana y sus sucedáneos (las fórmulas infantiles), a pesar que ese alimento primario es la principal característica que define a toda la clase del reino animal a la que pertenecemos, los

mamíferos. Este recorte es importante por cuanto el reemplazo de la lactancia materna por fórmulas infantiles altamente procesadas es producto de la publicidad engañosa, atenta contra la soberanía alimentaria e influye en posteriores prácticas alimentarias en el consumo de otros productos procesados.

Las publicaciones de FUNDASAP están orientadas a aspectos biomédicos del cuidado de los niños y las reediciones de textos señeros de Escardó; por ello esta publicación sobre antropología alimentaria es inédita e insólita en esta editorial pero que recibimos con mucha

alegría y entusiasmo. Ojalá este libro señale un camino a nuevas publicaciones que conformen el contexto en el que se realiza el cuidado de los niños. ■

Dr. Enrique O. Abeyá Gilardon

Coordinador del Área de Nutrición

Dirección Nacional de Maternidad e Infancia

Ministerio de Salud de la Nación

1. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series N° 916. Ginebra, 2003.

El niño que fue prematuro

Series de Pediatría Garrahan

Coordinación editorial: Dras. Diana Fariña y Gabriela Bauer

Fundación Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires, 2015, 192 páginas.

Hojea un libro nos enfrenta siempre a la inquietante experiencia de recorrer su interior. Tocar las páginas, una a una, señalarlas, escribirlas, resaltarlas cuando algo nos impacta, no tiene precio.

Esto sucede al leer e incorporar conocimientos a través de la dinámica empleada en este texto. Apasionante tema el del seguimiento de los niños que han nacido prematuramente, es un desafío para el que debemos estar preparados con afecto y compromiso, pero sin desestimar la necesidad del conocimiento y el aprendizaje continuo.

En los capítulos de esta serie, los integrantes del Equipo del Hospital Garrahan, nos ayudan desde su vasta experiencia cotidiana, que sin duda, son inestimables e imperdibles.

El análisis de la problemática que la prematuridad implica para la sociedad y para la salud pública, nos enfrenta a la dura realidad, del camino recorrido y del que tenemos que planear con sensible responsabilidad.

Los aspectos concernientes a la nutrición del niño que nació antes de completar su gestación, son destacados con detalle, tanto en el período neonatal inmediato como ulteriormente, haciendo énfasis en los cuidados necesarios para lograr un crecimiento adecuado que impactará en el



desarrollo posterior. Se destaca la conveniencia de emplear adecuadamente la Edad Gestacional al nacer (EG) así como la Edad Post Concepcional o Post Menstrual para una adecuada antropometría (EPC) especialmente en el primer año de vida. Asimismo, se enfatizan los períodos de crecimiento compensatorio, aspectos particulares de niños con restricción nutricional intrauterina y de aquellos que nacen cercanos al término o prematuros tardíos.

El espacio dedicado al neurodesarrollo de niños con antecedentes de prematuridad, a los que se suman las morbilidades atravesadas durante su estancia en la unidad neonatal y aquellas que no

se resuelven al egreso de la misma; nos ayuda no solo a entender la problemática sino al abordaje apropiado en aquellos pacientes que requieren intervención temprana y oportuna.

Ligado a ello, se presentan las secuelas respiratorias que se prolongan luego del egreso de la internación neonatal, en especial la displasia pulmonar. Un espacio dedicado a reflexionar y profundizar el aprendizaje de las necesidades del niño (y su familia) para atravesar esta morbilidad, a través del tiempo.

Por último, destaco el énfasis que en cada capítulo se hace para reconocer las fortalezas de los niños y sus familias, de modo que haciendo eje en ellas, se logren abordar adecuadamente las debilidades que pudieran presentarse.

Partimos del trabajo que sobre una población con antecedentes de patología; es imprescindible reconocer y desatacar los hitos que acontecen adecuadamente y aquellos que logran reencauzarse, así como el trabajo apropiado que las secuelas requieran.

Este libro, nos permite inquietarnos para seguir acompañando el crecimiento y desarrollo infantil. ■

Dra. Vilma Oreiro

Médica pediatra, neonatóloga,
Terapeuta del Neurodesarrollo (TND)
Hospital Nacional Prof. A. Posadas

Neumonías atípicas

Fernando Ferrero

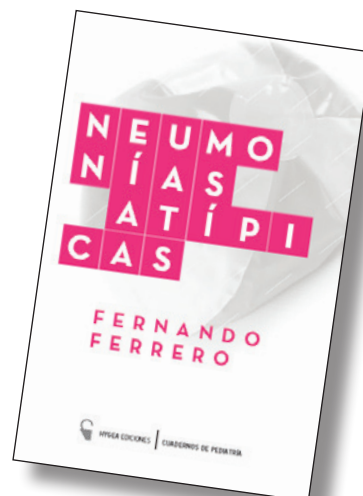
Hygea Ediciones.
Buenos Aires 2015, 158 páginas.

El empleo de jerga es inherente a cada profesión y oficio; es el lenguaje utilizado en el quehacer diario. Para que dicha jerga funcione como tal, todos lo que la utilizan deben acordar en el significado de los términos que la componen. Cuando esto no ocurre se corre el riesgo de malinterpretar los conceptos más simples.

Algo de esto ocurre con la "neumonía atípica". Aunque posiblemente todos los días usamos esta palabra en diferentes condiciones clínicas, su significado no siempre es correctamente comprendido y ello puede derivar en el manejo inadecuado de los pacientes. Debemos reconocer que, desde que en 1938 Hobart Reimann lo acuñó, este término nos ha dado muchos dolores de cabeza a los pediatras.

En esta original obra Fernando Ferrero y sus colaboradores profundizan en el significado de este término y brindan las herramientas adecuadas para el diagnóstico y tratamiento de los cuadros que podrían englobarse en esta entidad.

Es un verdadero mérito, en una obra breve como ésta, haber podido incluir la participación de muy prestigiosos colaboradores de Argentina, Brasil y Chile, verdaderos especialistas en los temas que los ocupan, garantizando así una sólida y actualizada información.



El libro presenta un formato extremadamente cómodo para la lectura, y el ordenamiento del material hace muy fácil su lectura y consulta eventual.

Este libro está dirigido al pediatra general, quien todos los días debe lidiar con las infecciones respiratorias en la infancia. A través del repaso de los diferentes agentes etiológicos involucrados permite una aproximación racional y práctica al tema.

En esta época de comunicación tan fácil y rápida es bueno que se nos haga reflexionar sobre el impacto que puede tener la diferente interpretación de una palabra. En una disciplina como la nuestra, tal impacto lo recibe la salud de los niños. ■

Dra. Hebe González Pena

Servicio de Neumonología
Hospital Nacional de Pediatría "Dr. Juan P. Garrahan"

Prematuros tardíos*Late-preterm infants***Sr. Editor:**

He leído en la revista el excelente editorial titulado "Prematuros tardíos, un creciente desafío a corto y largo plazo"¹ del Dr. José Ceriani Cernadas. Considero que es de gran actualidad e interés no solamente limitado a pediatras, neonatólogos, obstetras y sanitaristas, sino a toda la comunidad médica.

Los cardiólogos infantiles, sobre todo los que nos hemos dedicado especialmente a la cardiología perinatal, encontramos información sólida y de gran valor. Quisiera señalar, sin pretender escribir un editorial dentro de otro, la relevancia que tiene para nuestra disciplina esta nueva patología originada muchas veces en simples actos de iatrogenia médica.

En un importante estudio de Cnota y col.² se analiza la relación entre edad gestacional y mortalidad en 4734 recién nacidos con cardiopatías congénitas entre la semana 34 y 40. Los autores encontraron una relación lineal negativa ($R^2 = 0.97$), concluyendo que la mortalidad decrece en forma estadísticamente significativa cuando la edad gestacional se acerca a las cuarenta semanas; y advierten que este dato debe ser tenido en cuenta cuando la indicación del parto programado se hace solo en base a la presencia de una cardiopatía congénita. Señalan también los autores que si bien este enfoque ha contribuido a una pronta iniciación del tratamiento adecuado, no necesariamente ha disminuido la incidencia de cesáreas, el bajo peso al nacer y una menor edad gestacional.

Es por eso que nuestro grupo de trabajo de cardiología perinatal,³ integrado por obstetras generales y especializados en imágenes, cardiólogos infantiles, neonatólogos, genetistas, intensivistas y cirujanos cardiovasculares, es el que decide el manejo apropiado del momento del nacimiento. En esa tarea tenemos una especial consideración en el tiempo, tipo y lugar del parto. Creemos fervientemente que este manejo conjunto contribuye a reducir la incidencia de prematuros tardíos y, por consecuencia, a favorecer la disminución de la morbilidad en este grupo creciente de pacientes.

No debemos olvidar a los que nacen sin diagnóstico prenatal (53% de nuestros pacientes)⁴ y que requieren tratamiento quirúrgico o de hemodinamia intervencionista en el primer mes de vida. En esta situación, el pronóstico está atado

a conductas médicas ajenas al grupo cardiológico.

Reitero que es este tema es de suma importancia; un prematuro tardío conlleva necesariamente una mayor morbilidad tanto médica como quirúrgica.

Quisiera por último resaltar la importancia que tiene un enfoque transversal en la resolución de los problemas médicos, las distintas disciplinas no son opúsculos reducidos de conocimiento. Es notorio que necesariamente progresan al interrelacionarse, los cambios provienen de alternativas ignoradas, inexploradas u ocultas, pero siempre originadas en el conocimiento científico.⁵

Dr. Mariano Ithuralde

Jefe de Cardiología Infantil
Clínica y Maternidad Suizo Argentina CABA

1. Ceriani Cernadas JM. Prematuros tardíos, un creciente desafío a corto y largo plazo. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):482-4.
2. Cnota JF, Gupta R, Michelfelder EC, Ittenbach RF. Congenital heart disease infant death rates decrease as gestational age advances from 34 to 40 weeks. *J Pediatr* 2011;159(5):761-5.
3. Ithuralde M, Neirotti R. Screening of fetal congenital heart disease: the challenge continues. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2013;28(3):417-9.
4. Ithuralde M, Fraga JI, Gallo JP, Esandi D, et al. Enfoque multidisciplinario de las cardiopatías congénitas evaluadas desde el periodo prenatal hasta los 30 días de vida. Análisis de su incidencia, resultados quirúrgicos y de hemodinamia intervencionista [abstract]. En: Sociedad Argentina de Cardiología. 41° Congreso Argentino de Cardiología; 15 al 17 de octubre de 2015; Buenos Aires, Argentina.

Acerca de las infecciones en ámbitos de cuidado infantil*About infections in child care centers***Sr. Editor:**

He leído atentamente el artículo "Nuevos escenarios, los mismos problemas. Las infecciones en ámbitos de cuidado infantil" aparecido en *Archivos Argentinos de Pediatría* 2016;114(1) de la Dra. María Elina Serra y la Lic. Rose Mari Soria que explica con toda claridad el tema que afecta a los niños de la primera infancia, sobre todo, que altera su salud en un abanico que va desde los trastornos leves del aparato digestivo y de la piel hasta las patologías más importantes que exigen atención médica de sumo cuidado y de medicación adecuada.

Dado la importancia del tema quisiera hacer mi aporte teniendo en cuenta que los niños de la

primera infancia que nacen y viven en nuestro país en el siglo XXI, son capaces de recibir indicaciones y consejos sobre este problema ya que sus mentes están abiertas y dispuestas a aceptar explicaciones sencillas y claras que se les puede informar sobre los problemas de salud que comienzan con las manos sucias y la ingestión de alimentos sin haberse lavado las manos (aunque lo sucio no se ve a simple vista). Esa información que está en el contenido de la educación que deben recibir los niños, aunque sean pequeños, porque en la actualidad y con la estimulación correspondiente los niños pueden comprender lo que se les explica con claridad sobre la necesidad de la higiene antes de agarrar con las manos un alimento.

Para ello hay que estimular a los pequeños de practicar la higiene de las manos, incitándolos a que se las laven con agua y jabón antes de comenzar a comer alimentos y con especial atención después de ir al baño para eliminar la materia fecal y/o la orina. Además en otras circunstancias de contacto con elementos, como juguetes que pueden estar sucios porque estuvieron en el suelo o apoyados en lugares carentes de limpieza adecuada y que a simple vista no se percibe la suciedad.

Los niños de las edades de 2 a 5 años, que viven en nuestro siglo han adquirido en los últimos años habilidades y conocimientos que hacen a este tema expresados por los maestros y/o cuidadores que son muy importantes y los protege de adquirir enfermedades.

Además como a esa edad “saben hacer de todo”, y también comprenden las normas de higiene y tienen la capacidad de entender que es necesario lavarse las manos antes de comer un emparedado o una fruta que debe ser lavada y/o pelarla muy bien antes de comerla a fin de evitar infecciones que afecten su salud.

Los niños de hoy en día, de los 2 a los 5 años de edad entienden lo que se les explica con sencillez y con el objeto de evitar enfermedades. Además ellos son los enseñadores de sus compañeritos de jardín y/o escuela primaria.

Esto exige de los padres y de los educadores el encarar la enseñanza de esta problemática –con claridad– que será el vehículo de una infancia sana a través de ingerir alimentos bien limpios y con las manos previamente limpias.

Por último hay que tener sumo cuidado y extremar la higiene de manos, brazos y boca en el contacto con animalitos que viven en la casa (o no sean de la casa) perros, gatos, pájaros, etc., porque pueden ser la causa de alterar la salud del niño que juega con ellos y después de hacerlo no se higieniza convenientemente las manos y la cara, ya que los animales caseros pueden ser transmisores de patologías que afecten la salud del niño y también de los mayores.

Dra. María Isabel Herrera
Socia Vitalicia SAP