



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

Editorial

- 498 La transferencia de células madres al recién nacido mediante la trasfusión placentaria a través del clampado demorado del cordón umbilical
J. M. Ceriani Cernadas

Comentario editorial

- 500 *Staphylococcus aureus* de la comunidad, un problema reciente
J. Marcó del Pont

Comentarios

- 502 Ser médico, ser humano
H. Pedicino
- 503 Una propuesta para clasificar la felicidad como una enfermedad psiquiátrica
H. A. Lejarraga
- 506 BRUE: Un nuevo término y enfoque que podría mejorar nuestra práctica
M. Rocca Rivarola

Artículos originales

- 508 Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad en niños: estudio de cohorte 2010-2014
G. Pérez, et al.
- 514 Nivel de conocimiento, actitud y experiencias de los profesionales de la salud respecto de la lactancia y la leche materna en una ciudad de Turquía: Estudio transversal
A. Baydar Artantaş, et al.
- 521 Habilidades comunicativas de los residentes con las familias de bebés con síndrome de Down
D. G. Dogan, et al.
- 526 Efecto del entrenamiento de la fuerza por procesos sobre el equilibrio de los niños con trastorno del desarrollo de la coordinación
H. Kordi, et al.
- 534 Análisis de conglomerados espacio-temporales de incidencia del cáncer pediátrico en la provincia de Córdoba, Argentina (2004-2013)
L. Agost
- 543 Niveles de plumbemia en niños de 1 a 6 años en la región de La Plata, Argentina. Identificación de factores de riesgo de exposición al plomo
E. Martins, et al.

Comunicaciones breves

- 549 Inmunidad humoral a tétanos, sarampión y rubéola en niños con leucemia linfoblástica aguda luego del tratamiento quimioterápico
M. Onoratelli, et al.

- 553 Prevalencia y evolución clínica del síndrome urémico hemolítico típico entre hermanos
A. Eymann, et al.

Artículos especiales

- 557 Un nuevo desafío para el mundo: la erradicación de la poliomielitis
Á. Gentile, et al.
- 563 Enfermedad hepática grasa no alcohólica: una nueva epidemia en la edad pediátrica
M. Ciocca, et al.

Actualización

- 570 Micronutrientes y neurodesarrollo: actualización
H. F. González, et al.
- 576 Mastitis. Puesta al día
B. Espínola-Docio, et al.

Presentación de casos clínicos (versión electrónica)

e398-e460

Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- 585 Consenso de escoliosis idiopática del adolescente
Comité Nacional de Adolescencia SAP, Comité de Diagnóstico por Imágenes SAP, Sociedad Argentina de Ortopedia y Traumatología Infantil (SAOTI) y Sociedad Argentina de Patología de la Columna Vertebral (SAPCV)
- 595 Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización 2016. Resumen ejecutivo
Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Medicina Interna y Comité Nacional de Familia y Salud Mental

¿Cuál es su diagnóstico?

- 597 Pilomatrixoma
M. L. Gioseffi, et al.
- 600 Presentación del nuevo caso clínico

Correo de la SAP (versión electrónica)

- e461 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años (versión electrónica)

- e468 Consideraciones sobre dos casos de enfermedad de Charcot-Marie y otras amiotrofías
A. Gareiso, et al.

Cartas al editor (versión electrónica)

- e485-e488

Editorial

- 498 La transferencia de células madres al recién nacido mediante la transfusión placentaria a través del clampeo demorado del cordón umbilical

José M. Ceriani Cernadas

Comentario editorial

- 500 *Staphylococcus aureus* de la comunidad, un problema reciente

José Marcó del Pont

Comentarios

- 502 Ser médico, ser humano

Héctor Pedicino

- 503 Una propuesta para clasificar la felicidad como una enfermedad psiquiátrica

Horacio A. Lejarraga

- 506 BRUE: Un nuevo término y enfoque que podría mejorar nuestra práctica

Manuel Rocca Rivarola

Artículos originales

- 508 Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad en niños: estudio de cohorte 2010-2014

Guadalupe Pérez, Soledad Martiren, Vanesa Reijtmán, Romina Romero, Alejandra Mastroianni, Lidia Casimir y Rosa Bologna

- 514 Nivel de conocimiento, actitud y experiencias de los profesionales de la salud respecto de la lactancia y la leche materna en una ciudad de Turquía: Estudio transversal

Aylin Baydar Artantaş, Burcu Kayhan Tetis, Melek Kılıc, İrep Karatas Eray, Nazan Cetin, Sinem Güney, Dogan Akdogan, Umut Domac, Yusuf Ustu y Mehmet Ugurlu

- 521 Habilidades comunicativas de los residentes con las familias de bebés con síndrome de Down

Derya G. Dogan, Yesim Kutluturk, Meltem Kivilcim y Sinem K. Canaloglu

- 526 Efecto del entrenamiento de la fuerza por procesos sobre el equilibrio de los niños con trastorno del desarrollo de la coordinación

Hasan Kordi, Mehdi Sohrabi, Alireza Saberi Kakhki y Seyed R. Attarzadeh Hossini

- 534 Análisis de conglomerados espacio-temporales de incidencia del cáncer pediátrico en la provincia de Córdoba, Argentina (2004-2013)

Lisandro Agost

- 543 Niveles de plumbemia en niños de 1 a 6 años en la región de La Plata, Argentina. Identificación de factores de riesgo de exposición al plomo

Enrique Martins, Ana Varea, Karina Hernández, Marisa Sala, Ana Girardelli, Victoria Fasano y Liliana Disalvo

Comunicaciones breves

- 549 Inmunidad humoral a tétanos, sarampión y rubéola en niños con leucemia linfoblástica aguda luego del tratamiento quimioterápico

Myriam Onoratelli, Claudia Botana, Laura Peralta, Magalí Rebollo, Silvina Ruvinsky, Myriam Gutter, María S. Felice, Mercedes Posadas, Silvina Evangelista, María V. Villar, Mariana Golluscio, Agustina Molina y Lidia Fraquelli

- 553 Prevalencia y evolución clínica del síndrome urémico hemolítico típico entre hermanos

Alfredo Eymann, Paula Coccia, Claudia Raddavero, Gabriela Lafi, Verónica Ferraris, José Ramírez † y Jorge Ferraris

Artículos especiales

- 557 Un nuevo desafío para el mundo: la erradicación de la poliomielitis

Ángela Gentile y Héctor Abate

- 563 Enfermedad hepática grasa no alcohólica: una nueva epidemia en la edad pediátrica

Mirta Ciocca, Margarita Ramonet y Fernando Álvarez

Actualización

- 570 Micronutrientes y neurodesarrollo: actualización

Horacio F. González y Silvana Visentín

- 576 Mastitis. Puesta al día

Blanca Espínola-Docio, Marta Costa-Romero, N. Marta Díaz-Gómez y José M. Paricio-Talayero

- Presentación de casos clínicos (versión electrónica)
e398-e460

Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- 585 Consenso de escoliosis idiopática del adolescente
Comité Nacional de Adolescencia SAP, Comité de Diagnóstico por Imágenes SAP, Sociedad Argentina de Ortopedia y Traumatología Infantil (SAOTI) y Sociedad Argentina de Patología de la Columna Vertebral (SAPCV)

- 595 Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización 2016. Resumen ejecutivo
Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Medicina Interna y Comité Nacional de Familia y Salud Mental

¿Cuál es su diagnóstico?

- 597 Pilomatrixoma

María L. Gioseffi, Carolina Marotta y José G. Casas

- 600 Presentación del nuevo caso clínico

Correo de la SAP (versión electrónica)

- e461 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años (versión electrónica)

- e468 Consideraciones sobre dos casos de enfermedad de Charcot-Marie y otras amiotrofías
Aguiles Gareiso y Pedro Osvaldo Sageras

Cartas al editor (versión electrónica)

- e485-e488

Editorial (full text in e-version)

- 498 **Stem cell transfer in newborn infants through placental transfusion via delayed umbilical cord clamping**
José M. Ceriani Cernadas

Editorial comment (full text in e-version)

- 500 **Community-acquired *Staphylococcus aureus*, a recent problem**
José Marcó del Pont

Comments (full text in e-version)

- 502 **Being a doctor, being human**
Héctor Pedicino
- 503 **An attempt to include happiness within the psychiatric disorders**
Horacio A. Lejarraga
- 506 **BRUE: a new term and approach that could improve our practice**
Manuel Rocca Rivarola

Original articles (full text in e-version)

- 508 **Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: a cohort study for 2010-2014**
Guadalupe Pérez, Soledad Martiren, Vanesa Reijtmán, Romina Romero, Alejandra Mastroianni, Lidia Casimir and Rosa Bologna
- 514 **Knowledge level, attitude and own experience of health professionals about breastfeeding and breast milk in a city of Turkey: Cross-sectional study**
Aylin Baydar Artantaş, Burcu Kayhan Tetis, Melek Kılıç, İrep Karatas Eray, Nazan Cetin, Sinem Güney, Dogan Akdogan, Umut Domac, Yusuf Ustu and Mehmet Ugurlu
- 521 **Communication skills of residents to families with Down syndrome babies**
Derya G. Dogan, Yesim Kutluturk, Meltem Kivilcim and Sinem K. Canaloglu
- 526 **The effect of strength training based on process approach intervention on balance of children with developmental coordination disorder**
Hasan Kordi, Mehdi Sohrabi, Alireza Saberi Kakhki and Seyed R. Attarzadeh Hossini
- 534 **Analysis of spatial-temporal clusters of childhood cancer incidence in the province of Córdoba, Argentina (2004-2013)**
Lisandro Agost
- 543 **Blood lead levels in children aged between 1 and 6 years old in La Plata, Argentina. Identification of risk factors for lead exposure**
Enrique Martins, Ana Varea, Karina Hernández, Marisa Sala, Ana Girardelli, Victoria Fasano and Liliana Disalvo

Brief reports (full text in e-version)

- 549 **Humoral immunity to tetanus, measles and rubella in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy**
Myriam Onoratelli, Claudia Botana, Laura Peralta, Magalí Rebollo, Silvina Ruvinsky, Myriam Gutter, María S. Felice, Mercedes Posadas, Silvina Evangelista, María V. Villar, Mariana Golluscio, Agustina Molina and Lidia Fraquelli

- 553 **Prevalence and clinical course of typical hemolytic uremic syndrome among sibling**
Alfredo Eymann, Paula Coccia, Claudia Raddavero, Gabriela Lafi, Verónica Ferraris, José Ramírez† and Jorge Ferraris

Special articles (full text in e-version)

- 557 **A new challenge for the world: the eradication of polio**
Ángela Gentile and Héctor Abate
- 563 **Non-alcoholic fatty liver disease: a new epidemic in children**
Mirta Ciocca, Margarita Ramonet and Fernando Álvarez

Review

- 570 **Micronutrients and neurodevelopment: An update** (full text in e-version)
Horacio F. González and Silvana Visentin
- 576 **Mastitis update**
Blanca Espínola-Docio, Marta Costa-Romero, N. Marta Díaz-Gómez and José M. Paricio-Talayero

Case reports

e398-e460

Sociedad Argentina de Pediatría Commissions, Committes and Working Groups

- 585 **Adolescent idiopathic scoliosis**
Committee on Adolescence, Committee on Images Diagnosis, Sociedad Argentina de Ortopedia y Traumatología Infantil (SAOTI) and Sociedad Argentina de Patología de la Columna Vertebral (SAPCV)
- 595 **Diagnosis and Treatment Guideline: Asthma in children ≥6 years. Update 2016. Executive summary**
Committee on Neumonology, Committee on Allergy, Committee on Internal Medicine and Committee on Family and Mental Health

What is your diagnosis?

- 597 **Pilomatrixoma**
María L. Gioseffi, Carolina Marotta and José G. Casas
- 600 **New clinical presentation**

Selected papers from current literature

e461 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

- e468 **Considerations about two cases of Charcot-Marie disease and other anyotrophies**
Aquiles Gareiso and Pedro Osvaldo Sagreras

Letters

e485-e488

La transferencia de células madres al recién nacido mediante la trasfusión placentaria a través del clampeo demorado del cordón umbilical

Stem cell transfer in newborn infants through placental transfusion via delayed umbilical cord clamping

Hasta hace pocos años, la medicina no pudo determinar cuál era el momento apropiado para efectuar el clampeo del cordón umbilical. Desde hace más de dos siglos persistieron las controversias entre elegir el clampeo inmediato o temprano, primeros 15 segundos, o el demorado, dos a tres minutos o más.

Recién en los primeros años de este siglo, surgieron estudios aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas, que aportaron sólidas evidencias de los indiscutibles beneficios del clampeo demorado y la ausencia de efectos perjudiciales.^{1,3}

Aun así pasaron varios años para que las Sociedades Científicas se decidieran a avalar las recomendaciones de que debía emplearse el clampeo demorado, probablemente porque durante varias décadas se instalaron normas y guías que firmemente recomendaban el clampeo temprano. Esto ocurrió aun cuando no había ningún sustento que avalara el uso de esa práctica y se difundió a la gran mayoría de los países occidentales luego de varias publicaciones de estudios con escasos pacientes e inadecuadamente diseñados, que señalaron enfáticamente que el clampeo demorado era perjudicial.

Lo increíble de estas posiciones tan distantes es que no eran cuestionadas, como suele ser cuando se discute acerca de alguna enfermedad o tratamiento, que suelen generar controversias. Por el contrario, lo que estaba en juego era algo absolutamente natural en los mamíferos, entre ellos, nosotros, pero lamentablemente eso no fue advertido y privó el desconocimiento de los mecanismos fisiológicos que participan en la adaptación del recién nacido a la vida extra uterina.

Deseo decir que es lamentable que en la era de la medicina moderna, plena de avances importantes, se haya sostenido al menos en los últimos 50 años que debía aplicarse el clampeo inmediato del cordón umbilical. Sin duda que la recomendación masiva de esa práctica en la medicina occidental fue un lamentable y grave error que produjo enormes perjuicios a muchos recién nacidos y niños.

Afortunadamente, en los últimos años, ha

crecido en marcadamente el interés en estudiar los procesos fisiológicos presentes en los primeros minutos posteriores al nacimiento y de los cuales depende la adecuada transición a la vida extrauterina. Varios estudios observaron que el clampeo demorado del cordón (entre 2 a 3 minutos) tiene una acción muy beneficiosa al promover la función de los mecanismos fisiológicos que participan en la adaptación al nacer. Se sabe que cuando el recién nacido no ha respirado espontáneamente es vital mantener sin pinzar el cordón hasta después de la primera respiración ya que la transfusión de sangre que recibe desde la placenta mejorará la función cardiovascular al aumentar el flujo sanguíneo pulmonar. Esto permitirá que el gasto cardíaco no disminuya, que es el factor esencial para una adecuada transición cardiovascular y respiratoria en los primeros minutos de vida.^{4,5} Las acciones señaladas se relacionan con lo hallado en una investigación que demostró que en los prematuros pequeños el clampeo demorado mejoraba la oxigenación cerebral en las primeras 24 horas de vida.⁶

Por el contrario, el clampeo inmediato o temprano impide que estén presentes todos los mecanismos fisiológicos que la naturaleza ha puesto en los mamíferos desde que estamos en la tierra.

Luego de esta introducción, abordaré ahora otro aspecto de una inmensa trascendencia en el desarrollo del recién nacido, el niño e incluso el adulto. La transfusión placentaria no solo participa en lo que brevemente hemos señalado sino que además permite que el neonato reciba una notable cantidad de células madres (*stem cells*) que llegan en la sangre del cordón umbilical.

Este maravilloso y fascinante proceso fisiológico solo puede concretarse plenamente si el clampeo del cordón se realiza luego de unos minutos y de esa forma permite un pasaje sumamente mayor de células madres, que nuevamente la naturaleza ha decidido que les corresponden al recién nacido. Se calcula que el número de células madres hematopoyéticas que recibe el neonato son de 0 con el clampeo

inmediato y entre 1100 a 45 000 con el clampeo a los tres minutos.⁷

Es de destacar un aspecto de gran magnitud, los prematuros muy pequeños (menos de 31 semanas al nacer) reciben a través de la transfusión placentaria una notable cantidad de células eritropoyéticas progenitoras. Haneline et al. observaron que la proliferación de células madres en la sangre de prematuros pequeños era significativamente mayor que en los nacidos al término y sorprendentemente también era mayor que en la médula ósea de adultos. Es decir que esos prematuros tenían la más alta proliferación de *stem cells* en el ser humano. Los autores señalan también algo de suma relevancia, las células de la sangre de cordón fetal pueden resultar objetivos útiles para la manipulación genética y el trasplante autólogo.⁸

Un interesante artículo referido a este tema, llevó el muy sugestivo título "El primer trasplante natural de células madre de la humanidad".⁹ Los autores destacan la importante proliferación de células madres pluripotenciales en el feto después del nacimiento y posteriormente, y que eso solo se puede obtener con el importante volumen de sangre que llega al neonato (entre 25 a 35 ml/kg) a través del clampeo demorado. También destacan que la sangre del cordón umbilical tiene suficientes células madres hematopoyéticas para ser empleadas en trasplantes, aunque es necesario contar con más experiencia. También destacan que la sangre del cordón tendría un importante y trascendente rol como reservorio de células pluripotenciales para proporcionar una variedad de células madres, tales como hematopoyéticas, endoteliales precursoras, progenitoras mesenquimales y pluripotenciales, y las células madres de linaje multipotente.

Quiero señalar que el primer trasplante de sangre del cordón umbilical humana se realizó en un varón de 16 años de edad con leucemia linfoblástica aguda en 1972.¹⁰ Luego, las células madre del cordón se han trasplantado con éxito para tratar una variedad de trastornos pediátricos, genéticos, hematológicos, inmunológicos, metabólicos y oncológicos.

Asimismo, en forma independiente, las células madre desempeñan desde mucho tiempo antes de nacer, un papel esencial en el desarrollo y la madurez de muchos órganos, incluyendo el sistema nervioso central, respiratorio, hematológico, inmunológico y endócrino. También actúan sobre la maduración en el feto y el recién nacido, en la acción anti inflamatoria e infecciosa, y en reducir varias enfermedades.

Los beneficios confirmados de estas células en neonatos son: síndrome de dificultad respiratoria, anemia de la prematuridad, hemorragia

intraventricular, sepsis y leucomalacia periventricular. Es muy probable que tengan efectos beneficiosos en la enfermedad pulmonar crónica, apneas de la prematuridad, retinopatía del prematuro y enterocolitis necrozante.

Estas acciones, en especial en prematuros muy pequeños, enfatizan que el clampeo demorado del cordón tiene una gran trascendencia al disminuir la morbilidad y mortalidad en los primeros meses. Por lo tanto no hay justificaciones que impidan esa práctica, que es segura, sin costo y solo necesita unos pocos minutos.

Es de reiterar que la mayoría de los beneficios de las *stem cells* del cordón umbilical no actúan solamente en el período neonatal sino posteriormente en niños y adultos.

Sin duda, se trata de una fascinante línea de investigación que en los próximos años brindará nuevos resultados en recién nacidos y niños. Mientras tanto, los obstetras, neonatólogos y pediatras debemos practicar y promover el clampeo demorado del cordón umbilical ya que, como vimos, provee enormes beneficios. ■

José M. Ceriani Cernadas
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.498>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.498>

REFERENCIAS

1. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alvarez G, Eguia-Liz CR, ET al. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9527):1997-2004.
2. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otaño L, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117(4):e779-86.
3. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD004074.
4. Kluckow M, Hooper SB. Using physiology to guide time to cord clamping. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20(4):225-31.
5. Hooper SB, Binder-Heschl C, Polglase GR, Gill AW, et al. The timing of umbilical cord clamping at birth: physiological considerations. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2016;13;2:4.
6. Baenziger O, Stolkin F, Keel M, von Siebenthal K, et al. The influence of the timing of cord clamping on postnatal cerebral oxygenation in preterm neonates: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;119(3):455-9.
7. Lawton C, Acosta S, Watson N, González Portillo C, et al. Enhancing endogenous stem cells in the newborn via delayed umbilical cord clamping. *Neural Regen Res* 2015;10(9):1359-62.
8. Haneline LS, Marshall KP, Clapp DW. The highest concentration of primitive hematopoietic progenitor cells in cord blood is found in extremely premature infants. *Pediatr Res* 1996;39(5):820-5.
9. Tolosa JN, Park DH, Eve DJ, Klasko SK, et al. Mankind's first natural stem cell transplant. *J Cell Mol Med* 2010;14(3):488-95.
10. Chakraborty SK, Banu LA, Rahman MF, Paul S. Cord blood stem cells - a dream for future medicine. *Mymensingh Med J* 2014;23(3):614-20.

Stem cell transfer in newborn infants through placental transfusion via delayed umbilical cord clamping

Until recent years, medicine had not been able to establish the adequate timing for umbilical cord clamping. For over two centuries, controversy persisted around immediate or early cord clamping (within the first 15 seconds) and delayed cord clamping (at 2-3 minutes or later).

Only in the first years of the 21st century, randomized controlled studies and systematic reviews were done that provided solid evidence on the clear benefits of delayed cord clamping and the absence of harmful effects.¹⁻³

Still, several years passed before scientific societies decided to support the recommendations for the use of delayed cord clamping, probably because standards and guidelines that strongly recommended early clamping had been in place for several decades. This occurred at a time when there was still no evidence endorsing this practice, and it had spread to most Western countries after the publication of several inadequately-designed studies conducted with a small number of patients, which emphatically pointed out that delayed clamping was harmful.

Incredibly, such distant approaches were not questioned, as it usually occurs with discussions about any treatment or disease, which almost always result in controversy. On the contrary, what was at stake here was something absolutely natural to mammals, including us, human beings. Unfortunately this was not noticed, and ignorance on the physiological mechanisms involved in newborn adaptation to extrauterine life prevailed.

I would like to point out that it is regrettable that, in the era of modern medicine, replete with major advances, immediate cord clamping has remained in place for the past 50 years. There is no doubt that the mass recommendation of this practice in Western medicine was an unfortunate and serious mistake that caused tremendous damage to many newborn infants and children.

Luckily, in recent years, there has been an increasing and marked interest in the study of physiological processes in the first minutes after birth, on which depends an adequate transition to extrauterine life. Several studies found that delayed cord clamping (at 2-3 minutes) is highly beneficial because it promotes the functioning of the physiological mechanisms involved in adaptation at birth. It is known that if the newborn infant

does not breathe spontaneously, it is critical to leave the cord unclamped until the baby's first breath given that the blood received from the placenta will improve his/her cardiovascular function by increasing pulmonary blood flow. This will prevent cardiac output from decreasing, which is essential for an adequate cardiovascular and respiratory transition in the first minutes of life.^{4,5} These measures are related to the findings of a research that demonstrated that delayed clamping improved brain oxygenation in the first 24 hours of life of small preterm infants.⁶

On the contrary, immediate or early clamping hinders the establishment of every physiological mechanism provided by nature to mammals ever since we have been on planet Earth.

Now that I have made this introduction, I would like to approach another incredibly relevant aspect of newborn, child and even adult development. Placental transfusion is not only part of what we have briefly mentioned above; it also makes it possible for newborn infants to receive a considerable amount of stem cells from the umbilical cord blood.

Such amazing and fascinating physiological process may only take place only if the cord is clamped after some minutes, thus allowing the passage of a higher number of stem cells which, once again, nature has decided correspond to newborn infants. It has been estimated that the number of hematopoietic stem cells received by newborn infants go from zero with immediate clamping to 1100-45,000 with clamping at 3 minutes.⁷

We should bear in mind a greatly significant point: very small preterm infants (less than 31 weeks of gestation) receive a remarkable amount of erythropoietic stem cells through placental transfusion. Haneline et al. observed that stem cell proliferation in the blood of small preterm infants was significantly higher than in that of term infants, and also surprisingly higher than in the bone marrow of adults. This means that these preterm infants had a higher stem cell proliferation rate than any other human being. The authors also pointed out a very relevant aspect: fetal cord blood cells may be useful targets for genetic manipulation and autologous transplantation.⁸

An interesting article on this subject had a very suggestive title “*Mankind’s first natural stem cell transplant*”.⁹ The article’s authors underscored the important proliferation of pluripotent stem cells in the fetus after birth and afterwards, and this may only be achieved through the large volume of blood (25-35 mL/kg) received by newborn infants via delayed clamping. The authors also highlighted that umbilical cord blood contains sufficient hematopoietic stem cells to be used for transplantation, although further experience is required in this regard. They also pointed out that umbilical cord blood may play a significant and transcendental role as a pluripotent cell reservoir for a variety of stem cells, such as hematopoietic, endothelial progenitor, mesenchymal progenitor, and pluripotent stem cells, together with multipotent lineage stem cells.

I would like to note that the first human umbilical cord blood transplant was done in a 16-year-old boy with acute lymphoblastic leukemia in 1972.¹⁰ After this, cord stem cells have been successfully transplanted to treat different pediatric, genetic, blood, immune, metabolic, and oncological disorders.

Also, and independently, from a very long time before birth, stem cells play a critical role in the development and maturity of many organs, including the central nervous, respiratory, endocrine, immune and hematological systems. They are also involved in fetus and newborn infant maturation, anti-inflammatory and anti-infectious actions, and the reduction of several diseases.

The confirmed benefits of stem cells in newborn infants include their effect on respiratory distress syndrome, anemia of prematurity, intraventricular hemorrhage, sepsis, and periventricular leukomalacia. They are also very likely beneficial against chronic pulmonary disease, apnea of prematurity, retinopathy of prematurity, and necrotizing enterocolitis.

These actions, especially in very small preterm infants, underline the fact that delayed clamping is greatly transcendental for the reduction of morbidity and mortality in the first months of life. Therefore, there are no arguments against

such safe, inexpensive practice that only takes a few minutes.

It is worth repeating that most benefits of umbilical cord stem cells occur not only in the neonatal period but later in child and adult life.

Undoubtedly, it is a captivating research line that in future years will provide new outcomes among newborn infants and children. In the meantime, in our role as obstetricians, neonatologists and pediatricians, we should promote delayed cord clamping based on its massive benefits.

José M. Ceriani Cernadas

Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.498>

REFERENCES

1. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena AG, Eguia-Liz CR, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1997-2004.
2. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:e779-e786.
3. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD004074.
4. Kluckow M, Hooper SB. Using physiology to guide time to cord clamping. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.03.002>
5. Hooper SB, Binder-Heschl C, et al. The timing of umbilical cord clamping at birth: physiological considerations. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2016 Jun 13;2.
6. Baenziger O, Stolkin F, Keel M, von Siebenthal K, Fauchere JC, et al. The influence of the timing of cord clamping on postnatal cerebral oxygenation in preterm neonates: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;119:455-9.
7. Lawton C, Acosta S, Watson N, et al. Enhancing endogenous stem cells in the newborn via delayed umbilical cord clamping. *Neural Regen Res* 2015;10(9):1359-62.
8. Haneline LS, Marshall KP, Clapp DW. The highest concentration of primitive hematopoietic progenitor cells in cord blood is found in extremely premature infants. *Pediatr Res* 1996;39:820-5.
9. Tolosa JN, Park DH, Eve DJ, et al. Mankind’s first natural stem cell transplant. *J Cell Mol Med* 2010 Mar; 14(3): 488-95.
10. Chakraborty SK, Banu LA, Rahman MF, Paul S. Cord blood stem cells - a dream for future medicine. *Mymensingh Med J* 2014;23:614-20.

***Staphylococcus aureus* de la comunidad, un problema reciente** *Community-acquired Staphylococcus aureus, a recent problem*

El artículo publicado en este número Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad en niños: estudios de cohorte 2010-2014" (página 508) nos plantea la circulación de gérmenes resistentes, en este caso el *Staphylococcus aureus*. Es un trabajo con un muy buen diseño, con adecuados criterios de inclusión y un tiempo de seguimiento adecuado. Cumple con los objetivos de describir la resistencia a los antibióticos en las infecciones bacteriémicas y compara las características de las mismas según la resistencia a meticilina.¹ Es muy importante contar con datos locales y actualizados como los que ofrece este estudio prospectivo con resultados aportados durante un periodo de 5 años.

El *Staphylococcus aureus* (SA) se encuentra ampliamente diseminado en la naturaleza y tiene la capacidad de colonizar a seres humanos y fómites con mucha frecuencia. Alrededor del 30% de la población esta colonizada con SA y aumenta en el personal relacionado al cuidado de la salud al 60%. La colonización puede durar semanas o meses.^{2,3}

Actualmente constituye un verdadero problema sanitario tanto en hospitales como en la comunidad. En el área hospitalaria es muy común encontrarlo en unidades de terapia intensiva, neonatología y cirugía. Pueden presentarse casos aislados o en brotes y afecta a niños de cualquier edad. En la adolescencia sería el agente causal más frecuente de sepsis de la comunidad,³⁻⁵ probablemente a través del contagio en vestuarios de actividad deportiva.

En años recientes, estamos viendo un aumento en el número de casos y un marcado aumento en su resistencia a antibióticos.

Hace más de 50 años, Patricia Jevons publicó las primeras descripciones sobre *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR). La mayoría estaban relacionados al ambiente hospitalario, y su aumento fue considerable en la década de 1990. La emergencia y la diseminación pasó entonces a la comunidad como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de la comunidad (SAMR-AC), con un patrón de resistencia particular, afectando a niños sin enfermedad subyacente y sin antecedentes de internaciones. Las primeras comunicaciones de aislamientos de SAMR- AC provenían mayoritariamente de infecciones de piel y tejidos blandos (80-85%).

Estudios de vigilancia encontraron que un 7-10% se presentaba como enfermedad invasiva, tales como piomiositis, osteomielitis, artritis séptica, endocarditis y cuadros graves, como neumonía necrotizante, empiema pleural y sepsis, todos asociados con elevada morbimortalidad.^{4,5}

Entonces, las infecciones por SAMR-AC pasaron a constituir un problema emergente debido a su elevada virulencia y gran capacidad de diseminación. Esta problemática fue publicada en *Archivos Argentinos de Pediatría* en el año 2008.⁶

Estas cepas son distintas a las adquiridas en el hospital según se demostró a través de estudios moleculares y epidemiológicos. En EEUU, el SAMR-CA tiene el cassette cromosómico mec tipo IV (clon USA 300) que contiene el gen *mecA* que codifica la síntesis de una proteína de unión a la penicilina (PBP2A) otorgando un patrón de sensibilidad diferente a las de origen hospitalario. Demuestran resistencia a la meticilina, con una susceptibilidad a clindamicina, cotrimoxazol y tetraciclinas. Además la mayoría contienen la Pantone - Valentine Leucocidina (PVL), toxina que lisa las membranas de los neutrófilos e induce la liberación de factores quimiotácticos que promueven la inflamación y la destrucción de los tejidos, y asimismo, neumonía necrotizante.^{3,7,8}

La aparición reciente de cepas con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA MIC 4-8 ug/ml y hetero VISA) e incluso resistentes (CIM > 16ug/ml) ha obligado a plantearse distintas alternativas antibióticas. Actualmente hay múltiples opciones como, daptomicina, linezolid y ceftarolina, entre otros.^{9,10}

Esta situación epidemiológica de hoy está obligando a modificar el esquema de tratamiento antibiótico empírico inicial. Asimismo, lleva a utilizar el tratamiento médico quirúrgico, con un adecuado drenaje del foco supurado, para la resolución de la infección. En infecciones leves y sin repercusión sistémica, se puede emplear por vía oral clindamicina, cotrimoxazol o doxiciclina, mientras que en infecciones graves, el tratamiento empírico incluye glucopéptidos, linezolid, daptomicina y tigeciclina.^{3,9}

El tratamiento empírico combinado puede resultar de utilidad en ciertas situaciones clínicas, incluso en paciente críticos con presunción

de infección por patógenos resistentes, lo que permite ampliar la posibilidad de cobertura y brindar un adecuado tratamiento inicial.

Es responsabilidad de todos nosotros la prevención y el manejo adecuado de gérmenes multirresistentes, siguiendo las siguientes recomendaciones: a) Búsqueda de portadores de este germen y su decolonización con baños con clorhexidina jabonosa y antibióticos locales como la mupirocina. En algunas unidades de neonatología se plantea el uso de mupirocina en el cordón umbilical con el fin de demorar o prevenir la colonización. b) Realización de cultivos en pacientes con lesiones supuradas con el fin de poder determinar el agente causal. c) Adecuado aislamiento de contacto durante la internación. d) Adecuada higiene ambiental. e) Lavado de manos. f) Empleo racional de antibióticos, minimizando el uso prolongado de vancomicina, suspensión temprana cuando los cultivos son negativos para el SAMR. g) Adecuada quimioprofilaxis quirúrgica no más de 24 horas. h) Tener en cuenta este germen cuando la evolución del paciente no es la esperada. i) Pensar en alternativas terapéuticas como daptomicina, linezolid, trimetoprima - sulfametoxazol, clindamicina.^{9,11}

La mortalidad en bacteriemias por SA es menor del 3% y la mayoría ocurre en niños con compromiso pulmonar, endocarditis, infecciones adquiridas en el hospital y las enfermedades subyacentes. En el artículo de este número las bacteriemias predominan en varones en edad escolar, esto estaría relacionado a mayores actividades físicas de contacto, y la mortalidad global del 6%, es mayor que la descripta, probablemente relacionada a la población que recibe el Hospital Garrahan, siendo además todos ellos relacionados al SAMR.

Asimismo, este estudio de vigilancia nos permite conocer los cambios en el patrón de sensibilidad a los antibióticos y así adaptar las recomendaciones a la epidemiología local. Un elemento interesante fue demostrar que en el curso del tiempo la resistencia a clindamicina se mantuvo en el 9%, por lo cual es una alternativa válida en nuestro medio.

Reitero tener en cuenta que estas infecciones afectan a niños sin antecedentes y son responsables de bacteriemias persistentes y de enfermedad invasiva que requiere cirugía y terapia intensiva, con alta morbimortalidad y alto costo.

Finalmente, es de suma importancia implementar estrategias rigurosas de monitorización de la susceptibilidad, aplicar medidas adecuadas de barrera para evitar la diseminación e insistir en el uso prudente de antibióticos. No hay ninguna duda en el beneficio que traerá aparejado esto para los afectados y la salud pública. ■

Dr. José Marcó del Pont

Infectología Pediátrica

Hospital Italiano de Buenos Aires

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.500>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.500>

REFERENCIAS

1. Pérez G, Martiren S, Reijtman V, Romero R, et al. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad en niños: estudio de cohorte 2010-2014. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):508-13.
2. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. *Staphylococcus aureus*. En: Libro Azul de Infectología Pediátrica. 4ta ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2012. Págs. 620-4.
3. Fernández S, de Vedia L, López Furst MJ, Gardella N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST30-SCCmecIVc clone as the major cause of community-acquired invasive infections in Argentina. *Infect Gen Evol* 2013;14:401-5.
4. Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacin P, Nieves Larrosa M, Bartolomé R, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: changes during eighteen years. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(12):1329-34.
5. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, Hammerman WA, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005;40(12):1785-91.
6. Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, Ezcurra G, et al. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(5):397-403.
7. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9(8):978-84.
8. Seybold U, Kuorbatova EV, Johnson JG, Halvosa SJ, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis* 2006;42(5):647-56.
9. American Academy of Pediatrics. Staphylococcal infections. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Págs. 715-31.
10. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):e18-55.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Atlanta: CDC; 2015. [Acceso: 9 de septiembre de 2016]. Disponible en: www.cdc.gov/mrsa/index.html

Community-acquired *Staphylococcus aureus*, a recent problem

The article published in this issue, "Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: A cohort study for 2010-2014" (page 508) describes the circulation of resistant microorganisms, in this case, *Staphylococcus aureus*. The study was very well designed, inclusion criteria were adequate, and the follow-up period was sufficient. It complied with its objectives: to describe antibiotic resistance observed in bacteremias, and to compare the characteristics of such bacteremias in terms of methicillin resistance.¹ It is very important to have local, updated data available like those provided by this prospective study with results reported for a 5-year period.

Staphylococcus aureus (SA) is widely spread in the nature and is capable of colonizing humans and fomites very frequently. Around 30% of the population is colonized by SA, and this percentage increases to 60% among health care providers. Colonization may last weeks or months.^{2,3}

At present, it is a major health problem, at both the hospital and the community levels. It is very common to find SA in intensive care, neonatology, and surgery units. Cases may be isolated or occur as part of an outbreak, and affect children of any age. During adolescence, SA is the most common causative agent of community-acquired sepsis,³⁻⁵ probably due to transmission in dressing rooms used in relation to sport activities.

In recent years, the number of cases has increased, and antibiotic resistance has become more marked.

More than 50 years ago, Patricia Jevons published the first descriptions of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Most cases were related to the hospital setting, and their rate increased notably in the 1990s. Emergence and dissemination reached the community in the form of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA); its resistance pattern specifically affected children with no underlying conditions or hospitalization history. The first reports of CA-MRSA isolation were mostly related to skin and soft tissue infections (80-85%). Surveillance studies found that 7-10% of cases occurred as an invasive infection, e.g. pyomyositis, osteomyelitis, septic arthritis, or endocarditis, and as severe conditions, such as necrotizing

pneumonia, pleural empyema, and sepsis, all associated with high morbidity and mortality.^{4,5}

Then, CA-MRSA infections turned into an emerging problem due to its elevated virulence and high dissemination power. This problem was approached in an article published in the *Archivos Argentinos de Pediatría* in 2008.⁶

Molecular and epidemiological studies demonstrated that these strains are different from those of hospital-acquired infections. In the USA, CA-MRSA has the staphylococcal cassette chromosome mec type IV (USA300 clone), containing the mecA gene that codes the synthesis of a penicillin binding protein (PBP2A), which confers a susceptibility pattern that is different from that of hospital origin. These strains are resistant to methicillin and susceptible to clindamycin, co-trimoxazole, and tetracyclines. In addition, most strains contain the Pantone-Valentine leukocidin (PVL), a toxin that causes neutrophil lysis and induces chemotactic factor release, which promote tissue inflammation and destruction, thus resulting in necrotizing pneumonia.^{3,7,8}

The recent emergence of vancomycin-intermediate SA strains (VISA MICs of 4-8 µg/mL and hetero-VISA) and even resistant strains (MICs > 16 µg/mL) have forced to look for alternative antibiotic approaches. There are currently multiple options, including daptomycin, linezolid, and ceftaroline.^{9,10}

The present epidemiological situation has thrust a change in the initial empiric antibiotic therapy scheme. It has also led to the implementation of surgical treatment for the adequate drainage of suppuration from the source of infection in order to solve it. Oral clindamycin, co-trimoxazole, or doxycycline may be used for mild infections without systemic complications, whereas serious infections require an empiric treatment with glycopeptides, linezolid, daptomycin, and tigecycline.^{3,9}

Combined empiric treatment may be useful in certain clinical settings, including critically-ill patients with a suspected antibiotic-resistant infection, given that it provides a broadened coverage and accounts for an adequate initial therapy.

It is our responsibility to prevent and correctly manage multi-drug resistant microorganisms in accordance with the following

recommendations: a) Looking for carriers and decolonizing them with soapy chlorhexidine baths and local antibiotics, such as mupirocin. Some neonatology units use mupirocin for umbilical cord disinfection to delay or prevent colonization. b) Doing cultures for patients with suppurative lesions to establish the causative agent. c) Isolating patients adequately during hospitalization. d) Ensuring adequate environmental sanitation. e) Hand washing. f) Implementing a rational use of antibiotics by reducing vancomycin long-term use to a minimum and discontinuing antibiotics early once culture results show negative for MRSA. g) Administering an adequate surgical chemoprophylaxis for not more than 24 hours. h) Considering this microorganism if the patient's course is not as expected. i) Considering therapeutic alternatives, such as daptomycin, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazole, or clindamycin.^{9,11}

Mortality in SA bacteremias is below 3%, and most cases occur in children with lung involvement, endocarditis, hospital-acquired infections, and underlying diseases. In the article included in this issue, it is described that bacteremias are prevalent among school-aged boys; this may be related to the fact that boys have a greater participation in contact sports, and that overall mortality is 6%, which is higher than that described, probably in relation to the population seen at Hospital Garrahan, all associated with MRSA.

Besides, this surveillance study gives us a chance to become aware of changes in antibiotic susceptibility patterns and thus adapt recommendations to the local epidemiology. An interesting point of the study was that it demonstrated that clindamycin resistance remained at 9% over time, making it a valid option for use in our setting.

Once again, it is worth noting that these infections affect children with no medical history and cause persistent bacteremias and invasive infections that require surgery and intensive care, resulting in a high morbidity and mortality rate and elevated costs.

Finally, it is very important to implement strict susceptibility monitoring strategies, apply appropriate barrier measures to prevent

dissemination, and insist on a cautious antibiotic use. There is no doubt as to the benefits this will bring for patients affected by this disease and for public health. ■

José Marcó del Pont, M.D.

Pediatric Infectious Diseases
Hospital Italiano de Buenos Aires

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.500>

REFERENCES

1. Pérez G, Martiren S, Reijtmans V, Romero R, et al. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad en niños: estudio de cohorte 2010-2014. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):508-13.
2. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. *Staphylococcus aureus*. In: Libro Azul de Infectología Pediátrica. 4ta ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2012. Págs.620-4.
3. Fernández S, de Vedia L, López Furst MJ, Gardella N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST30-SCCmec IVc clone as the major cause of community-acquired invasive infections in Argentina. *Infect Gen Evol* 2013;14:401-5.
4. Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacin P, Nieves Larrosa M, Bartolomé R, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: changes during eighteen years. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(12):1329-34.
5. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, Hammerman WA, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005;40(12):1785-91.
6. Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, Ezcurra G, et al. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(5):397-403.
7. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9(8):978-84.
8. Seybold U, Kuorbatova EV, Johnson JG, Halvosa SJ, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis* 2006;42(5):647-56.
9. American Academy of Pediatrics. *Staphylococcal infections*. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Págs.715-31.
10. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):e18-55.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Atlanta: CDC; 2015. [Accessed on: September 9th, 2016]. Available at: www.cdc.gov/mrsa/index.html

Ser médico, ser humano

Being a doctor, being human

El humanismo como movimiento renacentista que promueve el retorno de la cultura grecolatina como medio de restaurar valores humanos, no parece ser la definición que tenemos en mente cuando se habla de los valores humanos que debemos tener los médicos.

Cuando se nos reclama que seamos más humanos, ¿qué se nos está pidiendo? Veamos la definición del diccionario de la Biblioteca Esencial de la Lengua: "humano. adj. De la humanidad o el ser humano y sus características. || Caritativo, solidario, bondadoso. || Persona hombre."

También, como muchas otras cosas de la vida, podríamos definirlo por lo antagónico, lo opuesto. El antónimo de *humano* es *cruel*.

Se decidió, entonces, realizar una encuesta entre nosotros los médicos, para conocer qué creemos sobre qué es ser "humano". También se formuló esta pregunta a los alumnos de 5^o y 6^o año de la carrera de Medicina de la Universidad Nacional de Córdoba. Intentamos saber cuál era el adjetivo con el que se asociaba el concepto **Humano**.

Entre los alumnos, surgió la palabra **Ético**. Los médicos, a diferencia de ellos, encontraron importante la valoración de la palabra **Solidario**, que significa "interesarse por el otro". Tal vez, esto sea porque, en el desarrollo de la práctica médica, han tenido vivencias de este valor como útil y tangible, aplicable a la acción cotidiana.

Se investigaron otras variables en los dos grupos por igual:

- Si habían tenido alguna actividad docente (módulo, taller, clase magistral, etc.) sobre humanismo.
- En los que SÍ las habían tenido, si las habían considerado útiles para su desarrollo profesional (actual o futuro).
- En los que NO las habían tenido, si creían que les hubiera servido tenerla o si era suficiente con los principios éticos y humanos que traían de sus familias.

Solo la mitad de los alumnos y los médicos habían tenido alguna actividad docente relacionada con las humanidades. Esto nos muestra que, desde la currícula y la actitud docente, estos contenidos no son considerados importantes. El 100% de los alumnos había tenido Farmacología, Microbiología o Anatomía Patológica, materias "en serio", con carga

horaria y recursos suficientes para desarrollar los objetivos propuestos. Las humanidades son, a veces, una actividad, simplemente un recreo entre materias "útiles de verdad".

Pero, cuando se preguntó si creían que hubiera sido útil, el resultado mostró que el total de los médicos había respondido de manera afirmativa. Esto lleva a pensar que, en el ejercicio cotidiano y con personas reales, los médicos habían necesitado mayor formación humana y que no les habían resultado suficientes las herramientas que desde el seno de su familia traían, no por escasas, sino porque ahora debían desempeñarse en un rol diferente y dificultoso, en el que había tantos matices como personas a las que les tocaba atender.

Las habilidades de comunicación, por ejemplo, son imprescindibles para el desarrollo de la empatía y el vínculo que se debe entablar con los pacientes para lograr un pleno e integral entendimiento de su situación de salud-enfermedad y sus circunstancias.

Pero sería parcial si solo viéramos el integrante "médico" de la díada médico-otra persona (paciente). Entonces, en otra parte de la misma encuesta, se decidió interrogar también a los pacientes sobre cuáles eran las virtudes que, según su parecer, debía tener su médico.

Se le solicitó que ordenaran de mayor a menor lo siguiente, según la importancia que los pacientes le otorgaban:

- A. Saber escuchar.
- B. Ser afectuoso.
- C. Conocimientos científicos.
- D. Más tiempo en la consulta.

El primer lugar lo ocupó **Saber escuchar**. Es una acción fundamental del diálogo y del intercambio de ideas. La capacidad técnica-científica fue relegada a un segundo lugar. Parece que lo que buscan los pacientes son **humanos**, seres con quienes compartir la vivencia de la salud-enfermedad, que tengan saberes médicos. Buscan corazones inteligentes y capaces.

La medicina nos plantea dos polos de un mismo mundo: la ciencia o el "cientificismo" (frío, abstracto, racional) y el humanismo (visceral, pasional, afectivo). Del equilibrio entre las dos posturas saldrá el hacer medicina humana. Pero estas situaciones nos exceden, ya que hacen a cualquier actividad profesional. Los abogados,

los arquitectos también pueden oscilar entre estas posturas. Por eso, lo fundamental sería que los hombres todos, cualquiera sea nuestra profesión u oficio, fuéramos más humanos.

Para lograrlo, habría que cultivar áreas de las ciencias humanas, como las siguientes:

- La palabra (la lengua), como un experimento de comunicación de dos seres integrales (cuerpo y alma).
- La historia, en el sentido de dar contexto a la realidad y vivencias de ese "otro".
- Las artes, como una forma de sublimar el alma y los valores del hombre.

Como dice el profesor mejicano Ruy Pérez Tamayo, "un médico culto es mejor médico, no porque sea médico, sino porque es mejor ser humano".

Si bien existen normas, decálogos, escritos varios sobre la "ética médica", estos se corresponden más bien a la medicina, a la ciencia médica y no al médico como individuo. Este profesional debe guiarse por la "ética del médico", que no debe diferir de la ética del hombre en general. No hay médicos deshumanizados; hay personas deshumanizadas.

Debemos recordar que el núcleo central de la medicina es la relación médico-paciente, relación humana como tantas otras, como la amistad o la relación padre-hijo, con la diferencia de que el objetivo es buscar la salud, a veces, o la calma, siempre. Y, como relación humana, necesita el condimento indispensable del afecto. Hay que sumar amor a nuestro quehacer médico; el

sentimiento acerca, supera barreras, ilumina, ayuda a entender la diversidad de los individuos y sus historias.

En el ejercicio cotidiano de la medicina y las competencias clínicas, puede que necesitemos más de saber *escuchar y hablar*. Muchas veces, será necesario *poner el corazón* en la partida y no solo el cerebro. Debemos despertar el *interés cósmico* para tener varias luces que iluminen un todo. Debemos ejercer el saber médico y el de otros en tareas interdisciplinarias y transdisciplinarias *trabajando unidos*, aportando cada uno lo suyo. Debemos aprender a tener una *visión holística* de la vida, de las personas y de sus realidades, tan variadas como únicas e importantes. Y, finalmente, debemos atesorar *algo de alma de payaso* para que el llanto y la sonrisa convivan en armonía, para tener una esperanza y la alegría a flor de piel, aun en los rincones más dolorosos del alma. ■

Dr. Héctor Pedicino

Médico pediatra y neonatólogo.

Subjefe del Servicio de Pediatría y Neonatología,
Hospital Italiano de Córdoba.

Docente universitario de la cátedra Pediatría,
Facultad de Ciencias Médicas,

Universidad Nacional de Córdoba.

Docente universitario de la cátedra

Medicina Antropológica, Facultad de Ciencias,
Universidad Nacional de Córdoba.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.502>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.502>

Una propuesta para clasificar la felicidad como una enfermedad psiquiátrica

An attempt to include happiness within the psychiatric disorders

PREFACIO

La reciente publicación del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V),¹ abre un abanico de nuevos criterios diagnósticos, en enfermedades de adultos y de los niños. El problema es que estos criterios son tan amplios, que hay riesgo de que una gran proporción de la población general quede incluida dentro de alguna de las enfermedades descriptas. Sobre estas bases, y a los fines de ser consecuente con

dicho Manual, creí oportuno hacer el comentario de un excelente artículo de Richard Bentall de la Universidad de Liverpool.² El artículo es más largo que este comentario, y contiene más bibliografía que la que figura aquí, pero creo dar testimonio de lo complejo de las clasificaciones, y la calificación de "enfermedad" como categoría nosológica establecida en forma apodictica.

Las consideraciones vertidas por el Dr. Bentall están en letra cursiva.

DESCRIPCIÓN DEL ARTÍCULO

El autor comienza diciendo que *“la felicidad es una condición que no ha recibido suficiente atención por parte de psicopatólogos; por ello, la investigación al respecto es muy limitada. No obstante, las pautas encontradas en el DSM-V brinda suficiente sustento como para incluir la condición como un trastorno psiquiátrico. Si bien la comunidad de psiquiatras podría resistir esta iniciativa, los criterios diagnósticos de la felicidad serían más seguros que aquellos que permiten diagnosticar esquizofrenia, y otras condiciones”*.

El autor se basa en los escritos de Argyle M,³ que reconoce en la felicidad tres componentes: afectivo, cognitivo y conductual. *“Dado que hay personas con felicidad en todas las culturas habría una base fuertemente biológica. Observaciones no controladas tales como las del teatro y las novelas, sugieren que la gente feliz tiene a menudo conductas descuidadas, contactos personales y recreacionales frecuentes, y muestran acciones proactivas hacia quienes no se consideran felices. En ausencia de marcadores fisiológicos, parece que el mejor criterio diagnóstico (al igual que el aplicado al dolor), es el subjetivo. Como dice Argyle “si la persona dice que es feliz”, entonces “es feliz”*.

“La epidemiología es poco conocida, la incidencia y prevalencia depende de los criterios diagnósticos usados, tal como ocurre con las limitaciones diagnósticas de la esquizofrenia. Así, según una encuesta del Reino Unido, el 25% de la gente dice que “se sintió bastante bien ayer”⁴ Andrews y Whitney encontraron que solo el 5% de adultos sentía “satisfacción en la vida”⁵. Adicionalmente, si las telenovelas reflejan en alguna medida la vida real, la felicidad sería algo bastante raro, tanto en Manchester, Londres como en Australia. La prevalencia depende también de las clases sociales, las personas de clases altas parecen tener más sentimientos de ‘disfrutar más de la vida’ que las de clases bajas”.

“La etiología de la felicidad es desconocida, pero algunas teorías afirman que es consecuencia de eventos positivos de la vida, mientras que los defensores de los factores genéticos dicen que hay personas que son permanentemente más felices que otras, lo que reforzaría los fundamentos biológicos, relacionados con la autoestima, y habilidades sociales.^{3,5} Con respecto al ambiente, hay pocas dudas de que los episodios discretos de felicidad, se suceden después de eventos vitales positivos. Más aun, se encontraron varios centros cerebrales y sistema bioquímicos relacionados con este trastorno; la estimulación de ciertos centros cerebrales en animales produce cambios afectivos y conductuales, al igual que la administración de algunas drogas, tales como amfetamina y alcohol”.

“Si la felicidad es una enfermedad o no, es una

pregunta que permanece sin respuesta clara, pero haciendo una aproximación sensata, vale la pena remitirse a otras enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia, el síndrome bipolar, etc.⁶ Al igual que ellas, la felicidad puede ser concebida como una dimensión del afecto. Sin embargo, la relación entre felicidad y otras dimensiones afectivas permanece poco clara. En un análisis factorial los informes de felicidad y los de estados afectivos valorados negativamente fueron agrupados como factores diferentes, sugiriendo que pertenecen a categorías independientes”.

“Es interesante saber que las personas que refieren altas intensidades de felicidad también refieren altas intensidades de otras emociones, sugiriendo que se trata de un estado neurofisiológico de desinhibición; si bien la frecuencia con que la gente refiere estados de felicidad y de emociones negativas esta inversamente correlacionada”.

“Hay confusión científica entre la felicidad y la manía. A pesar de que Argyle³ encontró que la manía, en contraste con la felicidad, está caracterizada por excitación, los criterios de la Asociación Americana de Psiquiatría para diagnosticar hipomanía parece englobar la felicidad en este estado”.

“La estimulación de lóbulo parietal puede producir síntomas de esquizofrenia en humanos, y también es posible (estimulando centros subcorticales) producir síntomas de felicidad. Pareciera que los estados emocionales positivos (eufóricos) y negativos (depresión) se generan por estimulación de centros cerebrales subcorticales que mantienen un balance. Así, los estados afectivos anormales serían la resultante de un desbalance entre ambos”.

“No hay datos suficientes como para afirmar que la felicidad sea algo estadísticamente anormal, pero en caso de que esté asociado a alguna desventaja biológica, eso sí serviría para considerarla una enfermedad. Hay evidencia empírica de la asociación entre felicidad y auto-indulgencia, sobrepeso e ingesta de alcohol. Dado la asociación entre obesidad y alcohol como riesgo de salud, parece razonable asumir que la felicidad lleva a conductas impulsivas, lo que implica un riesgo moderado de muerte.

*“La felicidad puede ser considerada una enfermedad también desde una perspectiva filosófica. Radden⁷ dice que lo que diferencia una conducta que no merece atención psiquiátrica y un trastorno psiquiátrico, es la **irracionalidad** de esta última. Irrracionalidad sería la conducta inusual, que no lleva a una utilidad específica, que fracasa en expresar una meta definida, con contradicciones, sin sentido aparente, y falta de imparcialidad. Muchas de estas características son encontradas en los estados de felicidad. La gente feliz brinda descripciones sobrevaloradas de sus propios*

logros, y muestran opiniones irreales de su persona cuando se comparan con otros. Esto es clara evidencia de que la gente que sufre felicidad, debería ser considerada como que padece un trastorno psiquiátrico”.

“Una posible objeción a la propuesta es que la felicidad no parece generar la necesidad de tratamiento, pero lo mismo puede decirse de enfermedades como la anorexia nervosa y la drepanocitosis, que solo comenzaron a reconocerse como merecedoras de un tratamiento, estando bien avanzado el siglo XX. Además el hecho de que una condición sea culturalmente aceptada como positiva es extremadamente peligrosa, corremos el riesgo de aceptar como adecuada la costumbre de algunas sectas hindúes de quemar viva a la viuda, para que acompañe en el más allá a su marido recientemente fallecido”.

Sobre estas bases, el autor propone que la felicidad debería ser incluida en el DSM-V bajo un título más formal, reemplazando la palabra “felicidad” por “**trastorno afectivo mayor variedad placentera**”.

COMENTARIO

El autor hace varios cuestionamientos de fondo:

Primero resulta notorio que haya publicado su artículo en una revista de ética médica. Es posible que piense que el problema es transdisciplinario que compromete nuestra práctica, cualquiera sea la especialidad involucrada.

Se plantea el debate sobre qué es una enfermedad. Curiosamente, los médicos rara vez nos cuestionamos esta calificación. Nos parece que las enfermedades son entidades pre-existentes a la medicina, y que ésta, lo que hace es solamente descubrirlas, de la misma forma que se descubren las leyes de la naturaleza. Pero resulta que en la naturaleza no hay enfermedades, el concepto de enfermedad es una construcción social⁸ y sus criterios dependen de la cultura.

Una malformación en la época de los egipcios era un aviso de los dioses sobre la naturaleza excepcional del sujeto malformado que había que respetar, y una convulsión en la edad media expresaba posesión del diablo. En 1950 la homosexualidad en Argentina era mayoritariamente considerada una enfermedad, y ahora hay una ley de matrimonio igualitario.

Como dice el autor, hay otro criterio para definir una enfermedad que puede ser el estadístico, pero con la variación que hay en la prevalencia de gente feliz en los países ocurre lo mismo que con el síndrome de hiperactividad, que es extremadamente variable.⁶

El tercer criterio de que algo sea una enfermedad es que parece haber una necesidad obvia de “requerir tratamiento”, pero nuevamente, aquí nos topamos con problemas relacionados con la cultura y hasta con la política. En los años ‘50 en la Unión Soviética, muchos disidentes políticos eran considerados como “enfermos mentales” e internados por disentir con el régimen.

Si podemos dar ejemplos de la influencia decisiva de la cultura, la historia, y hasta la política, en la creación de una enfermedad, también debería resultarnos fácil deducir que esos criterios pueden ser influenciados por factores económicos. En este caso el razonamiento sería: “si es redituable que algo sea una enfermedad, pues entonces reconozcámosla como tal”.

Queda entonces por resolver (a mi manera de ver) el problema de las variaciones extremas de la normalidad, como por ejemplo, la estatura que está por debajo del percentil 3° (que por definición debe considerarse baja estatura), o los niños demasiados tranquilos o demasiado activos, o demasiado rebeldes (recordemos el síndrome llamado “síndrome de desobediencia desafiante”⁹), así como muchas otras variaciones de la conducta humana consideradas discretas.

Al ser construcciones sociales de nuestra cultura, su categorización como “enfermedad” podría provocar que los individuos “afectados” sean tratados, excluyéndolos así de la población normal. ■

Dr. Horacio A. Lejarraga, D.M.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.503>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.503>

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington: APA; 2013.
2. Bentall RP. A proposal to classify happiness as a psychiatric disorder. *J Med Ethics* 1992;18(2):94-8.
3. Argyle M. The psychology of happiness. London: Methuen; 1987.
4. Warr P, Payne R. Experiences of strain and pleasure among British adults. *Soc Sci Med* 1982;16(19):1691-7.
5. Campbell A. The sense of well-being in America. New York: McGraw-Hill; 1981.
6. Lejarraga H. La venta de enfermedades. Una tendencia contemporánea a transformar a las personas en pacientes *Med Infant* 2013;XX(1):62-9.
7. Radden J. Madness and reason. London: George Allen & Unwin; 1985.
8. Lejarraga A. La construcción social de la enfermedad. *Arch Argent Pediatr* 2004;102(4):271-6.
9. Pardini DA, Frick PJ, Moffitt TE. Building an evidence base for DSM-5 conceptualizations of oppositional defiant disorder and conduct disorder: introduction to the special section. *J Abnorm Psychol* 2010;119(4): 683-8.

BRUE: Un nuevo término y enfoque que podría mejorar nuestra práctica

BRUE: a new term and approach that could improve our practice

En la historia de la medicina existen múltiples ejemplos de definiciones o términos que a través de su asociación con enfoques y prácticas modificaron los cuidados de la salud y posiblemente mejoraron los resultados. Entre ellos podemos nombrar el testículo agudo, el abdomen agudo quirúrgico y el síndrome metabólico.

El término ALTE o evento de aparente amenaza a la vida, establecido por un consenso de expertos en 1986 se originó para resolver los inconvenientes con la denominación "síndrome de muerte súbita frustra o abortada" utilizada hasta ese momento, por no contar esta con evidencia que la relacionara con el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL).

Los eventos de ALTE pueden darse en vigilia o sueño y epidemiológicamente su mayor incidencia ocurre a menor edad, de una a tres semanas antes que la del SMSL.

Se definió al ALTE como aquel episodio inesperado y brusco que alarma al observador y representa para éste una situación de muerte inminente o real. Se caracteriza por la combinación de algunos de los siguientes signos: pausa respiratoria, ahogo o arcada, cambio de color (cianosis, palidez o rubicundez) y alteraciones en el tono muscular.

Una de las conclusiones de un trabajo nuestro publicado en 1995, cuya última corrección recuerdo con agrado fue realizada por el Dr. Carlos Gianantonio, fue que el ALTE no constituía un diagnóstico en sí mismo, sino simplemente una forma de presentación clínica.¹

La difusión del acrónimo y sus derivaciones prácticas generaron inicialmente una mejora en los procesos diagnósticos, diferenciándose por un lado el ALTE menor o mayor según los requerimientos de estimulación o reanimación cardiovascular para modificar la evolución de dicho evento y por otro, según el diagnóstico final en idiopático y ALTE secundario a diversas patologías.¹⁻³

Con el transcurso de los años, diferentes consensos reforzaron la necesidad de una adecuada historia clínica y un examen físico cuidadoso para avanzar selectivamente con un plan de estudios coherente basado en la experiencia clínica y para los casos graves.³

Sin embargo, la conducta médica muchas veces se inclinó a realizar una cascada de pruebas diagnósticas incluyendo la hospitalización del paciente, a pesar de que esto podría generar un riesgo innecesario y en muchas ocasiones era poco probable que condujera a un diagnóstico tratable.

La definición de ALTE generó incertidumbre en los profesionales por definir de manera imprecisa al evento, al incluir en la misma la impresión subjetiva del observador relacionado al riesgo de vida o sensación de muerte inminente. Dicha impresión provocó una respuesta asistencial y diagnóstica muchas veces excesiva y basada más en una actitud defensiva que en el conocimiento científico, evidenciándose de esa manera lo inadecuado del término elegido.

Recientemente, la Academia Americana de Pediatría (AAP) publicó una nueva guía de práctica clínica que recomienda la sustitución del término ALTE con un nuevo término, BRUE (del inglés "*Brief Resolved Unexplained Events*") o en español, eventos breves, resueltos e inexplicados.⁴

Los autores definen BRUE como un acontecimiento observado en niños menores de 1 año de edad, repentino y breve (de menos de un minuto de duración), resuelto en el momento de la consulta, caracterizado por al menos uno de los siguientes signos: cianosis o palidez, respiración irregular, ausente o disminuida, marcado cambio en el tono muscular (hiper- o hipotonía) o alteración del nivel de capacidad de respuesta.

La propuesta actual también agrega que un evento se denomina BRUE sólo cuando no hay una explicación para el mismo después de realizar una adecuada anamnesis y examen físico.

Se revisó de manera muy detallada por parte del subcomité de ALTE de la Academia Americana de Pediatría la evidencia científica desde 1970 a 2014 para desarrollar las primeras recomendaciones para el manejo de los lactantes con un BRUE (eventos breves, resueltos e inexplicados).

Los pacientes menores de un año que se presentan con un BRUE se clasifican como pacientes de bajo o alto riesgo sobre la base de la historia y el examen físico.

La guía ofrece recomendaciones para los BRUE de bajo riesgo de recurrencia y sin patología subyacente que, en niños cumpliendo los criterios específicos, nos podrían permitir un manejo más conservador.⁴

A partir de esta nueva definición, en los próximos meses se consensuarán nuevas guías o posturas prácticas tanto en las sociedades científicas como en los diversos ámbitos de asistencia para la aproximación al niño con dichos eventos. Este cambio nos acercará posiblemente a una medicina de mejor calidad, centrada en el niño y su familia, y que reduzca las intervenciones innecesarias y costosas. ■

Dr. Manuel Rocca Rivarola
Servicio de Pediatría

Departamento Materno Infantil Hospital
Universitario Austral

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.506>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.506>

REFERENCIAS

1. Rocca Rivarola M, Jenik A, Kenny P, Agosta G, et al. Evento de aparente amenaza a la vida. Experiencia de un enfoque pediátrico interdisciplinario. *Arch Argent Pediatr* 1995;93(2):85-91.
2. Kahn A, Rocca Rivarola M. ¿Qué es un evento de aparente amenaza a la vida (ALTE)? *Arch Argent Pediatr* 2001;99(1):77-9.
3. Kahn A. Recommended clinical evaluation of infants with an apparent life-threatening event. Consensus document of the European Society for the Study and Prevention of Infant Death, 2003. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):108-15.
4. Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, Franklin WH, et al. Brief Resolved Unexplained Events (Formerly Apparent Life-Threatening Events) and Evaluation of Lower-Risk Infants: executive summary. *Pediatrics* 2016;137(5):e20160591.

Being a doctor, being human

Renaissance humanism as a movement promotes returning to Greek-Roman culture as a means to restore human values, but this definition is not what comes to our minds when speaking of the human values that physicians should hold.

What is being asked of physicians when asked to be more human? Let us take a look at the definition provided by the Random House Learner's Dictionary of American English: "Human. adj. Of, relating to, characteristic of, or having the nature of people. || Sympathetic; kind. || A man, woman, or child."

As with many other things in life, it may also be defined by antagonism or the opposite. The antonym of human is cruel.

So we decided to conduct a survey among physicians to establish what "being human" meant to us. We also asked this question to 5th and 6th year students of the School of Medicine of Universidad Nacional de Córdoba. We wanted to find out what adjective was associated with the **Human** concept.

Ethical was the term most commonly suggested by students. Physicians, unlike students, found more relevance in the term **Caring**, which means "showing concern for others". This is probably because, throughout the course of medical practice, they have experienced this as a useful and tangible value, applicable to everyday activities.

Other outcome measures were also studied in both groups:

- Whether they had participated in any education activity (module, workshop, master class, etc.) on humanism.
- Those who answered YES were asked if they had considered it useful for their present or future professional development.
- Those who answered NO were asked if they believed that it would have helped them or if they considered that ethical and human principles learned from their families were enough.

Only half of students and physicians had participated in an education activity related to the humanities. This evidences that, from the perspective of curricular content and teaching approaches, this subject is considered insignificant. One hundred percent of students had taken Pharmacology, Microbiology or Anatomic Pathology, courses considered to be "serious", having ample resources and work

load assigned to develop the proposed objectives. The humanities is sometimes only considered an activity, a break between "actually useful" courses.

However, when asked if the study of humanities would have been useful, all physicians answered affirmatively. This suggests that, in everyday practice with real people, physicians had required a stronger training in the humanities, and that the tools learned from their families were not enough, not because they were scarce but because they were now playing a different and difficult role with as many nuances as patients they had to see.

Communication skills, for example, are essential for developing empathy and a bond with patients so as to achieve a full and comprehensive understanding of their health/disease situation and context.

But this would be a partial view if we only considered the "doctor" component of the doctor-third-party (patient) dyad. So, in a different section of the same survey, we decided to ask patients what attributes they considered their physicians should have.

They were asked to rank the following attributes in order of importance:

- A. Having good listening skills.
- B. Being affectionate.
- C. Having scientific knowledge.
- D. Devoting more time to office visits.

Good listening skills came in first. These are critical for communication and the exchange of ideas. Technical and scientific capacity was pushed into second place. It seems that patients want **humans**, people to share their health/disease experience with and who also have medical knowledge. They look for a smart and skillful heart.

Medicine poses two poles of the same world: science or "scientism" (cold, abstract, logical) and humanism (strong, passionate, affectionate). From the balance between these two human medicine will be able to emerge. But these situations are larger than ourselves, they concern every professional activity. Lawyers and architects also fluctuate between these two stances. For this reason, it is essential for every man, whatever their profession or trade, to have a more human attitude.

To this end, it is necessary to cultivate human sciences, such as:

- Words (language), as a communication experiment between two whole beings (body and soul).
- History, to provide a context to the reality and experiences of that “other being”.
- Art, as a means to exalting the soul and values of men.

As stated by Mexican Professor Ruy Pérez Tamayo: “an educated physician is a better physician, not just because he/she is a physician but because he/she is a better human being”.

In spite of standards, rules and works on “medical ethics”, these usually refer to medicine and medical science rather than physicians as individuals. Professionals should be guided by “medical ethics”, which should be the same as ordinary men’s ethics. There are no dehumanized physicians; there are dehumanized people.

It is worth noting that the core of medicine is the doctor-patient relationship, a human relationship like many others, such as friendship or a father-child relationship, although its purpose is sometimes seeking health, and always bringing peace. As a human relationship, it requires an essential component: affection. We should add love to our medical practice; feelings bring people closer, overcome barriers, brighten things up, iron differences among people and their history.

In everyday medical and clinical practice, we may need better speaking and listening skills. Many times we will need to work from the heart, not just using our brains. We should awaken cosmic interests so that our light shines at everything. We should exercise medical and other type of knowledge through interdisciplinary and transdisciplinary activities in conjunction, each doing their part. We should learn to see life, people, and their reality, which are as varied as they are single and important, from a holistic perspective. Finally, we should also treasure a bit of a clown in our soul, so that tears and smiles live together in harmony, and keep hope and joy on edge, even in the most painful places of our soul. ■

Héctor Pedicino, M.D.

Pediatrician and Neonatologist.

Assistant Head of the Department of Pediatrics and Neonatology,

Hospital Italiano de Córdoba.

Professor of the Chair of Pediatrics, School of Medical Sciences,

Universidad Nacional de Córdoba.

Professor of the Chair of Medical Anthropology, School of Sciences,

Universidad Nacional de Córdoba.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.502>

An attempt to include happiness within the psychiatric disorders

PREFACE

The most recent edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)¹ extends the range of new diagnostic criteria for adult and pediatric conditions. Since these criteria are so wide, there is a risk for a large portion of the general population to be included in one of the diseases described in the manual. On this basis, and in order to be consistent with the DSM-V, I thought it was appropriate to make a comment on an excellent article by Richard Bentall, from Liverpool University.² His article is longer than this comment, and includes a more

extensive bibliography, but here I describe the complexity of definitions and the classification of “disease” as a nosologic category established as necessarily true.

Doctor Bentall’s considerations are quoted in italics.

ARTICLE DESCRIPTION

Bentall introduces his article by stating “*Happiness is a phenomenon that has received very little attention from psychopathologists; for this reason, research on the topic of happiness has been rather limited. Nonetheless, the guidelines described*

in the DSM-V provide sufficient case for classifying happiness as a psychiatric disorder. Although this proposal is likely to be resisted by the psychiatric community, the diagnostic criteria for happiness might be even more secure than those used to diagnose schizophrenia and other conditions".

Bentall based his work on Argyle M.'s research,³ which recognizes three components to happiness: affective, cognitive, and behavioral. "There are happy people across all cultures, which suggests that happiness may be biological in origin. Uncontrolled observations, such as those found in plays and novels, suggest that happy people are often carefree, have a high frequency of recreational interpersonal contacts, and display prosocial actions towards others identified as less happy. In the absence of physiological markers of happiness, it seems likely that the subjective mood state will continue to be the best diagnostic criterion (as occurs with pain). Argyle has remarked that 'if people say they are happy then **they are happy**'".

"The epidemiology of happiness is little-known, its incidence and prevalence depend on the diagnostic criteria used, as is the case of the diagnostic limitations posed by schizophrenia. Thus, although a survey conducted in the United Kingdom found that 25% of the sample said that they were 'very pleased with things yesterday',⁴ Andrews and Withey found that only 5.5% of adults felt 'satisfied with life'.⁵ In addition, if television soap operas in any way reflect real life, happiness is a very rare phenomenon indeed in places as far apart as Manchester, London and Australia. The prevalence of happiness also depends on the social classes: individuals in the higher socio-economic groupings generally appear to feel they 'enjoy life more' than lower socio-economic classes".

"The etiology of happiness is unknown but some theories have implicated it is the result of positive life-events, while the advocates of genetic factors state that some people are generally happier than others, therefore reinforcing biological reasons related to self-esteem and social skills.^{3,5} With respect to the environment, there seems little doubt that discrete episodes of happiness typically follow positive life-events. Moreover, several brain centers and biochemical systems have been observed to be related to this disorder; stimulation of various brain regions has been found to elicit the affective and behavioral components of happiness in animals, as has the administration of drugs such as amphetamine and alcohol".

"The question of whether or not happiness is a disease is yet to have a clear answer, but a sensible approach makes it worth referring to other psychiatric disorders, e.g. schizophrenia, bipolar syndrome, etc.⁶

As these conditions, happiness may be best thought of as a dimension of affect. However, the relationship between the dimension of happiness and other affective dimensions remains unclear. Thus, in a factor-analytic investigation it was observed that reports of happiness and reports of negatively valued affective states loaded on separate factors, suggesting that they are independent of each other".

"Interestingly, people who report high-intensities of happiness also report high intensities of other emotions, suggesting that happiness is related to a neurophysiological state of disinhibition; nonetheless, the frequencies with which people report happiness and the negatively valued affective states appear to be negatively correlated".

"Some confusion also exists about the relationship between happiness and mania. Although Argyle³ has noted that mania, in contrast to happiness, is mainly characterized by excitement, the diagnostic criteria for hypomanic episodes employed by the American Psychiatric Association seem to allow happiness to be regarded as a subtype of hypomania".

"Just as it is possible to elicit schizophrenic symptoms in some individuals by stimulating the parietal lobes, so too it is possible to produce happiness (by stimulation of subcortical centers). It has been suggested that positive (euphoric) and negative (depression) emotional states are regulated by a balance of both subcortical brain centers. Thus, abnormal affective states reflect a disturbance of this balance".

"There is a lack of clear data to state that happiness is statistically abnormal, but should it be associated with a biological disadvantage, it would be enough to consider it a disease. There is empirical evidence of an association between happiness, self-indulgence, obesity and alcoholic beverages. Given the link between both alcohol and obesity and life-threatening illnesses, it seems reasonable to assume that happiness leads to impulsive behavior and poses a moderate risk to life".

"Happiness may be considered a disease also from a philosophic perspective. According to Radden,⁷ the difference between a behavior that should not be the subject of psychiatric scrutiny and a psychiatric disorder is the **irrationality** of the latter. Irrationality would be a behavior that is bizarre, leads to no specific utility, fails to realize manifest goals, is contradictory, with no apparent sense and a lack of impartiality. Many of these characteristics are observed in happy states. Happy people overestimate their own achievements and share their unrealistic opinions about themselves when comparing to others. It is clearly evident that people suffering from happiness should be regarded as psychiatrically disordered".

"One possible objection to this proposal is that

happiness is not normally a cause for treatment, but this may also be argued for other conditions such as anorexia nervosa and sickle-cell anemia, which became recognized as diseases that should be treated well into the 20th century. Also, the fact that a condition is culturally accepted as positive is extremely dangerous; there is a risk of accepting as adequate the tradition of certain Hindu sects of burning widows alive so that they can join their recently deceased husband into the next world”.

On this basis, Bentall proposes that happiness be included in the DSM-V under a more formal title and replacing “happiness” by “**major affective disorder, pleasant type**”.

COMMENT

Bentall raises several fundamental questions:

First of all, it stands out that he managed to publish his article in a medical ethics journal. He probably believed that this was a transdisciplinary issue that involved medical practice in general, regardless of the discipline.

He sets out the debate on what disease means. Strangely, physicians rarely even consider such classification. As physicians, we believe that diseases are entities that existed before medicine, and that medicine only came to discover them, just like the laws of nature are once first described. But, as it turns out, there are no diseases in nature; the concept of disease is a social construct,⁸ and its criteria depend on culture.

To Egyptians, a malformation was a warning of their gods regarding the outstanding nature of the malformed subject that had to be respected; a seizure in the Middle Ages meant a demonic possession. In 1950 in Argentina, homosexuality was mostly considered a disease, and now equal marriage is legal.

As indicated by Bentall, another criterion that may be used to define disease would be statistics but with variations in the prevalence of happy people across countries, as occurs with hyperactivity disorder, which is extremely variable.⁶

The third criterion to define disease is the obvious “need for treatment” but once again, this criterion poses problems in relation to culture

and even politics. In the 1950s in the Soviet Union, many political dissidents were considered “mentally ill” and were confined based on their disagreement with the regimen.

There are many examples of the definite influence of culture, history, and even politics on the creation of disease, so it may be easily deducted that these criteria may be influenced by financial factors. In this case, reasoning would be as follows: “If defining something as a disease is profitable, let us recognize it as such”.

In my opinion, it would also be necessary to solve the problem of extreme deviations from normality, e.g., height that is less than the 3rd percentile (by definition, short stature), or children who are either very quiet, very active, or even very rebellious (let us remember there is a condition called “oppositional defiant disorder”⁹), as many other deviations from human behavior which are considered discrete.

These are social constructs of our culture, categorizing them as “disease” may lead “affected” individuals to become a cause for therapeutic concern, resulting in their exclusion from the normal population.

Horacio A. Lejarraga, M.D.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.503>

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington: APA; 2013.
2. Bentall RP. A proposal to classify happiness as a psychiatric disorder. *J Med Ethics* 1992;18(2):94-8.
3. Argyle M. The psychology of happiness. London: Methuen; 1987.
4. Warr P, Payne R. Experiences of strain and pleasure among British adults. *Soc Sci Med* 1982;16(19):1691-7.
5. Campbell A. The sense of well-being in America. New York: McGraw-Hill; 1981.
6. Lejarraga H. La venta de enfermedades. Una tendencia contemporánea a transformar a las personas en pacientes *Med Infant* 2013;XX(1):62-9.
7. Radden J. Madness and reason. London: George Allen & Unwin; 1985.
8. Lejarraga A. La construcción social de la enfermedad. *Arch Argent Pediatr* 2004;102(4):271-6.
9. Pardini DA, Frick PJ, Moffitt TE. Building an evidence base for DSM-5 conceptualizations of oppositional defiant disorder and conduct disorder: introduction to the special section. *J Abnorm Psychol* 2010;119(4): 683-8.

BRUE: A new term and approach that could improve our practice

Throughout the history of medicine, there are many examples of definitions and terms associated with a specific approach or practice that have changed health care and have possibly improved results. For example, acute scrotum, acute surgical abdomen, and metabolic syndrome.

The term ALTE or apparent life-threatening event was established by expert consensus in 1986 and was intended to solve problems with the term “near-miss sudden infant death syndrome,” which was used until then because there was no evidence relating it to sudden infant death syndrome (SIDS).

An ALTE may occur during sleep or a waking state. From an epidemiological perspective, it occurs at an earlier age than SIDS, i.e. one to three weeks earlier.

An ALTE was defined as an unexpected, sudden episode that is frightening and means impending or actual death to the observer. It is characterized by the combination of some of the following signs: respiratory pause, choking or gagging, color change (cyanosis, pallor, or florid complexion), and change in muscle tone.

One of the conclusions of an article published by us in 1995, last reviewed –to our delight– by Carlos Gianantonio, M.D., was that an ALTE did not account for a diagnosis in itself but simply referred to a clinical presentation.¹

Acronym dissemination and its practical offshoots initially led to an improvement in diagnostic processes by differentiating, on one side, a mild event from a major one depending on the cardiovascular stimulation or resuscitation measures required to modify its course and, on the other side, according to the final diagnosis of idiopathic ALTE or ALTE secondary to various diseases.¹⁻³

Over the years, different consensus meetings reinforced the need to take an adequate case history and do a careful physical exam to move forward with a selective testing schedule that is consistent with clinical experience and adequate for severe cases.³

However, many times medical practice has favored the performance of a series of diagnostic procedures, including patient hospitalization, although this may lead to an unnecessary risk, which on numerous occasions would probably fail to result in a treatable diagnosis.

The definition of ALTE caused uncertainty among health care providers because it assigned the event an inaccurate meaning by including the

observer’s subjective perception that it was life-threatening or a feeling of impending death. Such perception resulted in a, many times, excessive health care and diagnostic response, rather based on a defensive attitude than on scientific knowledge, therefore evidencing how inadequate the term was.

The American Academy of Pediatrics (AAP) has recently published a new clinical practice guideline that recommended replacing the term ALTE with a new term: BRUE (brief resolved unexplained event).⁴

The authors define BRUE as an event occurring in infants younger than 1 year of age that is sudden and brief (lasting < 1 minute), and resolves at the time of consult, characterized by at least one of the following signs: cyanosis or pallor, absent, decreased, or irregular breathing, marked change in muscle tone (hyper- or hypotonia), or altered level of responsiveness.

The current proposal also indicates that an event should be considered a BRUE only when there is no explanation after conducting an appropriate history and physical exam.

The AAP Subcommittee on ALTE performed a comprehensive review of the scientific literature from 1970 through 2014 to make the initial recommendations on BRUE management in infants.

Patients younger than 1 year old having a BRUE are classified as low-risk or high-risk patients based on their history and physical exam.

The guideline provides recommendations for BRUE with a low risk of recurrence and without an underlying condition which, in children who comply with the specific criteria, would allow a more conservative management.⁴

Based on this new definition, new guidelines or practice approaches will be agreed upon by scientific societies and in different health care settings for the management of children having these events. Such modification will possibly bring about a better quality, child- and family-centered medicine, together with a reduction in unnecessary and costly interventions.

Manuel Rocca Rivarola, M.D.

Department of Pediatrics

Department of Mother and Child Health

Hospital Universitario Austral

REFERENCES

1. Rocca Rivarola M, Jenik A, Kenny P, Agosta G, et al. Evento de aparente amenaza a la vida. Experiencia de un enfoque pediátrico interdisciplinario. *Arch Argent Pediatr* 1995;93(2):85-91.
2. Kahn A, Rocca Rivarola M. ¿Qué es un evento de aparente amenaza a la vida (ALTE)? *Arch Argent Pediatr* 2001;99(1): 77-9.
3. Kahn A. Recommended clinical evaluation of infants with an apparent life-threatening event. Consensus document of the European Society for the Study and Prevention of Infant Death, 2003. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):108-15.
4. Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, Franklin WH, et al. Brief Resolved Unexplained Events (Formerly Apparent Life-Threatening Events) and Evaluation of Lower-Risk Infants: executive summary. *Pediatrics* 2016;137(5):e20160591.

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad en niños: estudio de cohorte 2010-2014

Community-acquired Staphylococcus aureus bacteremia in children: a cohort study for 2010-2014

Dra. Guadalupe Pérez^a, Dra. Soledad Martiren^a, Bqca. Vanesa Reijtman^b, Dra. Romina Romero^b, Lic. Alejandra Mastroianni^b, Dra. Lidia Casimir^b y Dra. Rosa Bologna^a

RESUMEN

Introducción. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad son un problema grave y frecuente en pediatría.

Objetivo. Describir la resistencia a los antibióticos en las infecciones bacteriémicas por *Staphylococcus aureus* (SA) de la comunidad. Comparar las características de las infecciones bacteriémicas por SA según la resistencia a la meticilina.

Material y métodos. Cohorte prospectiva entre enero de 2010 y diciembre de 2014. Criterios de inclusión: niños de entre 30 días y 16 años de edad hospitalizados en el Hospital de Pediatría J. P. Garrahan por infecciones adquiridas en la comunidad, con desarrollo de SA en hemocultivos. Criterios de exclusión: antecedente de internación reciente, asistencia a un centro relacionado con los cuidados de la salud, vivir en una comunidad cerrada o catéter venoso. Se compararon características microbiológicas, demográficas y clínicas según la sensibilidad a la meticilina. Análisis estadístico: Stata10.

Resultados. Se incluyeron 208 niños; varones: 141 (68%). La mediana de edad fue 60 meses (rango intercuartilo 29-130). Tenían enfermedad de base 34 pacientes (16%). En 136 niños (65%), se identificó *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. La resistencia a la clindamicina fue 9%. Se encontraron diferencias estadísticas significativas en la frecuencia de enfermedad subyacente, bacteriemia persistente, sepsis al momento del ingreso, foco secundario de infección, ingreso a unidades de cuidados intensivos y necesidad de cirugía. Fallecieron 12 pacientes (6%); todos tuvieron identificación de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad.

Conclusiones. En la cohorte estudiada, predominó el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. La resistencia a la clindamicina fue del 9%. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad predominaron en niños sanos. En los pacientes con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, fue más frecuente la bacteriemia persistente, el ingreso a unidades de cuidados intensivos y la cirugía.

Palabras clave: infecciones comunitarias adquiridas, *Staphylococcus aureus*, resistencia a la meticilina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.508>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.508>

a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

b. Servicio de Microbiología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:
Dra. Guadalupe Pérez,
guaperez@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 31-1-2016
Aceptado: 14-6-2016

INTRODUCCIÓN

El *Staphylococcus aureus* (SA) es un coco Gram-positivo de distribución universal con factores de virulencia que determinan su persistencia, recurrencia y la tendencia a producir focos secundarios. En las últimas décadas, se ha registrado, a nivel mundial, el aumento de la resistencia a los antibióticos de SA. Desde los primeros reportes de infecciones por SA resistente a la meticilina adquirido en la comunidad (SAMR-ac), en Sudamérica,¹ en 2003, la frecuencia de identificación de resistencia antibiótica ha ido en aumento.

Las infecciones por SAMR-ac representan un motivo de consulta frecuente a nivel mundial en niños.² El SAMR-ac predomina en niños sin enfermedad subyacente ni antecedentes de internación. Se presenta, en general, con infecciones superficiales de la piel y las partes blandas, que son motivo de consultas médicas frecuentes y de tratamiento antibiótico ambulatorio, pero puede provocar infecciones graves que requieren internación, drenaje quirúrgico y antimicrobianos en forma prolongada.³

El SAMR-ac suele identificarse en el cultivo de las lesiones supuradas; sin embargo, no es infrecuente la bacteriemia en niños con infecciones graves. La frecuencia reportada de hemocultivos positivos en los pacientes sin enfermedad subyacente con infecciones producidas por SA es del 5%.⁴

Conocer la sensibilidad a los antimicrobianos de SA de la

comunidad, las características evolutivas según el tipo de tratamiento indicado y los factores pronósticos de los niños con bacteriemia son fundamentales en el tratamiento de este tipo de infecciones.

El objetivo del estudio fue describir la frecuencia de resistencia a los antibióticos y comparar las características clínicas de los pacientes según la resistencia a la metilina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014, se enrolaron prospectivamente todos los pacientes con infecciones por SA con bacteriemia. Fueron criterios de inclusión ser mayor de 30 días y menor de 16 años, haber sido hospitalizado en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan por infecciones adquiridas en la comunidad, con, al menos, un hemocultivo tomado dentro de las primeras 48 h de internación con desarrollo de SA. Se excluyeron los pacientes que hubiesen permanecido internados, al menos, por 24 h durante los últimos 6 meses, que concurrieran, al menos, semanalmente a un centro relacionado con los cuidados de la salud, que tuvieran catéter de larga permanencia o que vivieran en comunidades cerradas.

El hospital donde se desarrolló el estudio es un centro de atención de tercer nivel; cuenta con más de 600 camas de internación, 4 unidades de cuidados intensivos (UCI) y 1 unidad de cuidados intensivos neonatales. Se internan niños desde el Área de Emergencias y Consultorios Externos, donde los pacientes consultan en forma espontánea o derivados de otras instituciones de todo el país.

El SA fue aislado de sangre a partir de muestras de hemocultivos utilizando el sistema automatizado Bact/Alert 3D y, posteriormente, tipificado mediante pruebas microbiológicas convencionales y automatizadas, siguiendo los protocolos de trabajo vigentes en el Laboratorio de Microbiología.

La resistencia a la metilina se determinó por difusión con discos de cefoxitina de 30 µg. También se determinó la resistencia a la rifampicina (5 µg), a la gentamicina (10 µg), a la trimetoprima sulfametoxazol (25 µg), a la eritromicina (15 µg) y a la clindamicina (2 µg) realizando, para todos los casos, antibiogramas por difusión en agar de Müeller Hinton, incubando a 37 °C durante 24 h. Los antibiogramas se interpretaron según las normas del Clinical & Laboratory Standards Institute

(CLSI) vigentes.⁵ La resistencia inducible a la clindamicina se identificó colocando el disco de esta droga a una distancia de 25 mm del disco de eritromicina en el antibiograma. La concentración inhibitoria mínima (CIM) a la vancomicina se realizó por el método de dilución en agar utilizando tiras Etest.

Se registraron los antecedentes, las características clínicas y evolutivas de los pacientes en una base de datos. Los pacientes ingresaron a la cohorte el día de su admisión hospitalaria y permanecieron en seguimiento hasta el alta médica. Se compararon las características de los pacientes con infecciones por SA metilino resistente (SAMR) y SA metilino sensible (SAMS).

Definiciones

Foco secundario de infección: cualquier foco clínico de infección que no estuviera presente en el momento de la hospitalización del paciente y que se manifestara luego de 72 h de la fecha de los hemocultivos positivos.

Duración de la bacteriemia: tiempo en días transcurrido desde el inicio del tratamiento antibiótico adecuado y la fecha de los primeros hemocultivos negativos.

Tratamiento empírico: tratamiento antibiótico indicado sin información sobre los resultados de hemocultivos.

Tratamiento definitivo: tratamiento antibiótico indicado luego del informe de susceptibilidad antibiótica de Microbiología.

Bacteriemia persistente: presencia de hemocultivos positivos luego del quinto día de tratamiento antibiótico adecuado.

Las variables categóricas se expresaron en porcentaje y las variables continuas, en medianas y rango intercuartilo (RIC). El análisis de las variables continuas se realizó con test de T o Wilcoxon Rank-sum Test según su distribución. Para comparar variables categóricas, se utilizó test de χ^2 . Se consideró significativo un valor p menor de 0,05.

Se calculó el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% para cada grupo, para medir la fuerza de la asociación con el resultado. Se utilizó el programa Stata versión 10.0.

Consideraciones éticas: Al inicio del seguimiento, se informó a los pacientes la existencia del estudio, se los invitó a participar y se garantizó la confidencialidad de los datos y la absoluta reserva respecto a la identificación de los

pacientes. Los padres o responsables del paciente presentes durante la entrevista inicial firmaron el consentimiento informado. Cuando el niño era mayor de 8 años, se le solicitó su asentimiento. Se les explicó a los pacientes y a sus familias que el estudio era descriptivo analítico, pero no de intervención. Las medidas terapéuticas habituales indicadas en cada caso no fueron modificadas por el desarrollo de este protocolo. El protocolo de investigación fue aprobado para su realización en el Hospital por el Comité de Investigación de la Institución.

RESULTADOS

En el período de estudio, se identificaron 208 pacientes con infecciones invasivas y bacteriemia por SA provenientes de la comunidad. Eran varones el 68% (n: 141). La mediana de edad fue 60 meses (RIC 29-130). Tenían enfermedad de base 34 pacientes (16%) (Tabla 1).

Al momento de la hospitalización, tuvieron foco clínico de infección 197 pacientes (96%). Los focos clínicos más frecuentes fueron la osteoartritis (55%, n: 117), las infecciones de la piel y las partes blandas (34%, n: 71) y la neumonía (15%, n: 32).

Predominó el SAMR. Se identificó resistencia a la meticilina en 136 niños (65%).

La mediana de duración de la bacteriemia fue de 4 días (RIC 3-5) en los pacientes con SAMR vs. 3 (RIC 2-5) días en aquellos con SAMS.

El tratamiento empírico fue clindamicina en 116 pacientes (55%). Todos los pacientes

recibieron, al menos, un antibiótico con actividad para el germen documentado en los hemocultivos.

El tratamiento definitivo fue, en 42 niños (20%), con clindamicina; en 98 (46%), con vancomicina; y, en 72 (34%), con cefalosporinas de primera generación.

La mediana de duración del tratamiento parenteral fue de 14 días (RIC 10-24) para los pacientes con bacteriemia por SAMR vs. 14 días (RIC 10-14) por SAMS; el tratamiento oral fue 28 días (RIC 20-60) vs. 28 días (RIC 14-40), respectivamente.

La mediana de duración de la internación fue, para los niños con SAMR, 17 días (RIC 12-30) y 15 días (12-19) en los pacientes con SAMS.

El foco secundario de infección más frecuente fue la neumonía en ambos grupos.

Fallecieron en relación con la infección 12 pacientes (6%). Todos los niños fallecidos tuvieron identificación de SAMR.

En el análisis bivariado que comparó las características de los pacientes con bacteriemia por SAMR vs. SAMS, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de enfermedad subyacente (11% vs. 26%, $p < 0,01$), bacteriemia persistente (33% vs. 6%, $p < 0,01$), sepsis al momento del ingreso (33% vs. 14%, $p < 0,01$), ingreso a la UCI (28% vs. 12%, $p < 0,01$) y requerimientos de cirugía (77% vs. 50%, $p < 0,01$).

Se identificaron 18 (9%) aislamientos resistentes a la clindamicina. A lo largo de los años de estudio, se mantuvo estable la resistencia a los antibióticos.

TABLA 1. Características demográficas, clínicas y evolutivas de los pacientes según la resistencia a la meticilina (n: 208)

Característica	Total n (%)	SAMR n= 136	SAMS n= 72	P
Varones	141 (68)	90 (66)	50 (69)	0,15
Edad mediana (RIC)	60 (29-130)	60 (29-120)	59 (28-159)	0,3
Enfermedad de base	34 (16)	15 (11)	19 (26)	< 0,01
Duración de la bacteriemia	4 (3-5)	4 (3-5)	3 (3-5)	0,3
Sepsis	56 (27)	45 (33)	10 (14)	< 0,01
Requerimientos de UCI	47 (23)	38 (28)	9 (12)	0,01
Cirugía	140 (67)	105 (77)	36 (50)	< 0,01
Foco secundario de infección	31 (15)	24 (18)	7 (10)	0,13
Días de tratamiento parenteral	14 (10-21)	14 (10-24)	14 (10-14)	0,6
Días de tratamiento oral	28 (16-60)	28 (20-60)	28 (14-40)	0,4
Días de internación	15 (11-26)	17 (12-30)	15 (12-19)	0,4
Fallecimiento	12 (6)	12 (9)	-	-

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible.

RIC: rango intercuartilo.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

La sensibilidad a los antimicrobianos se presenta en la *Tabla 2*.

Entre los 18 pacientes con documentación de SAMR con resistencia a la clindamicina, 4 de ellos (22%) tenían antecedente de dermatitis atópica.

DISCUSIÓN

La prevalencia de las infecciones por SAMR-ac en niños ha aumentado en las últimas décadas hasta alcanzar características epidémicas. Un extenso trabajo multicéntrico en el que participaron pacientes de la Ciudad de Buenos Aires, conurbano de la provincia de Buenos Aires, Santa Fe, Rosario, Jujuy, Corrientes, Resistencia y Mar del Plata sobre la epidemiología de SAMR en la población pediátrica realizado en nuestro país⁶ informaba una prevalencia global de 61% de resistencia a la meticilina. A partir de esta descripción, otros autores reportaron la evolución de la frecuencia de resistencia a la meticilina en SA, en Argentina. Corso et al.,⁷ registraron, en un estudio publicado en 2014, un 55% de resistencia global en SA, en infecciones en niños y adultos de Argentina.

A diferencia de los estudios antes mencionados, la presente cohorte incluyó solo niños con infecciones adquiridas en la comunidad. Se excluyeron del estudio los pacientes con infecciones intrahospitalarias y asociadas al cuidado de la salud, quienes presentaban un epidemiología diferente de SAMR-ac.⁷

Al igual que en otros estudios publicados de Argentina,^{6,8} en esta cohorte, se observó una frecuencia de resistencia a la meticilina del 65%.

Las infecciones invasivas por SA adquiridas en la comunidad descritas en otras series^{7,8} predominan en pacientes de sexo masculino y en edad escolar. En la cohorte presentada, los niños con enfermedad subyacente representaron el 16%. La presencia de enfermedad de base en

este estudio fue más frecuente en los niños con infecciones por SAMS. Otras investigaciones también fallaron en identificar factores de riesgo de adquisición y de infección por SAMR-ac.^{9,10}

El SA produce celulitis, abscesos, piomiositis y osteoartritis y, en ocasiones, neumonía y empiema pleural.^{11,12} En la cohorte analizada, también predominaron las infecciones de la piel, las partes blandas y osteoarticulares.

El compromiso pulmonar se describe, frecuentemente, en las formas graves de infección y adopta formas clínicas variadas, que incluyen la supuración pleuropulmonar, la neumonía necrotizante y la bronconeumonía.¹³ En este trabajo, la neumonía fue significativamente más frecuente en los casos de SAMR. Se describe, a nivel mundial, el aumento de los casos de neumonía por SAMR, sobre todo, en los países que incorporaron la vacuna conjugada para neumococo.¹⁴

La bacteriemia por SA secundaria a un foco clínico de infección adecuadamente tratada y con el foco inicial drenado suele tener buen pronóstico. Sin embargo, la mediana de días transcurridos hasta la resolución de la bacteriemia es, en la literatura, de 5 días. En el estudio presentado, se observó mayor frecuencia de bacteriemia persistente en los niños con SAMR vs. SAMS.

La aparición de focos secundarios de infección en los niños con SAMR, probablemente, esté relacionada con la mayor exposición a hemocultivos positivos, producción de toxinas y el retraso en el inicio del tratamiento adecuado en los niños con infecciones por este germen.^{13,15}

Diferentes estudios han intentado relacionar el peor pronóstico de las infecciones con la resistencia antibiótica de SA.^{16,17} Wang et al.,¹⁸ en un estudio realizado en adultos, no observaron diferencias en la duración de la internación ni en la mortalidad a los 30 días en los pacientes con infecciones por SAMS vs. SAMR.

Cuando se evalúan los pacientes con infecciones graves por SAMR, algunos autores plantean que aquellos con CIM para vancomicina más altas tendrían peor pronóstico.¹⁹ Un metaanálisis publicado en 2014, que comparó la evolución de los pacientes con bacteriemia por SAMR, no pudo demostrar asociación entre la CIM para vancomicina menor o mayor de 1,5 ug/L y la mortalidad.²⁰

En el presente estudio, no se ajustó el análisis por gravedad ni por retraso en el tratamiento definitivo; sin embargo, es llamativo que todos los fallecidos estuvieron en el grupo SAMR.

Tabla 2. Sensibilidad a los antimicrobianos (n: 208)

Antibiótico	N	%
Resistencia a meticilina	108	52
Resistencia a meticilina y clindamicina	12	6
Resistencia a meticilina y al menos otro antibiótico*	16	8
Sensible a meticilina	59	28
Sensible a meticilina, resistente a clindamicina	6	3
Sensible a meticilina y resistente al menos a otro antibiótico*	7	3

*Eritromicina, gentamicina, rifamicina o trimetoprima-sulfametoxazol.

Las recomendaciones para el tratamiento de las infecciones graves por SA son cefalosporinas de primera generación, como cefalotina, cuando se constata la sensibilidad a la meticilina y la vancomicina si se trata de SAMR.²¹ En las regiones donde la resistencia a la clindamicina es menor del 15%, esta sería una alternativa de tratamiento. Durante los cinco años en los que se enrolaron pacientes en esta cohorte, la resistencia a la clindamicina fue menor del 9%. En otros estudios en los que se incluyeron infecciones por SA intrahospitalarias y asociadas al cuidado de la salud, la frecuencia de resistencia a la clindamicina fue mayor.^{6,8}

El uso de clindamicina para el tratamiento de bacteriemia secundaria a focos osteoarticulares ha sido documentado en estudios. Martínez Aguilar et al.²² reportaron 53 infecciones invasivas por SAMR-ac (que incluyeron bacteriemia, neumonía, osteomielitis, artritis séptica) que fueron adecuadamente tratadas con clindamicina y concluyeron que era efectiva para el tratamiento de las infecciones invasivas por SA. La clindamicina se postula como tratamiento útil ante la presencia de cuadros clínicos mediados por la acción de toxinas, como neumonía y fascitis necrotizante. Sin embargo, esta recomendación es opinión de expertos y se basa en estudios *in vitro* y en modelos en animales.²³

Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Infectología para el tratamiento de las infecciones invasivas, según el tipo de infección, los antecedentes del paciente y el cuadro clínico, sugieren vancomicina o clindamicina por SAMR-ac.²² Se reserva el uso de clindamicina para los niños sin compromiso hemodinámico y con bacteriemias secundarias. En la presente cohorte, el 21% de los niños fueron tratados con clindamicina, con buena evolución clínica.

Se describe, en la literatura, una mortalidad relacionada con la infección por SAMR de entre el 0,7%²⁴ y el 1,4%.¹¹ La letalidad de esta infección es mucho menor que la descrita en adultos, en quienes la mortalidad alcanza el 40% de las infecciones graves. El tratamiento inicial adecuado incluye tanto el tratamiento antibiótico correcto como el drenaje de los focos supurados.²⁵

En esta cohorte, fueron excluidos los niños con antecedentes de internación y de contacto frecuente con el hospital para mejorar la validez externa de los hallazgos; sin embargo, por haber sido una investigación desarrollada en

un centro de tercer nivel de atención, no pueden generalizarse las conclusiones.

Otra limitante para tener en cuenta es que, por las características del diseño de cohorte, no puede establecerse con certeza que las diferencias encontradas en la evolución de los pacientes con SAMS vs. SAMR sean exclusivamente secundarias a la resistencia antibiótica. Se requieren estudios estratificados por grupos de riesgo para obtener más información.

Una de las principales fortalezas del presente estudio es su característica prospectiva y su tiempo de duración. Si hubiese existido algún cambio estacional, habría sido registrado, dado que los pacientes fueron enrolados durante 5 años en forma consecutiva.

Otra fortaleza en cuanto al diagnóstico de la resistencia antibiótica consiste en que el Laboratorio de Microbiología determina la sensibilidad de todos los aislamientos de SA por difusión colocando los discos de eritromicina y clindamicina de manera estratégica para detectar la resistencia inducible a clindamicina. Además, en todos los casos, se determinó la CIM a la vancomicina para detectar cepas con heterorresistencia a dicha droga.

La elección del tratamiento antibiótico empírico para los pacientes con infecciones de la piel y las partes blandas que requieren internación, y en los que se sospecha bacteriemia, depende de los patrones de sensibilidad a la meticilina y a la clindamicina en cada región.

De acuerdo con los resultados reportados en estudios anteriores^{6,7} y en el actual, la clindamicina constituye una alternativa para los pacientes en los que se sospechan infecciones por SAMR-ac y sin sepsis grave. La vancomicina se reserva para los niños con infecciones por SAMR-ac graves, bacteriemia persistente y sospecha de foco endovascular. Debe considerarse el tratamiento efectivo para el SAMR-ac en esquema empírico de las infecciones graves en niños procedentes de la comunidad (neumonía grave que requiere UCI y el *shock séptico*).

CONCLUSIONES

En la cohorte estudiada, predominaron las infecciones por SA con resistencia a la meticilina. La resistencia a la clindamicina se mantuvo estable en los 5 años observados y fue menor del 9%. Las infecciones por SAMR-ac predominaron en niños sanos.

Los pacientes con infecciones por SAMR presentaron con más frecuencia bacteriemia

persistente, requerimientos de UCI y cirugía que los niños con SAMS.

Se requiere mantener la vigilancia epidemiológica para conocer cambios en el patrón de sensibilidad a los antibióticos de SA y elaborar recomendaciones adaptadas a la epidemiología local. ■

REFERENCIAS

- Galiana Villar A. Infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. *Arch Pediatr Urug* 2003;74(1):26-9.
- Paganini HR. *Staphylococcus aureus*. En: Paganini HR, ed. *Infectología pediátrica*. Buenos Aires: Científica Interamericana; 2007. Págs.955-61.
- Comité Nacional de Infectología. Infecciones de piel y partes blandas en pediatría: consenso sobre diagnóstico y tratamiento. Parte 2: Celulitis, ectima y ectima gangrenoso, celulitis necrotizantes. Consideraciones finales. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(2):183-91.
- Morin CA, Hadler JL. Population-based incidence and characteristics of community-onset *Staphylococcus aureus* infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998. *J Infect Dis* 2001;184(8):1029-34.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Five Informational Supplement (M100-S25). Wayne: CLSI; 2015.
- Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, Ezcurra G, et al. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(5):397-403.
- Egea AL, Galletti P, Lambergini R, Faccone D, et al. New patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina. *Int J Med Microbiol* 2014;304(8):1086-99.
- Ves Losada JE, Graziano AP, De Abreu M, Blanco M, et al. Infecciones graves por *Staphylococcus aureus*: características clínicas, sensibilidad antibiótica y uso de antimicrobianos. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(4):e152-5.
- Sattler CA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(10):910-7.
- Miller LG, Perdreau-Remington F, Bayer AS, Diep B, et al. Clinical and epidemiologic characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection from methicillin-susceptible *S. aureus* infection: a prospective investigation. *Clin Infect Dis* 2007;44(4):471-82.
- Suryati BA, Watson M. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children: a 5-year retrospective review. *J Paediatr Child Health* 2002;38(3):290-4.
- Denniston S, Riordan FA. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children and neonates: a 10 year retrospective review. *J Infect* 2006;53(6):387-93.
- Vidal PM, Trindade PA, Garcia TO, Pacheco RL, et al. Differences between "classical" risk factors for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and risk factors for nosocomial bloodstream infections caused by multiple clones of the staphylococcal cassette chromosome mec type IV MRSA strain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(2):139-45.
- Machado K, López A, Pacheco H, Algorta G, et al. Características del empiema paraneumónico luego del inicio de la vacunación antineumocócica: Centro Hospitalario Pereira Rossell, año 2010. *Arch Pediatr Urug* 2014;85(4):212-9.
- Boucher H, Miller LG, Razonable RR. Serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2010;51(Suppl 2):S183-97.
- Al-Nammari SS, Bobak P, Venkatesh R. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* versus methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* adult haematogenous septic arthritis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127(7):537-42.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):53-9.
- Wang JL, Chen SY, Wang JT, Wu GH, et al. Comparison of both clinical features and mortality risk associated with bacteremia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *S. aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):799-806.
- Jacob JT, Diaz Granados CA. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2013;17(2):e93-e100.
- Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, Rupp ME. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;312(15):1552-64.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):285-92.
- Martinez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(7):593-8.
- Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, et al. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007;195(2):202-11.
- Asgeirsson H, Gudlaugsson O, Kristinsson KG, Vilbergsson GR, et al. Low mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Icelandic children: nationwide study on incidence and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(2):140-4.
- López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013;57(9):1225-33.

Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: a cohort study for 2010-2014

Guadalupe Pérez, M.D.,^a Soledad Martiren, M.D.,^a Vanesa Reijtmann, Biochemist,^b Romina Romero, M.D.,^b Alejandra Mastroianni, B.S.,^b Lidia Casimir, M.D.,^b and Rosa Bologna, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections are a common, serious problem in pediatrics.

Objective. To describe antibiotic resistance in community-acquired *Staphylococcus aureus* (SA) bacteremias. To compare the characteristics of SA bacteremias in terms of methicillin resistance.

Material and methods. Prospective cohort enrolled between January 2010 and December 2014. Inclusion criteria: infants and children between 30 days old and 16 years old hospitalized at the Hospital de Pediatría J. P. Garrahan due to community-acquired infections with SA growth identification in blood cultures. Exclusion criteria: having a history of recent hospitalization, attending a health care facility, living in a closed community, or having a venous catheter. Microbiological, demographic, and clinical characteristics were compared in terms of methicillin susceptibility. Statistical analysis: Stata10.

Results. A total of 208 children were included; boys: 141 (68%). Their median age was 60 months old (interquartile range: 29-130). Thirty-four patients (16%) had an underlying disease. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* was identified in 136 children (65%). The rate of resistance to clindamycin was 9%. Significant statistical differences were observed in the rate of underlying disease, persistent bacteremia, sepsis at the time of admission, secondary source of infection, admission to the intensive care unit, and surgery requirement. Twelve patients (6%) died; community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* was identified in all of them.

Conclusions. In the studied cohort, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* was predominant. The rate of resistance to clindamycin was 9%. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections prevailed among healthy children. Among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia there was a higher rate of persistent bacteremia, admission to the ICU and surgery. **Key words:** community-acquired infections, *Staphylococcus aureus*, methicillin resistance.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.508>

coccus; its virulence factors determine its persistence, recurrence, and tendency to cause secondary sources of infection. Over the past decades, an increase in SA antibiotic resistance has been recorded worldwide. Since the first reports of community-acquired methicillin-resistant SA (CA-MRSA) infections in South America in 2003,¹ the rate of antibiotic resistance identification has increased.

CA-MRSA infections account for a common reason to seek consultation in pediatrics worldwide. CA-MRSA prevails among children with no underlying conditions or hospitalization history.

In general, it is accompanied by superficial skin and soft tissue infections, which are a common reason for consultation and outpatient antibiotic therapy, but it may cause severe infections that require hospitalization, surgical drainage, or long-term antimicrobial therapy.³

CA-MRSA is usually identified in the culture of suppurative lesions; however, it is not uncommon to see bacteremia in children with severe infections. The rate of positive blood cultures among patients with SA infections and no underlying condition is 5%.⁴

It is essential to gain knowledge on community-acquired SA antimicrobial susceptibility, its evolutionary characteristics based on the type of treatment prescribed, and the prognostic factors of children with bacteremia for the treatment of this type of infections.

The objective of this study was to describe the rate of antibiotic resistance and compare the clinical characteristics of patients in terms of methicillin resistance.

a. Department of Epidemiological Control and Infectology. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". City of Buenos Aires. Argentina.

b. Department of Microbiology. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". City of Buenos Aires. Argentina.

E-mail address: Guadalupe Pérez, M.D.: guaperez@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 1-31-2016
Accepted: 6-14-2016

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus (SA) is a universally distributed Gram-positive

MATERIAL AND METHODS

All patients with SA infections and bacteremia were enrolled prospectively, between January 1st, 2010 and December 31st, 2014. Inclusion criteria were age older than 30 days and younger than 16 years, having been hospitalized at the Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan due to a community-acquired infection with at least one blood culture collected in the first 48 h of hospitalization with SA growth. Patients who were hospitalized for at least 24 h in the past 6 months, attend a health care facility at least on a weekly basis, have a long-term indwelling catheter, or live in closed communities were excluded.

The facility where the study was conducted is a tertiary care hospital with more than 600 beds, 4 intensive care units (ICUs) and a neonatal intensive care unit. Children hospitalized here are referred from the emergency department and walk-in consultations at the outpatient clinic, or are referred by other facilities from across Argentina.

SA was isolated in blood cultures using the automated Bact/Alert 3D system and was then typified using conventional and automated microbiological testing in accordance with the current working protocols established by the Microbiology Laboratory.

Methicillin resistance was determined using the disk-diffusion method with a cefoxitin 30- μ g disk. Resistance to rifampicin (5 μ g), gentamicin (10 μ g), trimethoprim-sulfamethoxazole (25 μ g), erythromycin (15 μ g), and clindamycin (2 μ g) was also determined using, in all cases, disc diffusion antibiograms with Müller Hinton agar, incubated at 37°C for 24 h. Antibiograms were interpreted as per the current guidelines recommended by the Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI).⁵ Inducible clindamycin resistance was identified by placing the clindamycin disc 25 mm away from the erythromycin disc in the antibiogram. The minimum inhibitory concentration (MIC) of vancomycin was established using the agar dilution method with Etest strips.

The medical history, clinical and evolutionary characteristics of patients were entered into a database. Patients were included in the cohort on the day of hospital admission and remained under follow-up until discharge. The characteristics of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) were compared.

Definitions

Secondary source of infection: any clinical source of infection not present at the time of patient hospitalization and appearing more than 72 h after positive blood culture results.

Duration of bacteremia: days elapsed between the initiation of an adequate antibiotic therapy and the first negative blood culture results.

Empiric treatment: antibiotic therapy prescribed with no information on blood culture results.

Definite treatment: antibiotic therapy prescribed after obtaining the antibiotic susceptibility report from the Microbiology Laboratory.

Persistent bacteremia: positive blood culture results after five days of receiving an adequate antibiotic therapy.

Categorical outcome measures were described in terms of percentage, while continuous outcome measures were described in terms of median and interquartile range (IQR). Continuous outcome measures were analyzed using the t test or the Wilcoxon rank-sum test, depending on their distribution. Categorical outcome measures were compared using the χ^2 test. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

The relative risk (RR) and its 95% confidence interval were estimated for each group to measure the strength between the association and the result. The Stata software, version 10.0, was used.

Ethical considerations: at the beginning of follow-up, patients were informed of the study and invited to participate, warranting their data confidentiality and absolute reserve as to patient identity. Parents or legal tutors present during the initial interview were asked to sign an informed consent form. An assent was obtained from children older than 8 years of age. It was explained to patients and their families that the study had a descriptive, analytical nature, with no interventions. The usual treatment measures indicated in each case were not affected by the conduct of this study. The study protocol was approved by the hospital's Institutional Research Committee.

RESULTS

During the study period, 208 patients with CA-SA invasive infection and bacteremia were identified. Boys accounted for 68% (n: 141). Patients' median age was 60 months old (IQR: 29-130). Thirty-four patients (16%) had an underlying disease (Table 1).

At hospitalization, a clinical source of infection was observed in 197 patients (96%). The most common sources of infection included infectious osteoarthritis (55%, n: 117), skin and soft tissue infections (34%, n: 71), and pneumonia (15%, n: 32).

MRSA was prevalent. Methicillin resistance was identified in 136 children (65%).

The median duration of bacteremia was 4 days (IQR: 3-5) among patients with MRSA versus 3 days (IQR: 2-5) among those with MSSA.

Clindamycin was used for the empiric treatment of 116 patients (55%). All patients received at least one antibiotic with activity against the microorganism documented in blood cultures.

Definite treatment consisted in clindamycin in 42 children (20%), vancomycin in 98 (46%), and first-generation cephalosporins in 72 (34%).

The median duration of parenteral therapy was 14 days (IQR: 10-24) among patients with MRSA versus 14 days (IQR: 10-14) among those with MSSA; oral treatment lasted 28 days (IQR: 20-60) versus 28 days (IQR: 14-40), respectively.

The median length of stay was 17 days (IQR: 12-30) among children with MRSA and 15 days (IQR: 12-19) among those with MSSA.

The most common secondary source of infection was pneumonia in both groups.

Twelve patients (6%) died because of the infection. MRSA infection was identified in all deceased children.

A bivariate analysis was done to compare the characteristics of patients with MRSA versus MSSA bacteremia; it found statistically significant differences in the rate of underlying disease (11% versus 26%, $p < 0.01$), persistent bacteremia (33% versus 6%, $p = 0.01$), sepsis at the time of hospitalization (33% versus 14%, $p < 0.01$), admission to the ICU (28% versus 12%, $p = 0.01$), and surgery requirement (77% versus 50%, $p < 0.01$).

Eighteen SA isolates (9%) were observed to be clindamycin resistant. Over the study period, the rate of antibiotic resistance remained stable.

Antimicrobial susceptibility is described in Table 2.

Among the 18 patients with MRSA and documented clindamycin resistance, 4 (22%) had a history of atopic dermatitis.

DISCUSSION

The prevalence of CA-MRSA infections in children has increased over the past decades until becoming an epidemic. An extensive multicenter study on the epidemiology of MRSA in the pediatric population of Argentina was conducted with participants from the Autonomous City of Buenos Aires, Greater Buenos Aires, Santa Fe, Rosario, Jujuy, Corrientes, Resistencia, and Mar del Plata,⁶ and observed a 61% overall prevalence of methicillin resistance. Based on this description, other authors reported on how the rate of methicillin-resistant SA has evolved in Argentina. Corso et al.⁷ recorded, in

TABLE 1. Demographic, clinical and evolutionary characteristics of patients in terms of methicillin resistance (n: 208)

Characteristic	Total n (%)	MRSA n= 136	MSSA n= 72	P
Boys	141 (68)	90 (66)	50 (69)	0.15
Median age (IQR)	60 (29-130)	60 (29-120)	59 (28-159)	0.3
Underlying disease	34 (16)	15 (11)	19 (26)	< 0.01
Duration of bacteremia	4 (3-5)	4 (3-5)	3 (3-5)	0.3
Sepsis	56 (27)	45 (33)	10 (14)	< 0.01
ICU requirement	47 (23)	38 (28)	9 (12)	0.01
Surgery	140 (67)	105 (77)	36 (50)	< 0.01
Secondary source of infection	31 (15)	24 (18)	7 (10)	0.13
Length of parenteral therapy in days	14 (10-21)	14 (10-24)	14 (10-14)	0.6
Length of oral treatment in days	28 (16-60)	28 (20-60)	28 (14-40)	0.4
Length of hospital stay in days	15 (11-26)	17 (12-30)	15 (12-19)	0.4
Death	12 (6)	12 (9)	-	-

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.

IQR: interquartile range.

ICU: intensive care unit.

a study published in 2014, a 55% overall resistance in SA infections, among both children and adults in Argentina.

Unlike the studies mentioned above, our cohort included only children with community-acquired infections. Patients with hospital-acquired infections and health-care-associated infections were excluded from the study because of the differences in their CA-MRSA epidemiology.⁷

Similar to what has been observed in other published Argentine studies,^{6,8} our cohort showed a 65% rate of methicillin resistance.

Community-acquired, invasive SA infections which have been described in other series^{7,8} are prevalent among males and school-aged patients. In this cohort, 16% of children had an underlying disease. The presence of an underlying condition in this study was more common among children with a MSSA infection. Other studies also failed to identify risk factors for CA-MRSA acquisition and infection.^{9,10}

SA causes cellulitis, abscesses, pyomyositis, and infectious osteoarthritis, and sometimes even pneumonia and pleural empyema.^{11,12} In the studied cohort, skin and soft tissue infections and bone and joint infections were also prevalent.

Lung involvement is commonly described in severe infections and may manifest as different clinical presentations, including pleuropulmonary suppuration, necrotizing pneumonia, and bronchopneumonia.¹³ In this study, pneumonia was significantly more common in MRSA patients. The increase in MRSA pneumonia has been described worldwide, especially in countries that have introduced the pneumococcal conjugate vaccine.¹⁴

The prognosis of a correctly treated SA bacteremia secondary to a primary clinical source of infection that is drained is usually good. However, the median number of days until the resolution of bacteremia is, according to the literature, 5 days. In this study, the rate of persistent bacteremia was higher among children with MRSA versus MSSA.

The emergence of secondary sources of infection in children with MRSA is probably related to the greater exposure to positive blood cultures, toxin production, and a delay in the initiation of an adequate therapy for children with SA infections.^{13,15}

Different studies have attempted to establish a relationship between a worse infection prognosis and SA antibiotic resistance.^{16,17} In a study conducted in adults by Wang et al.,¹⁸ no differences were observed in terms of length of stay or mortality at 30 days among patients with MSSA versus MRSA infections.

Some authors suggest that, when assessing patients with severe MRSA infections, those with higher MICs to vancomycin may have a worse prognosis.¹⁹ A meta-analysis published in 2014 comparing the clinical course of patients with MRSA bacteremia failed to demonstrate an association between a MIC of vancomycin below or above 1.5 µg/L and mortality.²⁰

In this study, the analysis was not adjusted for severity or delay in definite therapy; however, it is worth noting that all deceased patients were in the MRSA group.

As per the recommendations, severe SA infections should be treated with first-generation cephalosporins, such as cefalotin, if methicillin and vancomycin susceptibility is confirmed for MRSA infections.²¹ This would be an optional treatment in regions where resistance to clindamycin is below 15%. In the five-year enrollment period of this cohort, clindamycin resistance was below 9%. In other studies that included hospital-acquired SA infections and health-care-associated SA infections, the rate of clindamycin resistance was higher.^{6,8}

The use of clindamycin for the treatment of bacteremia secondary to bone and joint infections has been documented in different studies. Martínez Aguilar et al.²² reported 53 invasive CA-MRSA infections (including bacteremia, pneumonia, osteomyelitis, and septic arthritis) that were adequately treated with clindamycin and concluded that this drug was effective to treat SA invasive infections. Clindamycin has been

TABLE 2. Antimicrobial susceptibility (n: 208)

Antibiotic	N	%
Methicillin-resistant	108	52
Methicillin- and clindamycin-resistant	12	6
Resistant to methicillin and to at least another antibiotic*	16	8
Methicillin-susceptible	59	28
Methicillin-susceptible, clindamycin-resistant	6	3
Susceptible to methicillin and resistant to at least another antibiotic*	7	3

*Erythromycin, gentamicin, rifamycin, or trimethoprim-sulfamethoxazole

proposed as a useful treatment for toxin-mediated clinical presentations, such as pneumonia and necrotizing fasciitis. However, this is an expert recommendation based on *in vitro* testing and animal models.²³

The Infectious Diseases Society of America suggest, based on the type of infection, the patient's history and clinical presentation, either vancomycin or clindamycin for CA-MRSA for the treatment of invasive infections.²² The use of clindamycin is reserved for children with secondary bacteremias but no hemodynamic instability. In our cohort, 21% of children received clindamycin and showed a good clinical course.

In the literature, mortality related to MRSA infection has been reported to range between 0.7%²⁴ and 1.4%.¹¹ The lethality rate of MRSA infections is much lower than that described for adults, whose mortality rate reaches 40% among those with severe infections. An adequate initial treatment includes both administering the right antibiotic and draining the suppuration from sources of infection.²⁵

In this cohort, children with a history of hospitalization and frequent contact with the hospital were excluded to improve the external validity of findings; however, considering that this research was conducted at a tertiary care hospital, it is not possible to generalize conclusions.

Another limitation of this study is that, given the cohort design characteristics, it is not possible to determine with certainty that the differences observed in the course of patients with MSSA versus MRSA are exclusively the result of antibiotic resistance. Further studies stratified by risk groups are needed to gain additional information.

The main strengths of this study include its prospective nature and duration. Given that patients were enrolled consecutively in the study over a five-year period, had a seasonal change occurred, it would have been recorded.

Another strength of this study is related to the diagnosis of antibiotic resistance because the Microbiology Laboratory determines the susceptibility of all SA isolates using the disc diffusion method and placing erythromycin and clindamycin discs strategically so as to detect inducible clindamycin resistance. In addition, the MIC of vancomycin was established in all cases to detect strains with vancomycin heteroresistance.

The choice of the empiric antibiotic therapy for patients with skin and soft tissue infections

who require hospitalization and for those with suspected bacteremia depends on regional methicillin and clindamycin susceptibility patterns.

Based on the results reported by this study and previous studies,^{6,7} clindamycin is an option for patients with suspected CA-MRSA infections but no severe sepsis. Vancomycin is reserved for children with severe CA-MRSA infections, persistent bacteremia, and suspected endovascular source. An empiric regimen should be considered as an effective therapy for CA-MRSA in children with severe infections acquired in the community (severe pneumonia requiring admission to the ICU and septic shock).

CONCLUSIONS

Methicillin-resistant SA infections predominated in the studied cohort. The rate of clindamycin resistance remained stable across the five-year period and was below 9%. CA-MRSA infections prevailed among healthy children. Patients with MRSA infections developed persistent bacteremia and required admission to the ICU and surgery more frequently than children with MSSA.

Epidemiological surveillance must continue in order to discover changes in SA antibiotic susceptibility patterns and make recommendations in accordance with local epidemiology. ■

REFERENCES

1. Galiana Villar A. Infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. *Arch Pediatr Urug* 2003;74(1):26-9.
2. Paganini HR. *Staphylococcus aureus*. In: Paganini HR, ed. *Infectología pediátrica*. Buenos Aires: Científica Interamericana; 2007. Págs.955-61.
3. Comité Nacional de Infectología. Infecciones de piel y partes blandas en pediatría: consenso sobre diagnóstico y tratamiento. Parte 2: Celulitis, ectima y ectima gangrenoso, celulitis necrotizantes. Consideraciones finales. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(2):183-91.
4. Morin CA, Hadler JL. Population-based incidence and characteristics of community-onset *Staphylococcus aureus* infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998. *J Infect Dis* 2001;184(8):1029-34.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Five Informational Supplement (M100-S25). Wayne: CLSI; 2015.
6. Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, Ezcurra G, et al. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(5):397-403.
7. Egea AL, Gagetti P, Lamberghini R, Faccone D, et al. New patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA

- genotypes within hospitals, Argentina. *Int J Med Microbiol* 2014;304(8):1086-99.
8. Ves Losada JE, Graziano AP, De Abreu M, Blanco M, et al. Infecciones graves por *Staphylococcus aureus*: características clínicas, sensibilidad antibiótica y uso de antimicrobianos. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(4):e152-5.
 9. Sattler CA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(10):910-7.
 10. Miller LG, Perdreau-Remington F, Bayer AS, Diep B, et al. Clinical and epidemiologic characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection from methicillin-susceptible *S. aureus* infection: a prospective investigation. *Clin Infect Dis* 2007;44(4):471-82.
 11. Suryati BA, Watson M. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children: a 5-year retrospective review. *J Paediatr Child Health* 2002;38(3):290-4.
 12. Denniston S, Riordan FA. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children and neonates: a 10 year retrospective review. *J Infect* 2006;53(6):387-93.
 13. Vidal PM, Trindade PA, Garcia TO, Pacheco RL, et al. Differences between "classical" risk factors for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and risk factors for nosocomial bloodstream infections caused by multiple clones of the staphylococcal cassette chromosome mec type IV MRSA strain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(2):139-45.
 14. Machado K, López A, Pacheco H, Algorta G, et al. Características del empiema paraneumocócico: Centro Hospitalario Pereira Rossell, año 2010. *Arch Pediatr Urug* 2014;85(4):212-9.
 15. Boucher H, Miller LG, Razonable RR. Serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2010;51(Suppl 2):S183-97.
 16. Al-Nammari SS, Bobak P, Venkatesh R. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* versus methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* adult haematogenous septic arthritis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127(7):537-42.
 17. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):53-9.
 18. Wang JL, Chen SY, Wang JT, Wu GH, et al. Comparison of both clinical features and mortality risk associated with bacteremia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *S. aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):799-806.
 19. Jacob JT, Diaz Granados CA. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2013;17(2):e93-e100.
 20. Kalil AC, VanSchooneveld TC, Fey PD, Rupp ME. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;312(15):1552-64.
 21. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):285-92.
 22. Martinez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(7):593-8.
 23. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, et al. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007;195(2):202-11.
 24. Asgeirsson H, Gudlaugsson O, Kristinsson KG, Vilbergsson GR, et al. Low mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Icelandic children: nationwide study on incidence and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(2):140-4.
 25. López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013;57(9):1225-33.

Nivel de conocimiento, actitud y experiencias de los profesionales de la salud respecto de la lactancia y la leche materna en una ciudad de Turquía: Estudio transversal

Knowledge level, attitude and own experience of health professionals about breastfeeding and breast milk in a city of Turkey: Cross-sectional study

Dra. Aylin Baydar Artantaş^a, Dra. Burcu Kayhan Tetiş^b, Enf. Melek Kılıç^c,
Dra. İrep Karatas Eray^d, Nutric. Nazan Cetin^d, Partera Sinem Güney^e,
Dr. Dogan Akdogan^d, Dra. Umut Domac^d, Prof. Yusuf Ustuf^f y Prof. Mehmet Ugurluf^f

RESUMEN

Introducción. El consenso mundial acerca de la lactancia materna es que el bebé debe ser exclusivamente amamantado hasta los seis meses de vida. A pesar de ello, la tasa de lactancia materna exclusiva es baja durante los primeros seis meses de vida en muchos países, incluida Turquía. El objetivo de este estudio fue evaluar el conocimiento, las actitudes y las experiencias de los profesionales sanitarios en relación con la lactancia y la leche materna en una ciudad metropolitana de Turquía.

Materiales y métodos. Este estudio se llevó a cabo entre julio de 2012 y diciembre de 2013. Los sujetos del estudio fueron profesionales de la salud que trabajaban en hospitales universitarios, hospitales de formación e investigación, hospitales públicos y privados, centros de servicios para niños, adolescentes, mujeres y de servicios de salud reproductiva, centros de salud general y centros de salud comunitarios ubicados en Ankara. Los datos se recogieron por medio de un cuestionario. El programa SPSS 11.5 se utilizó para el análisis estadístico.

Resultados. En total, 715 personas participaron en este estudio. Entre los que tenían hijos propios, el 3,4% (n= 16) no había amamantado a sus bebés y el 7,6% (n= 36) había amamantado a sus bebés hasta el segundo año de vida. Se observó que el nivel de conocimiento sobre la lactancia y la leche materna era deficiente en el 28,4% de los participantes, promedio en el 43,1% y adecuado en el 28,5%.

Conclusión. Este estudio refleja la falta de conocimiento acerca de la lactancia y la leche materna entre los profesionales de la salud de Turquía. Si bien la gran mayoría de los participantes están de acuerdo con la recomendación de la OMS acerca de la duración de la lactancia materna, el porcentaje de profesionales de la salud que amamantaron durante el período recomendado fue muy bajo.
Palabras clave: Leche materna, lactancia materna, profesionales de la salud, Turquía.

- a. Hospital de Formación e Investigación Atatürk de Ankara, Departamento de Medicina General.
- b. İnönü Üniversitesi, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina General.
- c. Ministerio de Salud de Turquía.
- d. Doctorado de Salud Pública de Ankara.
- e. Hospital de Formación e Investigación Zekai Tahir Burak.
- f. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina General.

Correspondencia:
Dra. Aylin Baydar Artantaş:
draylinbaydar@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-3-2016
Aceptado: 19-8-2016

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.514>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.514>

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo para la Infancia de las Naciones Unidas (UNICEF) recomiendan la lactancia exclusiva hasta los seis meses de vida.¹

En Turquía, también se aceptan y respaldan estas recomendaciones.

En los estudios realizados en países en vías de desarrollo se demostró que el riesgo de mortalidad entre los lactantes que no reciben leche materna es entre seis y diez veces mayor que entre los que sí consumen leche materna.^{2,3} La tasa de neumonía y diarrea, dos de las causas más frecuentes de mortalidad entre los niños menores de cinco años, son mayores y tienen un peor pronóstico entre los lactantes que no reciben leche materna.^{4,5} Los efectos a largo plazo de la lactancia materna incluyen un riesgo menor de obesidad y puntajes más elevados en la función cognitiva entre quienes recibieron leche materna.⁶

La OMS y UNICEF recomiendan que la lactancia materna comience en la primera hora postparto.⁷ El calostro protege a los lactantes contra las infecciones y también regula las funciones del sistema digestivo del bebé.⁶ Asimismo, permite que la madre entre en contacto con su niño lo más pronto posible, lo que ayuda a fortalecer el vínculo entre ambos.

A pesar de los beneficios de la lactancia materna, la tasa de lactancia exclusiva entre los lactantes hasta los

seis meses es de aproximadamente el 36%.⁷ En 2012, la Asamblea Mundial de la Salud declaró, entre los seis objetivos mundiales, el aumento de las tasas de lactancia materna exclusiva en los primeros seis meses de vida al menos hasta el 50% hacia 2025. En realidad, la tasa de lactancia materna exclusiva aumentó de aproximadamente el 14% al 38% entre 1985 y 1995, pero luego disminuyó en muchas regiones del mundo.^{8,9} La lactancia materna es frecuente en Turquía, pero la tasa de lactancia materna exclusiva disminuye del 68,9% al 23,6% entre los cuatro y los seis meses de vida. Asimismo, solamente el 39% de los lactantes son amamantados en la primera hora después del parto y el 27% de los bebés no son amamantados en las primeras 24 horas.¹⁰ Las creencias y los conocimientos incorrectos sobre la lactancia materna, el acceso inadecuado a los servicios sanitarios y a los profesionales de la salud y el poco respaldo brindado por los profesionales de la salud podrían ser las causas de dichos resultados desfavorables.

Este estudio se llevó a cabo para evaluar el nivel de conocimiento, las actitudes y las experiencias de los profesionales de la salud acerca de la lactancia y la leche materna en una ciudad metropolitana de Turquía.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio transversal se llevó a cabo entre el 1 de julio de 2012 y el 31 de diciembre de 2013 en los hospitales y centros de atención primaria de Ankara, la capital de Turquía.

Se planificó la inclusión de los profesionales de la salud que las mujeres consultan con mayor frecuencia antes y después del parto. Se incluyó a especialistas y residentes de ginecología y obstetricia, pediatría y medicina general, y a médicos de cabecera, enfermeras y parteras. Se seleccionaron 29 hospitales entre los 90 que existen en Ankara. Se tomó en cuenta la cantidad de partos en cada hospital, y se estableció el criterio de más de 500 partos mensuales en promedio como criterio de selección. Se obtuvo la cantidad de profesionales de la salud (ginecobstetras, pediatras, médicos generales, médicos de cabecera, enfermeras y parteras) que trabajan en estos 29 hospitales y en los centros de atención primaria de Ankara de la Unidad de Personal del Ministerio de Salud. Según los datos del Ministerio de Salud de Turquía, la escala del estudio se estableció en 4985 personas. El objetivo era alcanzar al 10% de estas personas y, considerando los datos ausentes, se seleccionó

a unas 750 para participar en el estudio. Los siguientes fueron los criterios de inclusión: ser un profesional de la salud, estar trabajando activamente en estas instituciones sanitarias y completar el cuestionario.

El cuestionario (*Anexo electrónico*) se utilizó para la recolección de datos e incluía 29 preguntas: ocho sobre características sociodemográficas, 16 sobre el nivel de conocimiento acerca de la lactancia y la leche materna, una sobre la información brindada durante la práctica diaria y cuatro sobre la capacitación recibida sobre lactancia materna. Se categorizó a los participantes según su nivel de conocimiento y se los dividió en tres grupos de conocimiento: deficiente, promedio y adecuado. La categorización de los grupos dependía de la cantidad de respuestas correctas. Se realizó un estudio previo con 92 personas para revisar y finalizar el cuestionario. Los participantes completaron todos los cuestionarios bajo observación directa en su lugar de trabajo.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Ensayos Clínicos No Farmacológicos del Hospital de Formación e Investigación Atatürk.

Análisis estadístico

Las variables numéricas descriptivas separadas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana (mínimo-máximo). Las variables categóricas se expresaron como cantidad de participantes y porcentajes, y se evaluaron con la prueba de χ^2 de Pearson y la prueba exacta de Fisher. Los resultados con un valor de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los datos se analizaron con el paquete de software SPSS 11.5 para M.S. Windows.

RESULTADOS

En total, 715 profesionales de la salud participaron en este estudio. La edad de los participantes varió entre los 17 y los 62 años, con una media de $35,6 \pm 7,8$ años. En la *Tabla 1*, se presentan otras características de los participantes.

El 70,1% ($n = 501$) tenían al menos un hijo. La mediana de la duración de la lactancia fue un año. Además, el 3,2% ($n = 16$) de los participantes que tenían hijos nunca habían amamantado a su bebé.

Una clara mayoría de los participantes (94,9%) recomendaban la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida. Para el período posterior al inicio de la alimentación complementaria, la mayoría de los participantes (84,8%) recomendaban continuar con la lactancia materna hasta los dos años de vida, mientras

TABLA 1. Características de los profesionales de la salud que participaron en el estudio (n= 715)

	n	%
Sexo		
Femenino	587	82,1
Masculino	128	17,9
Profesión		
Especialista en ginecología y obstetricia	7	1,0
Residente de ginecología y obstetricia	18	2,5
Especialista en pediatría	2	0,3
Residente de pediatría	9	1,3
Especialista en medicina general	11	1,5
Residente de medicina general	53	7,4
Médico de cabecera	74	10,3
Partera/enfermera	447	62,5
Otra	94	13,2
Institución		
Hospital universitario	12	1,7
Hospital de formación e investigación	204	28,5
Hospital público	149	20,8
Centro de salud general	179	25,0
Centro de salud comunitario	121	16,9
Centros de servicios para niños, adolescentes, mujeres y de servicios de salud reproductiva	16	2,3
Hospital militar	34	4,8
Experiencia profesional		
De 1 a 5 años	173	24,2
De 6 a 10 años	111	15,5
De 11 a 15 años	109	15,2
De 16 a 20 años	164	22,9
De 21 a 25 años	95	13,3
>25 años	55	7,7

que el 10,1% recomendaban la lactancia materna hasta el año de vida. Casi todos los participantes (97,5%) fomentaban la lactancia del bebé en los primeros 30 minutos después del parto.

El 3,6% de los participantes tenían conocimientos precisos sobre las enfermedades cuyo riesgo se reduce con la lactancia materna durante el período neonatal. Las alergias y la obesidad fueron las dos afecciones sobre las cuales los participantes tenían un conocimiento preciso (79% y 75%, respectivamente). El 96,6% de los participantes declararon que la lactancia materna tenía un efecto protector contra el cáncer de mama.

Más de la mitad de los participantes creían, erróneamente, que algunas afecciones en los pezones y la mama eran un obstáculo para la lactancia materna. Casi la mitad de los participantes (59,9%) indicaron que la leche materna no sería suficiente en el caso de mellizos y que se debía usar leche maternizada.

En general, el nivel de conocimiento acerca de la lactancia y la leche materna era "deficiente" en el 28,4% de los participantes, "promedio" en el 43,1% y "adecuado" en el 28,5% (Tabla 2).

Entre los profesionales incluidos en el estudio, el 60,7% declararon que brindaban activamente asesoramiento a las madres en relación con la lactancia y la leche materna en la práctica diaria.

TABLA 2. Nivel de conocimiento de los profesionales de la salud acerca de la lactancia y la leche materna

Profesión	Deficiente n (%)	Promedio n (%)	Adecuado n (%)
Médico de cabecera (n= 74)	14 (18,9)	24 (32,5)	36 (48,6)
Ginecobstetra (n= 25)	8 (32,0)	11 (44,0)	6 (24,0)
Pediatra (n= 11)	3 (27,3)	6 (54,5)	2 (18,2)
Médico general (n= 64)	19 (29,7)	29 (45,3)	16 (25,0)
Partera/enfermera (n= 447)	117 (26,2)	197 (44,1)	133 (29,7)

TABLA 3. Capacitación de los participantes sobre la lactancia y la leche materna

	n	%
¿Alguna vez asistió a un programa de capacitación sobre lactancia y leche materna?		
Sí	502	70,2
No	213	29,8
¿Cuándo y dónde asistió a dicho programa de capacitación?		
Durante mi carrera y especialización	161	32,1
En el lugar de trabajo	348	69,3
En el hospital donde nació mi bebé	38	7,6
Durante los controles del embarazo	26	5,2
Otro	39	7,8
¿Requiere un programa de capacitación sobre lactancia materna?		
Sí	293	41,0
No	404	56,5

Se observó que el 76,3% de las enfermeras y parteras, el 73% de los médicos de cabecera, el 72% de los ginecobstetras, el 63,6% de los pediatras y el 51,6% de los médicos generales habían recibido capacitación sobre lactancia materna en algún momento del ejercicio de su carrera. En la *Tabla 3*, se describe la experiencia en capacitación de los participantes.

DISCUSIÓN

La leche materna es la principal fuente de alimento de los lactantes, ya que contiene nutrientes importantes.¹¹ Desafortunadamente, en la mayoría de los países, no se amamanta adecuadamente a muchos lactantes. A pesar de las recomendaciones sobre la lactancia materna, excepto en Alemania, Noruega y Escandinavia, la tasa de lactancia materna a nivel mundial es baja.¹²⁻¹⁴ La decisión de la madre no es el único factor que influye en la finalización anticipada de la lactancia materna; otros factores incluyen dolor en los pezones, congestión mamaria, agitación del lactante, dudas acerca de tener suficiente leche materna y las creencias acerca de la finalización anticipada de la lactancia a nivel social. Otra de las razones principales es la falta de conocimiento de los profesionales de la salud a la hora de abordar los problemas relacionados con la lactancia materna.¹⁵ Este estudio se diseñó para establecer el nivel de conocimiento de los profesionales de la salud acerca de la lactancia y la leche materna y es el primero de este tipo en Turquía.

Los investigadores observaron que el problema más frecuente con la lactancia materna exclusiva es el trabajo de las madres. Otros factores incluyen afecciones médicas maternoinfantiles, creencias diversas acerca de la nutrición infantil y factores socioculturales.¹⁶ En un estudio realizado en Uganda, se observó que los bebés no estaban adecuadamente alimentados, ni con leche materna ni con alimentos complementarios. La falta de conocimiento se mencionó como el principal factor del problema. Las condiciones de trabajo estresantes, ya sea dentro o fuera del hogar, son el principal problema relacionado con la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses. También se citó que los profesionales de la salud pasaron por alto muchas oportunidades para brindar la información correcta relacionada con la nutrición infantil a las madres.¹⁷

En estudios realizados en diferentes países acerca de los profesionales de la salud, se observó que las recomendaciones de la OMS sobre la duración de la lactancia materna no se brindan

ni fomentan adecuadamente. El 21% de los participantes en un estudio llevado a cabo con enfermeras y parteras respaldaron la lactancia materna durante los primeros seis meses del lactante y el 33% la fomentaron hasta los 24 meses de vida.¹⁸ En diferentes estudios, el 35% de los participantes respaldaron la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida, y el 27,5% y el 36% fomentaban continuar con la lactancia hasta los dos años.^{19,20} Ramakrishnan y cols., observaron que el 32,7% de las madres atendidas por obstetras y el 44,8% de las madres atendidas por pediatras tenían la percepción de que el profesional de la salud les había recomendado la lactancia materna exclusiva durante el primer mes de vida solamente.²¹ En nuestro estudio, se observó que la mayoría de los participantes (94,9%) respaldaban la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses y que el 84,8% fomentaban continuar con la lactancia materna hasta los dos años. Si bien la mayoría de los participantes parecían respaldar las políticas de la OMS respecto de la lactancia materna, se halló que solamente el 7,6% habían continuado con el amamantamiento de sus hijos hasta los dos años de vida. En otro estudio, se observó que si bien los médicos respaldan la lactancia materna, no podían recordar el tiempo durante el cual habían amamantado a sus propios hijos. Nuevamente, declararon que el principal factor que interrumpía la lactancia materna era el trabajo.²²

Existen muchos estudios llevados a cabo con médicos para evaluar su nivel de conocimiento acerca de la lactancia y la leche materna. En uno de los estudios, la tasa de respuestas correctas a las preguntas sobre este tema fue del 67,8% entre los pediatras, del 64,3% entre los médicos generales, del 72,7% entre los residentes de pediatría y del 66,8% entre los residentes de medicina general.²³ En nuestro estudio, se observó que los médicos de cabecera eran quienes obtenían más respuestas correctas a las preguntas sobre su conocimiento acerca de la lactancia y la leche materna, y quienes brindaban más asesoramiento en su práctica diaria. Desafortunadamente, no es posible comentar acerca del nivel de conocimiento de los otros profesionales, especialmente los pediatras y los ginecobstetras, debido a su participación limitada. En diferentes estudios, la tasa de asesoramiento sobre lactancia materna entre los médicos fue del 20% y el 39%.^{24,25} El resultado de un estudio realizado en Australia demostró que, durante la atención prenatal, el 32,6% de las pacientes

recibieron asesoramiento de su ginecóloga y el 18,4% habían recibido asesoramiento de su médico general acerca de la lactancia materna.²⁶ Un estudio realizado en Turquía indicó que, entre las mujeres con hijos, el 62,2% habían recibido información de un profesional de la salud.²⁷ El 63,3% de los participantes de nuestro estudio declararon que brindaban asesoramiento activamente en su práctica diaria. En otro estudio llevado a cabo en Turquía, la tasa fue similar.²⁸ Si bien la tasa de asesoramiento parece alta en Turquía, se analizará la eficacia de los servicios de asesoramiento. Especialmente, el inicio del asesoramiento durante los controles prenatales y su continuación después del parto podrían ser eficaces sobre el inicio y la continuación de la lactancia materna. En una revisión Cochrane, se estableció que el asesoramiento profesional prolonga la duración general de la lactancia materna y la duración de la lactancia materna exclusiva. Debería brindarse apoyo social como parte de la rutina de los centros de atención de la salud según las necesidades de las personas que viven en esa área. También se ha establecido que el contacto personal es mucho más eficaz que el contacto telefónico a la hora de brindar asesoramiento.¹⁵

En Turquía, el Ministerio de Salud organiza programas de capacitación sobre lactancia y leche materna destinados a los profesionales de la salud. Debido a la cantidad limitada de recursos humanos de los programas, no se alcanza a una cantidad suficiente de profesionales de la salud. En otro estudio llevado a cabo en Turquía, se observó que el 44% de los profesionales de la salud habían participado en dicha capacitación.²⁹ En nuestro estudio, la tasa fue más alta. Una de las causas de esto podría ser el lugar donde se llevó a cabo el estudio. Ankara es la capital del país, por lo que es más fácil acceder a los programas de capacitación. De este modo, el lugar donde se hizo el estudio podría considerarse como una limitación.

Para fomentar una lactancia materna correcta y adecuada, es necesario brindar conocimiento actualizado y adecuado a la comunidad en primer lugar. Luego, podría implementarse dicho conocimiento en la práctica profesional. Esta cascada de transmisión del conocimiento e implementación práctica requiere de adecuados servicios de asesoramiento y capacitación comunitaria. Por lo tanto, es sumamente importante que los profesionales de la salud que tienen mayor contacto con las mujeres, antes y

después del parto, reciban capacitación adecuada sobre este tema. En un estudio realizado en Irlanda, se observó que la cantidad de profesionales de la salud que recibieron capacitación sobre lactancia y leche materna es insuficiente y que los profesionales de la salud no tienen la capacidad para brindar asesoramiento y respaldo debido a la falta de tiempo. Por lo tanto, deben propagarse métodos alternativos entre las mujeres, como el "apoyo entre pares".³⁰ Los médicos deben apuntar a aprovechar cada oportunidad para brindar asesoramiento y asistencia a las mujeres y la comunidad. En este sentido, los centros de atención primaria son lugares excelentes donde los profesionales de la salud tienen la posibilidad de brindar estos servicios. Los centros de atención primaria son diferentes de las instituciones de mayor complejidad dado que allí asisten no solamente pacientes sino también personas sanas. En este estudio, se observó que los médicos de cabecera, que trabajan en los centros de atención primaria, asumen una mayor responsabilidad sobre este tema en comparación con el resto de los médicos. Sin embargo, en otros estudios, se observaron resultados diferentes. En Canadá, la mitad de los médicos consideraban que la evaluación de la lactancia materna no es responsabilidad de los médicos que trabajan en los centros de atención primaria.²³

La mayoría de los estudios sobre este tema tenían por objetivo evaluar la actitud y el enfoque de ciertos grupos de profesionales, como los ginecólogas, los pediatras, los médicos generales, las enfermeras y las parteras. Esto podría ser producto de la aceptación mundial de que los profesionales de este grupo son quienes tienen mayor contacto con las mujeres, antes y después del parto.

El inicio temprano de la lactancia materna, la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses y la continuación de la lactancia materna junto con la alimentación complementaria hasta los dos años son las metas relacionadas con lactancia en la mayoría de los países, incluida Turquía. La capacitación a nivel comunitario y el incremento de los servicios de asesoramiento brindados por los profesionales de la salud son obviamente las principales herramientas para alcanzar dichas metas.

Además deberían investigarse todos los aspectos de los obstáculos de la lactancia materna. En Turquía, la licencia por maternidad cubre solamente 16 semanas (ocho antes del parto y ocho después). Existe la opción de trasladar cinco

semanas al período posparto.³¹ Esto significa que una madre puede extender la licencia por maternidad solamente hasta los tres meses, por lo que es muy difícil que pueda amamantar exclusivamente a su bebé durante los primeros seis meses.

Los derechos de los trabajadores de un país, incluidas las licencias de quienes trabajan en instituciones públicas o privadas, están regulados en conjunto y por muchas instituciones, tales como ministerios, institutos de seguridad social o asistencia y sindicatos. De esta manera, estos derechos están relacionados directamente con la situación económica y el nivel de empleo de dicho país. Sin embargo, deberá considerarse esta cuestión desde la lógica de que la leche materna es la principal fuente de nutrientes de los recién nacidos y que solamente la madre puede brindársela al bebé.

Si bien este estudio tiene muchas limitaciones, tales como el autoinforme sobre las actitudes respecto del asesoramiento sobre la lactancia materna y la participación limitada de pediatras y ginecobstetras, este estudio brinda una perspectiva sobre el estado de los profesionales de la salud en relación con la lactancia materna. A fin de contribuir con la reformulación de las políticas y los planes relativos a este tema, se requieren estudios más integrales y deben determinarse explícitamente las barreras y los catalizadores de la lactancia materna y el asesoramiento al respecto.

CONCLUSIÓN

Este estudio refleja la falta de conocimiento acerca de la lactancia y la leche materna entre los profesionales de la salud en una ciudad de Turquía. El porcentaje de lactancia materna exclusiva entre los profesionales de la salud durante el período recomendado fue muy bajo. ■

REFERENCIAS

- World Health Organization. Infant and young child feeding. Model Chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. France; WHO, 2009. [Acceso: 23 de agosto de 2016] Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44117/1/9789241597494_eng.pdf?ua=1
- Effect of breastfeeding on infant and childhood mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. *Lancet* 2000;355(9202):451-5.
- Bahl R, Frost C, Kirkwood BR, Edmond K. et al. Infant feeding patterns and risks of death and hospitalization in the first half of infancy: multicentre cohort study. *Bull World Health Organ* 2005;83(6):418-26.
- De Zoysa I, Rea M, Martinez J. Why promote breastfeeding in diarrhoeal disease control programmes? *Health Policy Plan* 1991;6(4):371-9.
- Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory diseases in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(3): 237-43.
- World Health Organization. Media Centre. Infant and young child feeding. [Acceso: 23 de agosto 2016] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs342/en/>
- Samur G. Anne sütü. Ankara: Klasmat Press; 2008.P.9.
- World Health Organization. Nutrition. WHA65/6. Comprehensive implementation plan on maternal, infant and young child nutrition. [Acceso: 28 de junio de 2014] Disponible en: http://www.who.int/nutrition/topics/wha_65_6/en/
- UNICEF. Progress for Children. A World Fit for Children Statistical Review. New York, USA: UNICEF, 2007. [Acceso: 23 de agosto 2016] Disponible en: http://www.unicef.org/publications/files/Progress_for_Children_No_6_revised.pdf
- Children's and women's nutritional status. En: Turkey Demographic and Health Survey 2008. Ankara, Turkey: Hacettepe University Institute of Population Studies, 2009:177-86. [Acceso: 23 de agosto 2016] Disponible en: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/eng/tdhs08/TDHS-2008_Main_Report.pdf
- Cope MB, Allison DB. Critical review of the World Health Organization's (WHO) 2007 report on 'evidence of the long term effects of breastfeeding: systematic reviews and metaanalysis' with respect to obesity. *Obes Rev* 2008;9(6):594-605.
- Cattaneo A, Yngve A, Koletzko G, Guzman LR. Protection, promotion and support of breastfeeding in Europe: current situation. *Public Health Nutr* 2005;8(1):31-46.
- Cattaneo A. Protection, promotion and support of breastfeeding in Europe: a blueprint for action. Luxembourg: European Commission, Directorate Public Health and Risk Assessment, 2004. [Acceso: 23 de agosto 2016] Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/promotion/fp_promotion_2002_frep_18_en.pdf
- Nicoll A, Thayaparan B, Newell ML, Rundall P. Breast feeding policy, promotion and practice in Europe. Results of a survey with non-governmental organizations. *J Nutr Environ Med* 2002;12(3):255-64.
- Renfrew MJ, McCormick FM, Wade A, Quinn B. et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(5):CD001141.
- Balogun OO, Dagvadorj A, Anigo KM, Ota E, et al. Factors influencing breastfeeding exclusivity during the first 6 months of life in developing countries: a quantitative and qualitative systematic review. *Matern Child Nutr* 2015;11(4):433-51.
- Nankumbi J, Muliira JK. Barriers to Infant and Child-feeding Practices: A Qualitative Study of Primary Care givers in Rural Uganda. *J Health Popul Nutr* 2015;33(1):106-16.
- Dachew BA, Biftu BB. Breastfeeding practice and associated factors among female nurses and midwives at North Gondar Zone, Northwest Ethiopia: a cross-sectional institution based study. *Int Breastfeed J* 2014;9:11.
- Leviniene G, Petrauskienė A, Tamilevičienė E, Kudzyte J, et al. The evaluation of knowledge and activities of primary health care professionals on promoting breastfeeding. *Medicina (Kaunas)* 2009;45(3):238-47.
- Okolo SN, Ogbonna C. Knowledge, attitude and practice of health workers in keffi local government hospitals regarding Baby-friendly hospital initiative (BFHI) practices. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(2):438-41.

21. Ramakrishnan R, Oberg CN, Kirby RS. The Association between Maternal Perception of Obstetric and Pediatric Care Providers' Attitudes and Exclusive Breastfeeding Outcomes. *J Hum Lact* 2014;30(1):80-7.
22. Anchondo I, Berkeley L, Mulla ZD, Byrd T, et al. Pediatricians', Obstetricians', Gynecologists', and Family Medicine Physicians' Experiences with and Attitudes about Breast-Feeding. *South Med J* 2012;105(5):243-8.
23. Pound CM, Williams K, Grenon R, Aglipay M, et al. Breastfeeding Knowledge, Confidence, Beliefs, and Attitudes of Canadian Physicians. *J Hum Lact* 2014;11;30(3):298-309.
24. Nakar S, Peretz O, Hoffman R, Grossman Z, et al. Attitudes and knowledge on breastfeeding among pediatricians, family physicians, and gynecologists in Israel. *Acta Paediatr* 2007;96(6):848-51.
25. DiGirolamo AM, Grummer-Strawn LM, Fein SB. Do Perceived Attitudes of Physicians and Hospital Staff Affect Breastfeeding Decisions? *Birth* 2003;30(2):94-100.
26. Walsh AD, Pincombe J, Henderson A. An Examination of Maternity Staff Attitudes Towards Implementing Baby Friendly Health Initiative (BFHI) Accreditation in Australia. *Matern Child Health J* 2011;15(5):597-609.
27. Ünsal H, Atlıhan F, Özkan H, Targan , et al. Toplumda anne sütü verme e ilimi ve buna etki eden faktörler. *Çocuk Sa lı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:226-33.
28. Kaya D, ve Pirinççi E. 0-24 Aylık Çocu u Olan Annelerin Anne Sütü ve Emzirme le İgili Bilgi ve Uygulamaları. *TAF Prev Med Bull* 2009;8(6):479-84.
29. Gonener HD, Balat A, Aydın N. Çocuk Sa lı le İgili Alanlarda Calı mayan Hekim ve Hem irelerin Anne Sütüne Yonelik Bilgi Durumları. *ÜFN Hem Derg* 2010;18 (3):128-35.
30. Whelan B, Kearney JM. Breast-feeding support in Ireland: a qualitative study of health-care professionals' and women's views. *Public Health Nutr* 2015;18(12):2274-82.
31. Labour act of Turkey. Law 4857, article 74 (june 10, 2003). [Acceso: 23 de agosto 2016] Disponible en: <https://www.ilo.org/dyn/natlex/docs/ELECTRONIC/64083/77276/F75317864/TUR64083%20English.pdf>

Juan B. Ursomarso

Falleció el 6-9-2016



Con la ida de nuestro muy querido Chacho se fue un gran amigo y una excepcional persona. Hace ya muchos años nos conocimos en actividades relacionadas con la Sociedad Argentina de Pediatría, donde participaba con gran ahínco, entusiasmo y un alto compromiso. Siempre bregó en forma incansable para lograr mejoras en la atención de los niños y sus familias en su muy querida Mendoza, y progresivamente se convirtió en un gran hacedor de múltiples emprendimientos, medidas sanitarias, programas de educación médica y otros.

Entre esas actividades se destacan su participación decisiva en la construcción y puesta en marcha del Hospital Notti, su extraordinaria dedicación a la SAP que ubicó a la Filial Mendoza entre las más destacadas del país y la presidencia del Congreso Nacional de Pediatría en 1997, entre varios más. Asimismo, fue miembro de la Comisión Directiva en la Entidad Matriz y formó parte del grupo que elaboró los últimos cambios en los estatutos de nuestra sociedad.

Todos estos aspectos y muchos otros, lo situaron entre uno de los más destacados pediatras argentinos de los últimos años.

Finalmente, deseo enfatizar sus enormes atributos como persona, su conducta intachable, su humildad, su gran bonhomía, su notable sentido del humor, y podríamos continuar con una larga lista. La inmensa pena que me ocasiona su partida es mitigada por los recuerdos imborrables que persisten nítidamente en mi memoria y por la enorme fortuna de haber disfrutado de su muy cálida amistad.

Lo extrañaremos mucho, pero sin duda, estará por siempre dentro de nosotros.

José M. Ceriani Cernadas

ANEXO

CUESTIONARIO

Esta encuesta se preparó para medir los niveles de conocimiento entre los profesionales de la salud acerca de la lactancia y la leche materna. Es posible que no conozca la respuesta a algunas preguntas; no se preocupe. Esta encuesta no está diseñada para medir su conocimiento, sino para evaluar la necesidad de capacitación en esta área y determinar los temas a incluir. Su información será confidencial. Le agradecemos su participación.

Dra. Aylin BAYDAR ARTANTAŞ (0 312 291 25 25/3642)

Me han informado sobre el objetivo de esta encuesta. El entrevistador ha contestado todas mis preguntas sobre la encuesta. Puedo dejar el estudio en cualquier momento, con o sin motivo. El investigador podría excluirme del estudio en contra de mi voluntad. Estoy al tanto de que podré conocer los resultados del estudio, y para ello debo llamar al número de teléfono que figura anteriormente.

Acepto No acepto participar en el estudio.

1- Edad:

2- Sexo: Femenino Masculino

3- Su profesión:

<input type="checkbox"/> Especialista en ginecología y obstetricia	<input type="checkbox"/> Residente de ginecología y obstetricia
<input type="checkbox"/> Especialista en pediatría	<input type="checkbox"/> Residente de pediatría
<input type="checkbox"/> Especialista en medicina general	<input type="checkbox"/> Residente de medicina general
<input type="checkbox"/> Médico de cabecera	<input type="checkbox"/> Enfermera/partera <input type="checkbox"/> Otra.....

4- Su lugar de trabajo:

<input type="checkbox"/> Hospital universitario	<input type="checkbox"/> Hospital privado	<input type="checkbox"/> CSMIPP*
<input type="checkbox"/> Hospital de formación e investigación	<input type="checkbox"/> Centro de medicina general	<input type="checkbox"/> Otro.....
<input type="checkbox"/> Hospital público	<input type="checkbox"/> Centro de salud público	

*Centro de Salud Materno-infantil y Planificación Familiar

5- ¿Cuántos años lleva trabajando en su profesión?

6- ¿Tiene hijos? Sí No (Si la respuesta es no, pase a la pregunta 9)

7- Seleccione el casillero correspondiente (complete las respuestas para sus últimos cuatro hijos).

	Método de parto	Estado en relación con la lactancia	
1. Niño	<input type="checkbox"/> Parto normal <input type="checkbox"/> Cesárea	<input type="checkbox"/> Nunca lo amamantó <input type="checkbox"/> Lo amamantó menos de 6 meses <input type="checkbox"/> Lo amamantó entre 6 meses y 1 año	<input type="checkbox"/> Lo amamantó entre 1 y 2 años <input type="checkbox"/> Lo amamantó más de 2 años
2. Niño	<input type="checkbox"/> Parto normal <input type="checkbox"/> Cesárea	<input type="checkbox"/> Nunca lo amamantó <input type="checkbox"/> Lo amamantó menos de 6 meses <input type="checkbox"/> Lo amamantó entre 6 meses y 1 año	<input type="checkbox"/> Lo amamantó entre 1 y 2 años <input type="checkbox"/> Lo amamantó más de 2 años
3. Niño	<input type="checkbox"/> Parto normal <input type="checkbox"/> Cesárea	<input type="checkbox"/> Nunca lo amamantó <input type="checkbox"/> Lo amamantó menos de 6 meses <input type="checkbox"/> Lo amamantó entre 6 meses y 1 año	<input type="checkbox"/> Lo amamantó entre 1 y 2 años <input type="checkbox"/> Lo amamantó más de 2 años
4. Niño	<input type="checkbox"/> Parto normal <input type="checkbox"/> Cesárea	<input type="checkbox"/> Nunca lo amamantó <input type="checkbox"/> Lo amamantó menos de 6 meses <input type="checkbox"/> Lo amamantó entre 6 meses y 1 año	<input type="checkbox"/> Lo amamantó entre 1 y 2 años <input type="checkbox"/> Lo amamantó más de 2 años

8- ¿Alguna vez usó mamadera o chupete con alguno de sus hijos?

Sí No

Preguntas 9 a 12: Seleccione la afirmación que considere verdadera (Puede seleccionar más de una)

9- ¿Cuál de las siguientes pautas se recomienda para una generación saludable?

- Lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses, continuar con la lactancia hasta el año junto con alimentación complementaria.
- Lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses, continuar con la lactancia hasta los dos años junto con alimentación complementaria.
- Lactancia materna exclusiva durante los primeros cuatro meses, continuar con la lactancia hasta los dos años junto con alimentación complementaria y leche maternizada.
- Lactancia materna exclusiva durante los primeros cuatro meses, continuar con la lactancia hasta los dos años junto con alimentación complementaria.

10- ¿El riesgo de cuáles de las siguientes enfermedades se reduce con la lactancia materna?

<input type="checkbox"/> Otitis	<input type="checkbox"/> Invaginación	<input type="checkbox"/> DM tipo 2
<input type="checkbox"/> Alergias	<input type="checkbox"/> Estenosis pilórica	<input type="checkbox"/> Asma
<input type="checkbox"/> Apendicitis	<input type="checkbox"/> Obesidad	

11- ¿Contra cuáles de las siguientes enfermedades protege la lactancia materna?

<input type="checkbox"/> Cáncer de mama	<input type="checkbox"/> Osteoporosis
<input type="checkbox"/> Cáncer de ovario	<input type="checkbox"/> Anemia

12- ¿En qué casos está contraindicada la leche materna?

- | | | |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> VIH-T-I | <input type="checkbox"/> Hepatitis A | <input type="checkbox"/> CMV |
| <input type="checkbox"/> VIH | <input type="checkbox"/> Hepatitis B | <input type="checkbox"/> Mastitis |
| <input type="checkbox"/> Tuberculosis activa | <input type="checkbox"/> Hepatitis C | |

Seleccione verdadero o falso con respecto a las siguientes declaraciones. Si no está seguro, o si desconoce la respuesta, seleccione "no sabe".

13- El Ministerio de Salud recomienda iniciar la lactancia materna en el término de 30 minutos/1 hora después del parto.

- Verdadero Falso No sabe

14- El calostro contiene niveles elevados de zinc y vitaminas A, D y B12.

- Verdadero Falso No sabe

15- Los recién nacidos pierden entre el 7 % y el 10 % de su peso durante la primera semana de vida, aunque se alimenten con leche materna.

- Verdadero Falso No sabe

16- Si un recién nacido aumenta menos de 500 gramos en un mes u orina menos de seis veces al día con un olor muy fuerte, indica que el recién nacido no consume suficiente leche materna.

- Verdadero Falso No sabe

17- En el caso de los mellizos, la leche materna no es suficiente y es necesario usar leche maternizada.

- Verdadero Falso No sabe

18- Es probable que se produzcan grietas en los pezones después del primer bebé.

- Verdadero Falso No sabe

19- Se debe aplicar crema desde el primer día para evitar las grietas o la irritación en los pezones.

- Verdadero Falso No sabe

20- Las madres con pezones planos o retraídos no pueden amamantar y necesitan masajes o accesorios para la lactancia.

- Verdadero Falso No sabe

21- En los casos de obstrucción mamaria, el pecho debe descansar un momento.

- Verdadero Falso No sabe

22- El uso de mamaderas o chupetes hace que el bebé rechace el pecho.

Verdadero Falso No sabe

23- La extracción de leche manual no es tan buena como la extracción con sacaleches.

Verdadero Falso No sabe

24- La leche congelada debe descongelarse a temperatura ambiente antes de dársela al bebé.

Verdadero Falso No sabe

25- ¿Brinda información sobre la lactancia materna en su práctica diaria?

Sí No

26- ¿Recibió capacitación sobre la lactancia y la leche materna?

Sí No (Si la respuesta es no, pase a la pregunta 29)

27- Si recibió capacitación, ¿cuándo fue?

- Durante la carrera o residencia
- En el lugar de trabajo
- De profesionales de la salud en el hospital donde nació mi bebé
- De los profesionales de la salud durante los controles prenatales
- En otro momento...

28- ¿Cuánto tiempo ha transcurrido desde que recibió capacitación?

- Menos de 2 años
- Entre 2 y 5 años
- Entre 5 y 8 años
- Más de 8 años

29- ¿Considera que necesita capacitación sobre lactancia y leche materna?

Sí No

-----COMPLETADO-----

-----GRACIAS-----

Knowledge level, attitude and own experience of health professionals about breastfeeding and breast milk in a city of Turkey: Cross-sectional study

Aylin Baydar Artantas, M.D.^a, Burcu Kayhan Tetik, M.D.^b, Melek Kılıc, Nurse^c, İrep Karatas Eray, M.D.^a, Nazan Cetin, Dietician^d, Sinem Güneş, Midwife^e, Dogan Akdogan, M.D.^d, Umut Domac, M.D.^d, Yusuf Ustu, Associate Professor^f and Mehmet Ugurlu, Associate Professor^f

ABSTRACT

Introduction: Worldwide consensus about breastfeeding is that the infant should exclusively be breastfed until six months of life. Despite this, the rate of exclusive breastfeeding for the first six months of age is low in so many countries including Turkey. The aim of this study was to evaluate the knowledge, the attitudes and the own experiences of health professionals about breastfeeding and breast milk, in a metropolitan city in Turkey.

Materials and methods: This study was performed between July 2012 and December 2013. Study subjects included health professionals working in the university hospitals, research and training hospitals, public and private hospitals; child, adolescent, women and reproductive health services centers, family health centers, and community health centers located in Ankara. A questionnaire was used to collect data. SPSS 11.5 package program was used for statistical analysis.

Results: A total of 715 people participated in this study. From those who had children themselves 3.4% (n= 16) had not breastfed their babies at all, and 7.6% (n= 36) had breastfed their baby until second year of age. It was found that 28.4% of the participants had poor, 43.1% had average and 28.5% had good knowledge level about breastfeeding and breast milk.

Conclusion: This study reflects the lack of knowledge about breastfeeding and breast milk among the health professionals in Turkey. Although a great majority of participants agree the recommendation of WHO about the duration of breastfeeding, the percentage of breastfeeding of health care professionals during recommended period was very low.

Keywords: Breast milk, breastfeeding, health care professionals, Turkey.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.514>

- a. Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Family Medicine.
- b. Inonu University Faculty of Medicine, Department of Family Medicine.
- c. Ministry of Health of Turkey.
- d. Directorate of Public Health of Ankara.
- e. Zekai Tahir Training and Research Hospital.
- f. Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Family Medicine.

E-mail address:

Aylin Baydar Artantas, M.D.:
draylinbaydar@yahoo.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 3-30-2016

Accepted: 8-19-2016

INTRODUCTION

World health organization (WHO) and the United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) recommend that the infants will exclusively be fed with breast milk until six months of life.¹ These

recommendations are also accepted and supported in Turkey.

Studies performed in developing countries have shown that the mortality risk among the infants who have not consumed breast milk, is 6 to 10 times higher than those who have consumed breast milk.^{2,3} Pneumonia and diarrhoea, which are two of the most frequent causes of under-five mortality rate, have higher rates and with more fatal prognosis in infants who have not taken breast milk.^{4,5} Regarding to the long term effects of breast milk, infants fed with breast milk have low risk of obesity and have higher scores of cognitive function.⁶

WHO and UNICEF recommend breastfeeding in the first hour after birth.⁷ Colostrum doesn't only protects the infant from infections, but also regulates the functions of gastrointestinal system of the baby.⁶ Additionally, it provides mother to get in contact with her baby as early as possible, which helps strengthen the bond between the mother and the baby.

Despite all the benefits of breastfeeding, the rate of exclusively breastfed infants between 0-6 months is around 36%.⁷ In 2012 World Health Assembly it has been declared as one of the six global targets to increase the rate of exclusive breastfeeding in the first six months up to at least 50% by year 2025. Actually, the rate of exclusive breastfeeding has been elevated from around 14% to 38% between the years 1985-1995, but it has later decreased in many regions of the world.^{8,9} Breastfeeding is common in Turkey, but exclusive breastfeeding

rate decreases from 68.9% to 23.6% in 4–6 months of age. Additionally, only 39% of infants are breastfed in the first hour after birth, and 27% of the infants aren't breastfed at all in the first 24 hours after birth.¹⁰ Incorrect knowledge and beliefs about breastfeeding, inadequate access to health services and professionals, and little support from health care providers could be the causes of such unfavourable results.

This study was performed to assess the knowledge level, attitudes and the own experiences of health care professionals about breast milk and breastfeeding in a metropolitan city in Turkey.

MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional study has been performed between 1st July 2012-31st December 2013 in the hospitals, primary health care (PHC) centers in Ankara, the capital city of Turkey.

It has been planned to include health professionals who more frequently accessed women before and after delivery. Specialists and residents of gynecology-obstetrics, pediatrics, family medicine departments; general practitioners (GP), nurses and midwives were included in this study. 29 hospitals were selected among a total of 90 hospitals in Ankara. The number of delivery in each hospital was taken into consideration and "more than 500 deliveries in average monthly" was determined as selection criteria. The number of health professionals (gynecologists-obstetricians, pediatricians, family physicians, GPs, nurses and midwives) who work at those 29 hospitals and at the PHC centers in Ankara was obtained from the personel unit of Ministry of Health. According to data of Ministry of Health of Turkey, the scale of the study was determined as 4985 people. It was aimed to reach 10% of the universe but, by taking into consideration the missing data, approximately 750 people were selected to participate in the study. Inclusion criteria of the study were: to be a health care professional, to be actively working in those health care institutions and to fill in the questionnaire completely.

A questionnaire which consisted of 29 questions, was used for collecting data; 8 questions about sociodemographic features; 16 questions were concerning the level of knowledge about breast milk and breastfeeding, 1 question was about information given during daily practice and 4 questions were about training background on breastfeeding (Annex). The

participants were categorized into three groups of having "poor", "average" and "good" level of knowledge. These groups were categorized according to the number of correct answers. The questionnaire were reviewed and finalized after a prestudy of 92 people. All of the questionnaires were filled in by the participants under direct observation at their workplaces.

Approval of Ethics Committee for Non-Drug Clinical Trials of Ataturk Training and Research Hospital was obtained.

Statistical analysis

Descriptive discrete numerical variables were shown as mean ± standard deviation or median (minimum-maximum). Categorical variables were shown as number of the participants and percentages. Categorical variables were evaluated by Pearson's Chi-Squared and Fisher's exact test. Results with a p <0.05 value were considered as statistically significant. Data were analysed using SPSS 11.5 Package Software for M.S. Windows.

TABLE 1. Characteristics of the health care professionals participating in the study (n= 715)

	n	%
Sex		
Female	587	82.1
Male	128	17.9
Profession		
Gynecology and obstetrics specialist	7	1.0
Gynecology and obstetrics resident	18	2.5
Pediatrics specialists	2	0.3
Pediatrics resident	9	1.3
Family medicine specialist	11	1.5
Family medicine resident	53	7.4
General practitioner	74	10.3
Midwife-Nurse	447	62.5
Other	94	13.2
Institution		
University hospital	12	1.7
Training and Research hospital	204	28.5
Public hospital	149	20.8
Family health center	179	25.0
Community health center	121	16.9
Child, adolescent, women and reproductive health services center	16	2.3
Military hospital	34	4.8
Professional experience		
1-5 years	173	24.2
6-10 years	111	15.5
11-15 years	109	15.2
16-20 years	164	22.9
21-25 years	95	13.3
>25 years	55	7.7

RESULTS

A total of 715 health professionals participated in the study. Age of the participants ranged between 17-62 years, the mean age was 35.6 ± 7.8 years. Other characteristics of the participants are presented in *Table 1*.

Of those who participated, 70.1% (n= 501) had at least one child. The median duration for breastfeeding was one year. Besides, 3.2% (n= 16) of the participants who had children, had never breastfed their infant.

Most participants (94.9%) recommended exclusive breastfeeding for the first 6 months of age. For the period after the initiation of complementary food, 84.8% were suggesting the continuation of breastfeeding until 2nd year of age and 10.1% suggested breastfeeding until one year of age. Almost all participants (97.5%) suggested that the infant should be breastfed in the first 30 minutes after birth.

Of those who participated, 3.6% had an exact knowledge about the disease whose risks are decreased by breast milk in the neonatal period. Allergy and obesity were the two conditions about which participants had exact knowledge

(79% and 75% respectively); 96.6% of the participants declared that breastfeeding had a preventive effect on breast cancer.

More than half of the participants inaccurately thought that some conditions related to breast and nipples were inconvenience for breastfeeding; 59.9% of the participants declared that breast milk wouldn't be enough for twin babies and formula shall be used.

Generally, 28.4% of the participants had "poor", 43.1% "average" and 28.5% "good" knowledge level about breast milk and breastfeeding (*Table 2*).

Of the professionals included in the study, 60.7% declared that they were actively providing guidance to mothers about the breast milk and breastfeeding on daily practice. It was found that 76.3% of nurses and midwives, 73% of GPs, 72% of gynecology-obstetricians, 63.6% of pediatricians, and 51.6% of family physicians had gotten a training about breastfeeding in any period of their professional life. General training background of participants are presented in *Table 3*.

TABLE 2. The knowledge level of health care professionals about breast milk and breastfeeding

Profession	Poor n (%)	Average n (%)	Good n (%)
General practitioner (n= 74)	14 (18.9)	24 (32.5)	36 (48.6)
Gynecologist and obstetrician (n= 25)	8 (32.0)	11 (44.0)	6 (24.0)
Pediatrician (n= 11)	3 (27.3)	6 (54.5)	2 (18.2)
Family physician (n= 64)	19 (29.7)	29 (45.3)	16 (25.0)
Midwife-Nurse (n= 447)	117 (26.2)	197 (44.1)	133 (29.7)

TABLE 3. Participants' training background about breastfeeding and breast milk

	n	%
Have you ever attended a training program about breastfeeding and breast milk ?		
Yes	502	70.2
No	213	29.8
When/Where did you attend the training program?		
During my studentship and specialization	161	32.1
In service training	348	69.3
In the hospital where I gave birth	38	7.6
During my pregnancy follow up	26	5.2
Other	39	7.8
Do you need to have a training program about breastfeeding?		
Yes	293	41.0
No	404	56.5

DISCUSSION

Breast milk is the main source of food for infants as it contains important nutritional substances.¹¹ Unfortunately, breast milk isn't provided adequately to many infants in most countries. Despite the recommendations about breastfeeding, apart from countries such as Germany, Norway and Scandinavia, the rate of breastfeeding is low worldwide¹²⁻¹⁴ The mother's decision isn't only factor in early termination of breastfeeding, nipple soreness, breast engorgement, infant's restlessness, doubts about the insufficiency of breast milk and beliefs regarding early termination in the society are the other factors. Lack of knowledge of health care providers in approaching the problems related to breastfeeding is also one of the main issues.¹⁵ This study which was designed to find the knowledge level of health professionals about breast milk and breastfeeding, is the first of its kind in Turkey.

Researches have found that the most frequent problem regarding to exclusive breastfeeding is maternal employment. The other factors include maternal or infants' health problems, different beliefs about child's nutrition and sociocultural factors.¹⁶ In a study, in Uganda, it has been found that the babies aren't well fed with neither breast milk nor complementary foods. The main factor of the problem was cited as lack of knowledge. Also strenuous working conditions at home or outside were found to be the main problem related to exclusive breastfeeding in the first 6 months. It has also been cited that health care providers have missed so many opportunities to pass on the correct information related to infant and child nutrition to the mothers.¹⁷

In studies performed in different countries on health care providers, it has been found that WHO recommendations regarding the duration of breastfeeding is less practiced and supported. 21% of participants in a study, performed on nurses and midwives, have supported that infants shall receive breast milk in the first 6 months, 33% have supported breastfeeding until 24 months of age.¹⁸ In different studies, 35% of participants supported exclusive breastfeeding in the first 6 months of life, 27.5% and 36% supported continuation of breastfeeding until 2nd year of age.^{19,20} Ramakrishnan et al. has found that 32.7% of mothers receiving service from obstetricians and 44.8% of mothers receiving care from pediatricians had a perception that their care giver recommended exclusive breastfeeding for the first month of life only.²¹ In our study

it was found that most of the participants (94.9%) supported exclusive breastfeeding in the first 6 months of age and 84.8% supported continuation of breastfeeding until second year of age. Although most of the participants seemed to support the breastfeeding policies of WHO, it was found that only 7.6% had continued to breastfeed their babies until the second year of life. In a different study, it has been found that although physicians support breastfeeding, they couldn't remember the duration of time in which they had breastfed their own babies. And again, the main factor which prevented them from continuing breastfeeding was declared to be their jobs.²²

There are many studies performed on physicians to evaluate their level of knowledge about breast milk and breastfeeding. In a study, the rate of correct answers to the questions related to the issue was 67.8% for pediatricians, 64.3% for family physicians (FP), 72.7% for pediatric residents and 66.8% for family medicine residents.²³ In our study those who gave the most correct answers to the questions evaluating their knowledge about breast milk and breastfeeding, were the GPs and GPs were found to be the group that mostly provided breastfeeding guidance in daily practice. But unfortunately it is not possible to comment about the knowledge level of the other professionals especially pediatricians and obstetrician-gynecologists because of the limited participation. In different studies, the rate of breastfeeding guidance among physicians was found 20% and 39%.^{24,25} The result of a study in Australia has shown that during antenatal care, 32.6% of the patients have received guidance from gynecologist and obstetrician and 18.4% of patients has received guidance from FPs about breastfeeding.²⁶ A study in Turkey, has cited that of those women with child, 62.2% has received information from a health professional.²⁷ Of those who had participated in our study, 63.3% has declared that they were actively providing guidance during their daily practice. In another study performed in Turkey, the rate was found similar.²⁸ Although the rate of providing guidance seems to be high in Turkey, the effectiveness of the guidance services shall be discussed. Especially, initiation of the guidance in antenatal period and continuing it after the childbirth may be effective on both initiation and continuation of breastfeeding. It has been stated in Cochrane review that professional guidance elongates both the overall duration of breastfeeding and the duration of exclusive breastfeeding. Social

support shall be provided routinely in health care centers according to the necessities of the people living in the area. It has also been declared that face-to-face contacts are much more effective than phone-call contacts in providing the guidance.¹⁵

In Turkey, training programs about breastfeeding and breast milk are organized for health care professionals by the Ministry of Health. Because of the programs' limited number of human resources, it isn't received by adequate number of health professionals. In another study in Turkey, it has been found that 44% of health professionals have participated in such a training.²⁹ In our study, this rate was found higher. A cause of the high rate can be the location in which our study was performed. Ankara is the capital city of the country, so it is easier to get access to a training program. As such, the location of the study can be mentioned as a limitation.

To promote a correct and adequate breastfeeding practice, current and accurate knowledge shall be transferred to the community firstly. After which the knowledge can be implemented into the practice. This cascade of the knowledge transferring and practical implementation needs a good service of guidance and community training. Thus, it is crucially important that health service providers which have the most frequent contact with the women in pre and postnatal period, shall receive a proper training about the issue. In a study performed in Ireland, it has been found that the number of health service providers who have received training about breastfeeding and breast milk, are inadequate and also health professionals are not able to provide guidance and support due to the lack of time. Thus, alternative methods such as "peer support" shall be spread among women.³⁰

Physicians must try to use every opportunity to provide guidance and assistance to women and community. In this regard, PHC centres are excellent places where health care providers have good opportunity to provide the services. PHC centres are different from secondary and tertiary institutions in such that not only patients refer to them, but also healthy individuals apply to. In this study, it has been found that GPs, who are care providers in PHC centres, take more responsibility towards the issue, in comparison to other physicians. Nevertheless, some studies have shown different results. In Canada, half of the physicians thought that evaluation of breastfeeding isn't a responsibility of the physicians who work in the PHC centres.²³

Most of the studies about this issue have been performed to evaluate the attitude and approach of certain groups of professionals like gynecologists-obstetricians, pediatricians, FPs, nurses and midwives. This can be a result of a worldwide acceptance that professionals in these groups are the ones who are most frequently in contact with women in pre and postnatal period.

Early initiation of breastfeeding, exclusive breastfeeding in the first 6 months of age, and continuation of breastfeeding together with complementary food until the second year of age are the goals regarding breastfeeding in most countries including Turkey. Training the community and increasing guidance services given by the health professionals, are obviously the main tools of reaching the goals.

In addition, barriers for breastfeeding should be investigated in every aspect. In Turkey the maternity leave involves only the period of 16 weeks (8 weeks before delivery, 8 weeks after delivery). There is an option to transfer 5 weeks after delivery.³¹ It means a mother is able to extend her maternity leave to only 3 months. So it's hard for a mother to breastfeed her baby exclusively during first 6 months.

Rights of employees in a country, including the leaves of those working in public or private institutions, are regulated by and in cooperation of many institutions such as ministries, social security or assistant institutes, and syndicates. As such these rights are directly related to the economic situation and level of development of the country. Nevertheless, this issue shall be taken into consideration with a common sense that breast milk is the main source of nutrition for a newborn and it can be provided only if mother is with her baby.

Although there are many limitations such as self reporting of attitudes about breastfeeding guidance, limited participation of pediatricians and obstetrician-gynecologists, this study gives a point of view about the status of health professionals about breastfeeding. In order to make contribution in reshaping the policies and plans regarding this issue, more comprehensive studies should be carried out and the barriers and facilitators about breastfeeding and breastfeeding guidance should be explicitly determined.

CONCLUSION

This study reflects the lack of knowledge about breastfeeding and breast milk among health professionals in a city of Turkey. The percentage

of breastfeeding of health care professionals during the recommended period was very low. ■

REFERENCES

- World Health Organization. Infant and young child feeding. Model Chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. France; WHO, 2009. [Access: august 23, 2016] Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44117/1/9789241597494_eng.pdf?ua=1
- Effect of breastfeeding on infant and childhood mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. *Lancet* 2000;355(9202):451-5.
- Bahl R, Frost C, Kirkwood BR, Edmond K. et al. Infant feeding patterns and risks of death and hospitalization in the first half of infancy: multicentre cohort study. *Bull World Health Organ* 2005;83(6):418-26.
- De Zoysa I, Rea M, Martinez J. Why promote breastfeeding in diarrhoeal disease control programmes? *Health Policy Plan* 1991;6(4):371-9.
- Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory diseases in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(3):237-43.
- World Health Organization. Media Centre. Infant and young child feeding. [Access: august, 23, 2016] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs342/en/>
- Samur G. Anne sütü. Ankara: Klasmat Press; 2008:9.
- World Health Organization. Nutrition. WHA65/6. Comprehensive implementation plan on maternal, infant and young child nutrition. [Access: june 28, 2014] Available from: http://www.who.int/nutrition/topics/wha_65_6/en/
- UNICEF. Progress for Children. A World Fit for Children Statistical Review. New York, USA: UNICEF, 2007. [Access: august 23, 2016] Available from: http://www.unicef.org/publications/files/Progress_for_Children_No_6_revised.pdf
- Children's and women's nutritional status. In: Turkey Demographic and Health Survey 2008. Ankara, Turkey: Hacettepe University Institute of Population Studies, 2009:177-86. [Access: august 23, 2016] Available from: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/eng/tdhs08/TDHS-2008_Main_Report.pdf
- Cope MB, Allison DB. Critical review of the World Health Organization's (WHO) 2007 report on 'evidence of the long term effects of breastfeeding: systematic reviews and metaanalysis' with respect to obesity. *Obes Rev* 2008;9(6):594-605.
- Cattaneo A, Yngve A, Koletzko G, Guzman LR. Protection, promotion and support of breastfeeding in Europe: current situation. *Public Health Nutr* 2005;8(1):31-46.
- Cattaneo A. Protection, promotion and support of breastfeeding in Europe: a blueprint for action. Luxembourg: European Commission, Directorate Public Health and Risk Assessment, 2004. [Access: august 23, 2016] Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/promotion/fp_promotion_2002_frep_18_en.pdf
- Nicoll A, Thayaparan B, Newell ML, Rundall P. Breast feeding policy, promotion and practice in Europe. Result of a survey with non-governmental organizations. *J Nutr Environ Med* 2002;12(3):255-64.
- Renfrew MJ, McCormick FM, Wade A, Quinn B. et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(5):CD001141.
- Balogun OO, Dagvadorj A, Anigo KM, Ota E, et al. Factors influencing breastfeeding exclusivity during the first 6 months of life in developing countries: a quantitative and qualitative systematic review. *Matern Child Nutr* 2015;11(4):433-51.
- Nankumbi J, Muliira JK. Barriers to Infant and Child-feeding Practices: A Qualitative Study of Primary Care givers in Rural Uganda. *J Health Popul Nutr* 2015;33(1):106-16.
- Dachew BA, Biftu BB. Breastfeeding practice and associated factors among female nurses and midwives at North Gondar Zone, Northwest Ethiopia: a cross-sectional institution based study. *Int Breastfeed J* 2014;9:11.
- Levinienė G, Petrauskienė A, Tamilevičienė E, Kudzytė J, et al. The evaluation of knowledge and activities of primary health care professionals on promoting breastfeeding. *Medicina (Kaunas)* 2009;45(3):238-47.
- Okolo SN, Ogbonna C. Knowledge, attitude and practice of health workers in keffi local government hospitals regarding Baby-friendly hospital initiative (BFHI) practices. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(2):438-41.
- Ramakrishnan R, Oberg CN, Kirby RS. The Association between Maternal Perception of Obstetric and Pediatric Care Providers' Attitudes and Exclusive Breastfeeding Outcomes. *J Hum Lact* 2014;30(1):80-7.
- Anchondo I, Berkeley L, Mulla ZD, Byrd T, et al. Pediatricians', Obstetricians', Gynecologists', and Family Medicine Physicians' Experiences with and Attitudes about Breast-Feeding. *South Med J* 2012;105(5):243-8.
- Pound CM, Williams K, Grenon R, Aglipay M, et al. Breastfeeding Knowledge, Confidence, Beliefs, and Attitudes of Canadian Physicians. *J Hum Lact* 2014;11;30(3):298-309.
- Nakar S, Peretz O, Hoffman R, Grossman Z, et al. Attitudes and knowledge on breastfeeding among pediatricians, family physicians, and gynecologists in Israel. *Acta Paediatr* 2007;96(6):848-51.
- DiGirolamo AM, Grummer-Strawn LM, Fein SB. Do Perceived Attitudes of Physicians and Hospital Staff Affect Breastfeeding Decisions? *Birth* 2003;30(2):94-100.
- Walsh AD, Pincombe J, Henderson A. An Examination of Maternity Staff Attitudes Towards Implementing Baby Friendly Health Initiative (BFHI) Accreditation in Australia. *Matern Child Health J* 2011;15(5):597-609.
- Ünsal H, Atlıhan F, Özkan H, Targan Ş et al. Toplumda anne sütü verme eğilimi ve buna etki eden faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:226-33.
- Kaya D, ve Pirinççi E. 0-24 Aylık Çocuğu Olan Annelerin Anne Sütü ve Emzirme İle İlgili Bilgi ve Uygulamaları. *TAF Prev Med Bull* 2009;8(6):479-84.
- Gonener HD, Balat A, Aydın N. Çocuk Sağlığı İle İlgili Alanlarda Çalışmayan Hekim ve Hemşirelerin Anne Sütüne Yönelik Bilgi Durumları. *İÜFN Hem Derg* 2010; 18 (3): 128-35.
- Whelan B, Kearney JM. Breast-feeding support in Ireland: a qualitative study of health-care professionals' and women's views. *Public Health Nutr* 2015;18(12):2274-82.
- Labour act of Turkey. Law 4857, article 74 (june 10, 2003). [Access: august 23, 2016] Available from: <https://www.ilo.org/dyn/natlex/docs/ELECTRONIC/64083/77276/F75317864/TUR64083%20English.pdf>

ANNEX

QUESTIONNAIRE

This survey was prepared to measure the levels of knowledge among health professionals about breast milk and breastfeeding. There may be questions you do not know the answer to, please do not worry. This survey is not designed to measure your knowledge, it is prepared to assess the need for training in this area and we aim to determine the topics of the training. Your information will be kept private and we are grateful for your participation.

Dr. Aylin BAYDAR ARTANTAŞ (0 312 291 25 25/3642)

I have been informed about the purpose of this survey, the interviewer has answered all of my questions about the survey, I am free to leave the study whenever I please to with or without any reason and the researcher may exclude me from the study against my own will, I am aware that I can learn about the results of the study by contacting the phone number given above.

I accept do not accept to participate in the study.

1- Age:

2- Gender: Female Male

3- Your profession:

- Gynecology and Obstetrics Specialist - Gynecology and Obstetrics Resident
- Pediatrics Specialist - Pediatrics Resident
- Family Medicine Specialist - Family Medicine Resident
- General Practitioner - Nurse-Midwife - Other

4- Your place of work:

University Hospital Private Hospital AÇSAP*
 Training and Research Hospital Family Medicine Center Other.....
 Public Hospital Public Health Center

*Mother and Child's Health and Family Planning Center

5 - How many years have you been working in your job?

6 - Do you have children? Yes No (If your answer is no, continue to question 9)

7- Select the appropriate box (fill in the answers for your last 4 children).

	Birth method	Breast milk status	
1. child	<input type="checkbox"/> normal delivery <input type="checkbox"/> cesarean section	<input type="checkbox"/> never breastfeeding <input type="checkbox"/> less than 6 <input type="checkbox"/> between 6 months and 1 year	<input type="checkbox"/> between 1 and 2 years <input type="checkbox"/> more than 2 years
2. child	<input type="checkbox"/> normal delivery <input type="checkbox"/> cesarean section	<input type="checkbox"/> never breastfeeding <input type="checkbox"/> less than 6 <input type="checkbox"/> between 6 months and 1 year	<input type="checkbox"/> between 1 and 2 years <input type="checkbox"/> more than 2 years
3. child	<input type="checkbox"/> normal delivery <input type="checkbox"/> cesarean section	<input type="checkbox"/> never breastfeeding <input type="checkbox"/> less than 6 <input type="checkbox"/> between 6 months and 1 year	<input type="checkbox"/> between 1 and 2 years <input type="checkbox"/> more than 2 years
4. child	<input type="checkbox"/> normal delivery <input type="checkbox"/> cesarean section	<input type="checkbox"/> never breastfeeding <input type="checkbox"/> less than 6 <input type="checkbox"/> between 6 months and 1 year	<input type="checkbox"/> between 1 and 2 years <input type="checkbox"/> more than 2 years

8- Did you ever use baby bottles or pacifiers for any of your children?

Yes No

Questions 9-12: Select the statement you believe is true (You may select more than one statement)

9- Which of the following is/are recommended for healthy generations?

- Breast milk alone for the first 6 months, continue breastfeeding till 1 year of age together with supplementary food.
- Breast milk alone for the first 6 months, continue breastfeeding till 2 years of age together with supplementary food.
- Breast milk alone for the first 4 months, continue breastfeeding till 2 years of age together with supplementary food and formula.
- Breast milk alone for the first 4 months, continue breastfeeding till 2 years of age together with supplementary food.

10- Breastfeeding decreases the risk for which of the following diseases?

<input type="checkbox"/> Otitis	<input type="checkbox"/> Invagination	<input type="checkbox"/> Type 2 DM
<input type="checkbox"/> Allergies	<input type="checkbox"/> Pyloric stenosis	<input type="checkbox"/> Asthma
<input type="checkbox"/> Appendicitis	<input type="checkbox"/> Obesity	

11- Which diseases does breastfeeding protect from?

- | | |
|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Breast cancer | <input type="checkbox"/> Osteoporosis |
| <input type="checkbox"/> Ovarian cancer | <input type="checkbox"/> Anemia |

12- In which cases is breast milk contraindicated?

- | | | |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> HTLV-1 | <input type="checkbox"/> Hepatitis A | <input type="checkbox"/> CMV |
| <input type="checkbox"/> HIV | <input type="checkbox"/> Hepatitis B | <input type="checkbox"/> Mastitis |
| <input type="checkbox"/> Active tuberculosis | <input type="checkbox"/> Hepatitis C | |

Select true or false for the following statements. If you are unsure, or if you do not know the answer select "no idea".

13- The Ministry of Health recommends to start breastfeeding within half one hour after birth.

- True False No idea

14- Zinc, and vitamins A, D, B12 are found at high rates in colostrum.

- True False No idea

15- Newborns lose 7-10% of their weight during the first week of life even if they are given breast milk.

- True False No idea

16- A newborn gaining less than 500 grams in one month, or urinating less than 6 times a day with a very sharp odor are reliable signs that the newborn is not receiving sufficient breast milk.

- True False No idea

17- In twins, the breast milk will not be enough and formula will be needed.

- True False No idea

18- Nipple fissures are expected after the first baby.

- True False No idea

19- Cream should be used from the first day of birth to prevent fissures/irritation in nipples.

- True False No idea

20- Mothers with flat or inverted nipples cannot breastfeed, they require massaging or nursing accessories.

- True False No idea

21- In cases of obstruction in the breast, the breast should be rested for a while.

- True False No idea

22- The use of baby bottles or pacifiers causes the baby to reject the breast.

- True False No idea

23- Milking by hand is not as successful as milking using a pump.

- True False No idea

24- Frozen milk should be melted in room temperature before being given to the baby.

- True False No idea

25- Do you provide information about breastfeeding during your daily practices?

- Yes No

26- Did you receive any training about breast milk and breastfeeding?

- Yes No (If your answer is no, continue to question 29)

27- If you received training, when was it?

- When I was a student or during residency
 On-the-job training where I work
 From health professionals in the hospital I had birth
 From health professionals during my pregnancy visits
 Other...

28- How long has passed since you had training?

- Less than 2 years
 2 to 5 years
 5 to 8 years
 More than 8 years

29- Do you think you need training about breast milk and breastfeeding?

- Yes No

-----FINISHED-----
-----THANK YOU-----

Habilidades comunicativas de los residentes con las familias de bebés con síndrome de Down

Communication skills of residents to families with Down syndrome babies

Prof. Asoc. Dra. Derya G. Dogan^a, Dra. Yesim Kutluturk^b, Dra. Meltem Kivilcim^b y Sinem K. Canaloglu, MSc^a

RESUMEN

Antecedentes. En general, los pediatras son los primeros profesionales de la atención médica encargados de dar el diagnóstico inicial de síndrome de Down (SD) a las familias. Sin embargo, cuando un bebé nace con SD, la mayoría de los padres no se sienten satisfechos con el contenido de la información brindada ni con la forma en que la recibieron. Los residentes de pediatría deberían participar en intervenciones educativas para ayudar a los padres a superar estos problemas y brindarles información precisa. El objetivo de este estudio es evaluar los niveles de comodidad de los residentes de pediatría y la necesidad de capacitación para comunicarse con los padres de niños que nacen con SD.

Métodos. El Inventario de la situación diagnóstica (ISD) es una escala de calificación de diez preguntas que evalúa el nivel de incomodidad. Se envió una encuesta a todos los residentes de pediatría del país a través de la telefonía celular, sitios web y todos los medios sociales disponibles. También se registraron los factores sociodemográficos, incluida la información sobre los requisitos de capacitación.

Resultados. Entre los 326 participantes, el nivel de incomodidad medio total fue del 30,22 sobre 50, el puntaje más alto del ISD. El nivel de incomodidad fue significativamente más alto entre las mujeres ($p=0,033$). Se observó que ser mujer ($p=0,014$), estar en uno de los primeros años de residencia ($p=0,028$), haber examinado a una menor cantidad de pacientes con SD ($p=0,025$) y sentir un nivel mayor de incomodidad ($p=0,001$) son factores relacionados con una mayor necesidad de capacitación. El 84% de los residentes indicaron que necesitan capacitación adicional.

Conclusiones. Este estudio mostró que los residentes de pediatría tuvieron un nivel de incomodidad alto cuando comunicaban el diagnóstico de SD a los padres del recién nacido. Las residentes tuvieron un nivel de incomodidad significativamente mayor que los residentes.

Palabras clave: residente de pediatría, síndrome de Down, diagnóstico, habilidades comunicativas, capacitación.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es el trastorno genético más frecuente: 1 de cada 800 nacidos vivos tienen SD,¹ y más del 85% de las madres toman conocimiento del diagnóstico después del nacimiento.² En general, los pediatras son los primeros profesionales de la atención médica encargados de dar el diagnóstico de SD a las familias en los países donde el asesoramiento genético no está extendido, y están en posición de ayudar a los padres a sobreponerse al primer impacto provocado por el diagnóstico de SD en sus bebés. Según los informes, incluso veinte años después, las familias suelen recordar las primeras palabras dichas por los médicos durante la conversación sobre el diagnóstico inicial.³ Desafortunadamente, las familias no se sintieron satisfechas con la información que recibieron sobre tener un bebé con SD, ni con el contenido y la forma en que se les brindó.^{4,5}

La diversidad entre las culturas, los antecedentes educativos y los diferentes dialectos son sumamente importantes a la hora de comunicar información genética.⁶ Se desconoce cómo se sienten los residentes de pediatría a la hora de dar la noticia del diagnóstico de SD o cómo se comportan frente a las familias.

Hasta donde se sabe, para evaluar las habilidades comunicativas, se ha desarrollado solamente un instrumento: el Inventario de la situación diagnóstica (ISD), que

a. İnönü Üniversitesi,
Facultad de Medicina,
Departamento de
Pediatría del Desarrollo
y el Comportamiento,
Malatya, Turquía
b. İnönü Üniversitesi,
Facultad de Medicina,
Departamento de
Pediatría, Malatya,
Turquía.

Correspondencia:
Dra. Derya G. Dogan:
deryagumus@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 26-4-2016
Aceptado: 22-7-2016

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.521>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.521>

examina la actitud de los residentes al dar el diagnóstico de SD en un recién nacido a la familia. El ISD fue desarrollado por Ferguson y col. (EE. UU.) y ha sido utilizado para mejorar, entre los residentes de obstetricia y pediatría, el nivel de entendimiento respecto de los problemas, los niveles de comodidad y las necesidades de los pacientes en relación con la prueba de detección y el diagnóstico de SD.⁷

La meta final de este estudio fue generar una mejor percepción sobre cómo brindar información de manera sensible y adecuada a las familias de los bebés con diagnóstico de SD entre los residentes de pediatría de los países del Este.

El objetivo de este estudio era evaluar los niveles de comodidad y los requisitos de capacitación de los residentes de pediatría para comunicarse con los padres de los bebés con SD.

MÉTODOS

Esta fue una encuesta transversal autoadministrada y enviada por correo. Se diseñó el ISD en el sitio web *surveymonkey.com* y se distribuyó entre los residentes de pediatría junto con una carta de presentación a través de la telefonía celular, sitios web y medios sociales en dos instancias entre enero y febrero de 2015. También se envió un recordatorio a los residentes que no hubieran respondido al cuestionario en el término de dos semanas. En la carta de presentación se explicaba el objetivo del estudio y se destacaba el hecho de que la participación era absolutamente voluntaria. El criterio de inclusión era ser residente de pediatría en Turquía al momento de la encuesta. Se excluyó a los residentes graduados antes del 2000 y después del 2014. El tamaño de la muestra se calculó mediante un análisis de potencia, y se estableció que debía ser de, al menos, 128 participantes.

A partir de nueve preguntas hechas antes de comenzar a aplicar el ISD, se obtuvo la siguiente información: datos demográficos, sexo, año de residencia, estado civil y cantidad de niños con SD evaluados durante la residencia. Además se hizo una pregunta para establecer si el residente deseaba o no recibir capacitación en este campo.

El nivel de comodidad de los residentes de pediatría al dar un diagnóstico de síndrome de Down se evaluó con el "Inventario de la situación diagnóstica", con el permiso del autor original. En este caso, se utilizó el inventario actualizado por Lunney y col. en 2012.⁸

El ISD refleja diversos grados de ambigüedad en muchos desafíos relacionados con el

diagnóstico de SD. Cinco de los componentes del ISD miden el nivel de incomodidad al recibir preguntas ambiguas desde el punto de vista médico para las cuales no existen respuestas médicas claras, y los otros cinco miden el nivel de incomodidad ante preguntas inequívocas que pueden responderse con información más bien fáctica. El inventario está preparado para residentes de obstetricia y pediatría; por ello, la décima pregunta ("Una paciente a la que le dijeron que la prueba de detección indica que tiene un riesgo mayor de tener un niño con síndrome de Down decide no realizarse la prueba diagnóstica definitiva"), que se refiere al diagnóstico prenatal, se cambió, con el permiso del autor, por una pregunta sobre el cuidado personal ("Un padre pregunta si su hijo podrá asearse por su cuenta, al igual que otros niños sanos"). Las respuestas de cada elemento se puntuaron usando la escala de Likert, donde "1" significaba "Para nada incómodo" y "5", "Sumamente incómodo". El

TABLA 1: Características sociodemográficas de los residentes de pediatría (n: 326)

Variables	Subgrupos	n	%
Cantidad de participantes	Universidades	239	73,3
	Hospitales de formación e investigación	87	26,7
Necesidad de capacitación	Sí	274	84
	No	52	16
Sexo	Femenino	200	61,3
	Masculino	126	38,7
Edad	≤ 23 años	1	0,3
	De 24 a 26 años	45	13,8
	De 27 a 29 años	154	47,2
	De 30 a 32 años	97	29,8
	≥ 33 años	29	8,9
Estado civil	Casado	182	55,8
	Soltero	144	44,2
Cantidad de hijos	0	228	69,9
	1	76	23,3
	≥2	22	6,8
Año de residencia	1 ^{er} año	63	19,3
	2 ^{do} año	70	21,5
	3 ^{er} año	75	23
	4 ^{to} año	87	26,7
	5 ^o año	31	9,5
Tiempo de posgrado	≤ 6 años	231	70,8
	> 6 años	95	29,2
Cantidad de pacientes con SD	De 0 a 9	63	19,3
	De 10 a 19	70	21,5
	De 20 a 29	69	21,2
	De 30 a 39	28	8,6
	≥40	96	29,4

puntaje de incomodidad total máximo posible era de 50, con un intervalo potencial de 10 a 50. Los puntajes por encima de los puntajes medios se consideraron como un mayor nivel de incomodidad.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la İnönü Üniversitesi.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 17.0. Los resultados se expresaron como datos estadísticos descriptivos. Los datos se analizaron con la prueba de χ^2 de Pearson para los datos no correlacionados y la prueba t para los datos correlacionados. Como método de análisis, se usaron la media y la desviación estándar. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS

Se enviaron correos electrónicos a 1000 residentes; de ellos, respondieron 341. En el 2015, había 2441 residentes de pediatría (1368 en hospitales universitarios y 1073 en hospitales de formación e investigación). La tasa de respuesta fue del 34,1%. Se excluyó a 15 participantes debido a datos imprecisos o faltantes, por lo que el estudio incluyó a 326 residentes que respondieron la encuesta. Eran

239 (73,3%) residentes de pediatría de hospitales universitarios y 87 (26,7%) de hospitales de formación e investigación. Del total de residentes, el 61,3% eran mujeres, y el 19,3% estaban en los primeros años de la residencia. En la *Tabla 1*, se presentan las características sociodemográficas de los participantes.

El nivel de incomodidad medio total fue del $30,22 \pm 7,21$ según el ISD, sobre 50, que era el puntaje máximo. El puntaje medio de las preguntas ambiguas fue del $17,77 \pm 3,73$ y de las preguntas inequívocas, del $12,45 \pm 4,19$.

El promedio del puntaje medio de cada componente fue 2,60. La pregunta sobre el consejo relacionado con el mayor riesgo de problemas cardíacos fue la que obtuvo el puntaje medio más bajo ($2,06 \pm 0,96$), mientras que la pregunta sobre la madre que escucha a un colega decir: "Los niños con síndrome de Down nunca logran nada" fue la que tuvo el puntaje medio más alto ($4,16 \pm 0,99$). En la *Tabla 2*, se muestran los puntajes medios de todos los componentes.

El nivel medio de incomodidad ($p = 0,033$) y el nivel total de ambigüedad ($p = 0,008$) fueron significativamente más altos entre las residentes mujeres que entre los varones, según el método

Tabla 2: Componentes del Inventario de la situación diagnóstica y puntajes del nivel de incomodidad

Inventario de la situación diagnóstica Preguntas	Nivel medio de incomodidad previo	DE
1) Los padres se desmoronan al escuchar el diagnóstico (en el consultorio del médico) y se preguntan: "¿Por qué a nosotros?".	3,21	0,98
2) La madre pregunta si criar a un niño con síndrome de Down será muy diferente de criar a otros niños.	2,91	0,99
3) El padre parece consternado y dice que la familia no cuenta con los recursos para encargarse de un niño con síndrome de Down.	3,80	0,99
4) Después de recibir el diagnóstico de síndrome de Down del bebé recién nacido, ambos padres parecen estar muy deprimidos y no hablan ni hacen preguntas.	3,69	0,94
5) La madre llega al consultorio llorando porque escuchó a un colega suyo decir: "Los niños con síndrome de Down nunca logran nada".	4,16	0,99
Total de las preguntas ambiguas (1-5)	17,77	3,73
6) Uno de los padres pregunta si el niño podrá asistir a una escuela normal y aprender junto a los otros niños.	2,79	1,06
7) Los padres preguntan si existe un riesgo mayor de tener un segundo hijo con síndrome de Down en caso de concebir nuevamente.	2,17	1,06
8) Los padres están preocupados por el mayor riesgo de problemas cardíacos y quieren un consejo sobre qué hacer.	2,06	0,96
9) La madre se rehúsa a creer que su bebé tiene síndrome de Down porque tiene solo 25 años y "las madres jóvenes no tienen hijos con síndrome de Down".	3,01	1,25
10) Uno de los padres pregunta si el niño podrá asearse por su cuenta, al igual que otros niños sanos.	2,43	1,09
Total de las preguntas inequívocas (6-10)	12,45	4,19

estadístico de la prueba de χ^2 de Pearson. Entre las doctoras, 176 (53,99%) indicaron que requerían más capacitación, en comparación con los doctores (98 [30%]) ($p=0,014$).

La prueba t independiente indicó que ser mujer ($p=0,014$), estar en uno de los primeros años de residencia ($p=0,028$), haber examinado a una menor cantidad de pacientes con SD ($p=0,025$) y sentir un nivel mayor de incomodidad ($p=0,001$) son factores relacionados con un mayor requisito de capacitación. El año de residencia medio era $2,79 \pm 1,28$ en el grupo que requería capacitación y $3,21 \pm 1,17$ en el grupo que no requería capacitación ($p=0,03$). Con el mismo método estadístico, se estableció que la cantidad media de pacientes con SD examinados era del $29,9 \pm 1,50$ en el grupo que requería capacitación y $35 \pm 1,43$ en el grupo que no requería capacitación ($p=0,03$).

La mayoría de los participantes de los hospitales universitarios (84,1%) y de los hospitales de formación e investigación (83,9%) indicaron requerir capacitación adicional sobre cómo informar a las familias que tienen bebés con síndrome de Down.

DISCUSIÓN

Con este estudio se demostró que los residentes de pediatría de un país oriental no se sienten cómodos al dar la información sobre el diagnóstico de SD a las familias de los recién nacidos. Ser una residente de sexo femenino, estar en los primeros tres años de la residencia y haber examinado a menos de 30 pacientes con SD estuvieron asociados con un mayor nivel de incomodidad y más requisitos de capacitación.

El ISD se desarrolló en Kentucky University para mejorar las incompetencias de los residentes de obstetricia y ginecología y de pediatría durante el asesoramiento a los padres de los bebés con SD. Se evaluaron los conocimientos y niveles de comodidad de los residentes con una prueba realizada antes y después de una intervención educativa con CD-ROM.⁷ Después de seis años, Lunney y col., modificaron el ISD, que ha sido aceptado como investigación con un tutorial en línea. En ese estudio, Lunney observó que el nivel medio de incomodidad de los residentes era del 23,05 sobre un nivel de incomodidad máximo de 35.⁸ El nivel medio de incomodidad de los residentes turcos fue del 30,22 sobre un nivel máximo de 50. El mayor nivel de insatisfacción de los residentes turcos se debe probablemente a que no reciben

capacitación clínica estructurada sobre cómo dar malas noticias a las familias.

En el estudio de Lunney, el 97% de los residentes declararon que la capacitación era necesaria; por el contrario, el 84% de los residentes turcos indicaron que deseaban recibir capacitación. Dado que en el estudio de Lunney los conocimientos y niveles de incomodidad de los residentes se evaluaron con una prueba realizada antes y después de un programa educativo, es posible que los residentes hayan tenido una mayor predisposición a recibir capacitación.⁸

En este estudio, el nivel de incomodidad de las residentes mujeres era mayor que el de los hombres, y se observó que estaban más dispuestas a recibir capacitación. La diferencia entre sexos no se menciona en el estudio de Lunney.⁸ Diversos estudios demostraron que las habilidades comunicativas difieren entre doctoras y doctores. Se sabe que las doctoras tienen un mejor manejo de los pacientes debido a su buena comunicación.⁹ En un metanálisis, Roter y col. descubrieron que las doctoras se involucran en la conversación más positivamente (por ejemplo, brindando apoyo), hacen preguntas más bien de tipo psicosocial, hablan más sobre las emociones y demuestran un comportamiento que apunta más a establecer una asociación.¹⁰

Al mantener una comunicación adecuada y prestar servicios sanitarios y comunitarios, es posible que los pediatras tengan un mayor apego con los pacientes y sus familias. Estas desean obtener información actualizada, precisa y ecuaníme.^{5,11,12} Si las familias reciben información de profesionales médicos confiables, tal vez se sientan más optimistas sobre el hecho de tener un bebé con SD. Los sentimientos optimistas fomentan una relación sana entre padres e hijos y optimizan las emociones, el crecimiento y el desarrollo.¹³

Las pruebas posteriores de las investigaciones de Lunney y Ferguson demostraron que el nivel de comodidad de los residentes había aumentado gracias al tutorial en CD-ROM o en línea.⁷ La diferencia entre nuestra encuesta y la original fue que no nos fue posible evaluar el nivel de conocimientos sobre SD de los residentes debido a una imposibilidad técnica. Por ejemplo, todas nuestras encuestas son autoadministradas y están sujetas al sesgo de quienes las responden, al igual que los resultados. Además, es posible que los médicos con un interés específico en el SD estuvieran más dispuestos a responder

que aquellos con un interés menor. La tasa de respuesta fue del 34,0%. Esta podría considerarse una cantidad suficiente de participantes para una investigación en línea a nivel nacional.

Este estudio representa el primer paso para comprender la actitud y la predisposición de los pediatras turcos para recibir formación sobre cómo dar el diagnóstico de SD a las familias. La comunicación es una habilidad que se aprende, no un rasgo de la personalidad.¹⁴⁻¹⁶ Para brindar una buena vida a las familias y permitirles la adaptación al diagnóstico, ante todo, los pediatras deben estar muy bien informados acerca del SD y las intervenciones relacionadas.⁵ Existe la necesidad sustancial de recibir capacitación formal para mejorar los niveles de comodidad de los pediatras al dar el diagnóstico de SD. Los programas de residencia pediátrica deben incorporar capacitación para dar malas noticias a las familias de los bebés con SD, más allá de los conocimientos brindados a los estudiantes en pos del desarrollo de competencias y habilidades.⁵

Investigaciones adicionales sobre qué tipo de intervenciones educativas tienen una mayor influencia en el cambio de actitud de los médicos al dar malas noticias ayudarían a promocionar su adopción diseminada en la formación médica. Se ha informado que los tutoriales en línea,⁸ el desarrollo de habilidades basadas en simulaciones¹⁷ o competencias,¹⁸ y los planes de estudio con talleres son útiles y se ha demostrado su eficacia en estudios realizados en residentes de pediatría.

Sentirse más cómodo durante la comunicación será útil, no solo en el contexto del SD sino también para dar otros diagnósticos, como espina bífida, autismo y síndrome del cromosoma X frágil.⁸

CONCLUSIÓN

Este estudio mostró que los residentes de pediatría tuvieron un nivel de incomodidad alto cuando comunicaban el diagnóstico de SD a los padres del recién nacido. Las residentes tuvieron un nivel de incomodidad significativamente mayor que los residentes.

Existe la necesidad de recibir capacitación formal durante la formación en la facultad de medicina para mejorar el nivel de comodidad de los pediatras turcos al dar un diagnóstico de SD y de aplicar dicha capacitación durante la formación médica continua. ■

REFERENCIAS

1. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(12):1008-16.
2. Skotko BG. Prenatally diagnosed Down syndrome: mothers who continued their pregnancies evaluate their health care providers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(3):670-7.
3. Carr J. Six weeks to twenty-one years old: a longitudinal study of children with Down's syndrome and their families. Third Jack Tizard memorial lecture. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29(4):407-31.
4. Skotko B. Mothers of children with Down syndrome reflect on their postnatal support. *Pediatrics* 2005;115(1):64-77.
5. Skotko BG, Kishnani PS, Capone GT; Down Syndrome Diagnosis Study Group. Prenatal diagnosis of Down syndrome: how best to deliver the news. *Am J Med Genet A* 2009;149A(11):2361-7.
6. Rosas-Blum E, Shirsat P, Leiner M. Communicating genetic information: a difficult challenge for future pediatricians. *BMC Med Educ* 2007;7:17.
7. Ferguson JE 2nd, Kleinert HL, Lunney CA, Campbell LR. Resident physicians' competencies and attitudes in delivering a postnatal diagnosis of Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):898-905.
8. Lunney CA, Kleinert HL, Ferguson JE 2nd, Campbell L. Effectively training pediatric residents to deliver diagnoses of Down syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A(2):384-90.
9. Jefferson L, Bloor K, Birks Y, Hewitt C, et al. Effect of physicians' gender on communication and consultation length: a systematic review and meta-analysis. *J Health Serv Res Policy* 2013;18(4):242-8.
10. Roter DL, Hall JA, Aoki Y. Physician gender effects in medical communication: a meta-analytic review. *JAMA* 2002;288(6):756-64.
11. Lynch EC, Staloch NH. Parental perceptions of physicians' communication in the informing process. *Ment Retard* 1988;26(2):77-81.
12. Hedov G, Wikblad K, Annerén G. First information and support provided to parents of children with Down syndrome in Sweden: clinical goals and parental experiences. *Acta Paediatr* 2002;91(12):1344-9.
13. Van Riper M, Ryff C, Pridham K. Parental and family well-being in families of children with Down syndrome: a comparative study. *Res Nurs Health* 1992;15(3):227-35.
14. Simpson M, Buckman R, Stewart M, Maguire P, et al. Doctor-patient communication: the Toronto consensus statement. *BMJ* 1991;303(6814):1385-7.
15. Kurtz SM. Doctor-patient communication: principles and practices. *Can J Neurol Sci* 2002;29(Suppl 2):S23-9.
16. Mehta PN. Communication skills--talking to parents. *Indian Pediatr* 2008;45(4):300-4.
17. Greenberg LW, Ochsenschlager D, O'Donnell R, Mastruserio J, et al. Communicating bad news: a pediatric department's evaluation of a simulated intervention. *Pediatrics* 1999;103(6 Pt 1):1210-7.
18. Silva DH. A competency-based communication skills workshop series for pediatric residents. *Bol Asoc Med P R* 2008;100(2):8-12.

Communication skills of residents to families with Down syndrome babies

Assoc. Prof. Derya G. Dogan, M.D.^a, Yesim Kutluturk M.D.^b, Meltem Kivilcim M.D.^a and Sinem K. Canaloglu, MSc.^a

ABSTRACT

Background. Generally, pediatricians are the first health caregivers to deliver initial diagnosis of Down syndrome (DS) to the families. However, most of the parents are not satisfied with the contents and how they receive information when their child is born with DS. Pediatric residents should target educational interventions to help parents to overcome with these issues and to provide accurate information. The objective is to assess comfort levels and training requirements of pediatric residents to communicate with parents of babies born with Down syndrome.

Methods. Diagnostic Situations Inventory (DSI) is a rating scale which included ten questions to assess discomfort level. A survey was sent via mobile, websites and all the social media which were available to all pediatric residents in the country. Socio-demographic factors including information about training requirement were collected as well. **Results.** From the 326 participants, total mean discomfort level was 30.22 in DSI out of 50 which was the highest score. Discomfort level was significantly increased in female participants ($p=0.033$). Being female ($p=0.014$), having less residency level ($p=0.028$), examining less number of patients with Down syndrome ($p=0.025$) and having higher discomfort levels ($p=0.001$) were found to be related with increased training requirement. From the residents, 84% declared the need for additional training.

Conclusions. This study showed that pediatric residents had a high level of discomfort when communicating with parents of newborn with Down Syndrome. Female residents had a discomfort level significantly higher than male residents.

Key words: *pediatrics resident, Down syndrome, diagnosis, communication skills, training.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.521>

INTRODUCTION

Down syndrome (DS) is the most common genetic condition, 1 out of every 800 live births do get affected by DS,¹ and more than 85% of mothers with affected baby learn their children's diagnosis after the birth.² Generally pediatricians are the first health caregivers to deliver DS diagnosis to the families in

countries where genetic counseling is not widespread, and they are in a position to help parents to overcome the first burden when they hear that their baby is diagnosed with DS. It is reported, even after twenty years, families generally remember the first words that the doctors have used during the conversation about the initial diagnosis.³ Unfortunately, families were not satisfied with the information about having a baby with DS along with the content and how to report it.^{4,5}

The diversity among cultures, educational background, and differences in language dialect are extremely important in order to communicate genetic information.⁶ During that situation of delivering the news about DS to the families, we do not know how pediatric residents feel, and behave with families.

As far as we know, in order to develop communication abilities only one instrument, the "Diagnostic Situations Inventory (DSI)" has been developed to examine the attitude of residents when delivering diagnosis of a newborn baby with Down syndrome to the family. Diagnostic Situations Inventory was developed by Ferguson et al. from USA and was used for improving pediatrics and obstetrics residents' understanding of issues, comfort levels and patient needs regarding screening for and diagnosing DS.⁷

The ultimate goal of this study was to generate a better perception about delivering news in a sensitive and appropriate manner to the families who have children with newly diagnosed DS among pediatrics residents in eastern countries.

The objective was to assess comfort levels and training requirements of

a. Inonu University
School of Medicine,
Department of
Developmental
Behavioral Pediatrics,
Malatya, Turkey
b. Inonu University
School of Medicine,
Department of
Pediatrics, Malatya,
Turkey

E-mail address:
Derya G. Dogan, M.D.:
deryagumus@yahoo.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 4-26-2016
Accepted: 7-22-2016

pediatric residents to communicate with parents of babies with Down syndrome.

METHODS

This was a cross-sectional, self-administered, mailed survey. The Diagnostic Situations Inventory was designed on surveymonkey.com website and was distributed to pediatric residents with a cover letter by mobile, websites, and social media at two different times on January and February 2015. Also there was a reminder letter that was mailed to residents whose questionnaire had not been received in two weeks after the initial mailing. The cover letter explained the purpose of the study and emphasized that the participation was completely voluntary. The inclusion criterion was being a pediatric resident in Turkey during the survey. Residents who were graduated before the year 2000 and after 2014 were excluded. The sample size was calculated by power analysis that it should be at least 128 participants.

According to information gathered from nine questions asked before starting to apply DSI, demographic information including the age, gender, year of education, marital status and number of the children with DS assessed during residency program were obtained. Additionally, one question was asked to determine if the resident wanted to have training in this field or not.

In order to test the comfort level of pediatric residents in delivering a diagnosis of Down syndrome, the DSI was implemented with the permission of the original author. The inventory updated by Lunney et al. in 2012⁸ was used in this research.

Diagnostic Situations Inventory reflects varying degrees of ambiguity in many challenges related to the diagnosis of DS. Five of the items measure discomfort with medically ambiguous questions for which there were no clear medical answers, and the other five items measure discomfort with unambiguous questions for which more factual information could be provided. Since the inventory is prepared both for pediatric and obstetric residents, the tenth question ("A patient who has been told that her screening test indicates she is at a greatly increased risk for having a child with Down syndrome decides against having a definitive diagnostic test") of the inventory which is about prenatal diagnosis was changed to a question ("A parent asks you if her child would be able to do his/her own self-care like other healthy

children") about self care with the permission of the author. Responses were scored using Likert scales with "1" being "Not at All Uncomfortable" and "5" being "Extremely Uncomfortable" for each item. The greatest possible total discomfort score was 50, with a potential range from 10 to 50. The higher scores were considered as more uncomfortable.

The study protocol was approved by the Ethic Committee of Inonu University.

Statistical analysis was performed using SPSS 17.0. Results were expressed as descriptive statistics. Data were analyzed with Pearson's chi-square for uncorrelated data and independent *t*-test for correlated data. As a method of analysis mean and standard deviation value were used. P values of <0.05 were considered significant.

RESULTS

Mails were sent to 1000 residents and responded by 341 residents. By year 2015, there

TABLE 1: Socio-demographic characteristics of pediatric residents (N: 326)

Variables	Subgroups	n	%
Number of participants	University hospitals	239	73.3
	Training and research hospitals	87	26.7
Training need	Yes	274	84
	No	52	16
Gender	Women	200	61.3
	Men	126	38.7
Age	≤ 23 years	1	0.3
	24-26 years	45	13.8
	27-29 years	154	47.2
	30-32 years	97	29.8
	≥ 33 years	29	8.9
Marital status	Married	182	55.8
	Single	144	44.2
Number of children	0	228	69.9
	1	76	23.3
	≥2	22	6.8
Residency level	1 th year	63	19.3
	2 th year	70	21.5
	3 th year	75	23
	4 th year	87	26.7
	5 th year	31	9.5
Postgraduate time	≤ 6 years	231	70.8
	> 6 years	95	29.2
Number of patients with DS	0-9	63	19.3
	10-19	70	21.5
	20-29	69	21.2
	30-39	28	8.6
	≥40	96	29.4

were a total of 2441 pediatric residents (1368 of them in university hospitals and 1073 of them in training and research hospitals). The response rate was 34.1%. Fifteen participants were removed because of inaccurate or missing data, and 326 responders were included in the study. There were 239 (73.3%) pediatric residents from university, and 87 (26.7%) were from training and research hospitals. Out of the total residents, 61.3% were women, and 19.3% were in their first years. Socio-demographic characteristics of the participants are presented in *Table 1*.

Total mean discomfort level was 30.22 ± 7.21 in DSI out of the highest score of 50. The mean score for ambiguous questions was 17.77 ± 3.73 and non-ambiguous questions 12.45 ± 4.19 .

Average mean score for each item was 2.60. The question about the advice related to increased risk of heart problems got the lowest mean score ($2.06 \pm .96$), and the question about overhearing of a mother of saying a colleague that "Down children never amount to anything" got the highest mean score (4.16 ± 0.99). The mean scores of all items are shown on *Table 2*.

Mean discomfort level ($p = 0.033$) and total ambiguous level ($p = 0.008$) were significantly

higher in female residents than male residents with Pearson chi-square statistical method. Female doctors (176; 53.99%) stated more training than male (98; 30%) doctors ($p = 0.014$).

By independent T-test, being female ($p = 0.014$), having less residency level ($p = 0.028$), examining less number of patients with Down syndrome ($p = 0.025$) and having higher discomfort levels ($p = 0.001$) were found to be related with increased training requirement. The mean residency year was 2.79 ± 1.28 in the group who needed training, and it was 3.21 ± 1.17 in the group of who did not need training ($p = 0.03$). Using the same statistical method the mean number of examined patients with DS was 29.9 ± 1.50 in the group of who need training, and it was 35 ± 1.43 in the group of who don't need training ($p = 0.03$).

Most of participants from university hospitals (84.1%) and training and research hospitals (83.9%) indicated the need of additional training about delivering information to families who have newborns with Down syndrome.

DISCUSSION

This study demonstrated that pediatric residents from an eastern country are not

TABLE 2: Diagnostic Situation Inventory score items and scores of discomfort

Diagnostic Situation Inventory Questions	Mean pre dis-comfort	SD
1) The parents break down upon hearing the diagnosis (in the physician's office), and say, "why me?"	3.21	0.98
2) The mother asks how much different it will be to raise a child with Down syndrome than her other children.	2.91	0.99
3) The father seems distraught and says that the family just does not have the resources to handle a Down syndrome child.	3.80	0.99
4) After receiving a diagnosis of Down syndrome for their newborn baby, both the mother and father seem extremely depressed and do not say much or ask any questions.	3.69	0.94
5) The mother comes into your office in tears because she overheard a colleague of yours say that "Down syndrome children never amount to anything."	4.16	0.99
Total ambiguous questions (1-5)	17.77	3.73
6) A parent asks you if her child would be able to go to a regular school and learn with the other children.	2.79	1.06
7) Parents ask if there is an increased chance of having a second child with Down syndrome if they conceive again.	2.17	1.06
8) The parents are troubled about the increased chance of heart problems and want advice on what to do.	2.06	0.96
9) The mother refuses to believe that her baby has Down syndrome because she is only 25 years old and "young mothers do not have babies with Down syndrome."	3.01	1.25
10) A parent asks you if her child would be able to do his/her own self-care like other healthy children.	2.43	1.09
Total unambiguous questions (6-10)	12.45	4.19

comfortable when delivering information about newborns with Down syndrome to their families. Female residents, being in their first three years of residency and examining less than 30 patients with DS was associated with higher discomfort and increased training requirement.

DSI was developed in Kentucky University to improve the incompetencies of obstetrics-gynecology and pediatric residents when counseling the parents of babies with DS. The residents' knowledge and comfort levels were assessed by using pre and post-test with an education CD-ROM.⁷ After 6 years, DSI has been modified by Lunney et al. and has been accepted as a research with web-based tutorial. In that study, Lunney has found the mean discomfort levels of residents 23.05 with the highest discomfort level 35.⁸ The mean discomfort level of Turkish residents was 30.22 with the highest score 50. Probably the greater dissatisfaction among Turkish residents is the result of not getting any structured clinical training regarding delivering bad news to the families.

In the study of Lunney 97% of residents have declared that training is necessary, on the contrary 84% of Turkish residents have wanted training. Because of knowledge and discomfort levels of residents were assessed with pre-tests and post-tests within an educational programme in Lunney's study, residents might have been more willing to get training.⁸

In this study, female residents had higher discomfort levels than males, and they were found to be more willing to get training. The gender difference is not mentioned in the research of Lunney's.⁸ Studies have shown that female physicians have different communication skills than males. Having better patient management of female doctors due to good communication are known.⁹ In a meta-analytic review, Roter et al. found that female doctors engage in more positive talk (such as encouragement), ask more psychosocial questions, discuss more about emotions and demonstrate more partnership building behaviours.¹⁰

By providing appropriate communication and assisting others with health and community care services, pediatricians may increase strong attachment with the patients and his/her family. Families seek up-to-date, accurate, balanced information.^{5,11,12} If families get knowledge from reliable healthcare givers, they can feel more optimistic about having a baby with DS. Optimistic feelings encourage healthy parent

child relationship and optimal emotions, growth and development.¹³

The post-tests in Lunney and Ferguson researches' have shown that the comfort levels of residents have increased with the educations by CD-ROM or web-based tutorial⁷. Our survey differed from the original in that we could not test the knowledge level of residents about DS due to a technical impossibility. For example, all of our surveys and their results are subject to self-reporting and responder bias. Furthermore, physicians who have a specific interest in DS may be more likely to respond better than those with less interest. Response rate was 34.0%. This may be sufficient number of participant for the web-based research across the country.

This study represents a first step in understanding Turkish pediatricians' attitude and willingness to have an education in delivering diagnosis to the families with DS. Communication is a learned skill and not a personality trait.¹⁴⁻¹⁶ In order to provide a good life and adaption to the diagnosis for families, first and foremost pediatricians have to be knowledgeable about DS and interventions.⁵ There is a substantial need of receiving a formal training to improve pediatricians' comfort levels in delivering diagnosis of DS. Pediatric residency programs must incorporate delivering bad news to the families with DS into pediatric training beyond knowledge provision to achieve trainees' competence and skill development.⁵

Further research examining which educational interventions are most influential in changing physician attitude in delivering bad news may help prompt more widespread adoption in medical education. Web-based tutorials,⁸ simulation-based¹⁷ and competency-based communication skills¹⁸ workshop/curriculum were reported to be helpful and have been studied to be effective models among pediatric residents.

Having higher comfort levels when communicating will be useful for not only DS but also the other diagnosis like spina bifida, autism and fragile X syndrome.⁸

CONCLUSION

This study showed that pediatric residents had a high level of discomfort when communicating with parentes of newborn with Down Syndrome. Female residentes had a discomfort level significantly higher than male residentes.

There is a necessity of receiving a formal

training to improve Turkish pediatricians' comfort levels in delivering diagnosis of DS in medical schools and applying it to continuing medical education. ■

REFERENCES

1. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(12):1008-16.
2. Skotko BG. Prenatally diagnosed Down syndrome: mothers who continued their pregnancies evaluate their health care providers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(3):670-7.
3. Carr J. Six weeks to twenty-one years old: a longitudinal study of children with Down's syndrome and their families. Third Jack Tizard memorial lecture. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29(4):407-31.
4. Skotko B. Mothers of children with Down syndrome reflect on their postnatal support. *Pediatrics* 2005;115(1):64-77.
5. Skotko BG, Kishnani PS, Capone GT; Down Syndrome Diagnosis Study Group. Prenatal diagnosis of Down syndrome: how best to deliver the news. *Am J Med Genet A* 2009;149A(11):2361-7.
6. Rosas-Blum E, Shirsat P, Leiner M. Communicating genetic information: a difficult challenge for future pediatricians. *BMC Med Educ* 2007;7:17.
7. Ferguson JE 2nd, Kleinert HL, Lunney CA, Campbell LR. Resident physicians' competencies and attitudes in delivering a postnatal diagnosis of Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):898-905.
8. Lunney CA, Kleinert HL, Ferguson JE 2nd, Campbell L. Effectively training pediatric residents to deliver diagnoses of Down syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A(2):384-90.
9. Jefferson L, Bloor K, Birks Y, Hewitt C, et al. Effect of physicians' gender on communication and consultation length: a systematic review and meta-analysis. *J Health Serv Res Policy* 2013;18(4):242-8.
10. Roter DL, Hall JA, Aoki Y. Physician gender effects in medical communication: a meta-analytic review. *JAMA* 2002;288(6):756-64.
11. Lynch EC, Staloch NH. Parental perceptions of physicians' communication in the informing process. *Ment Retard* 1988;26(2):77-81.
12. Hedov G, Wikblad K, Annerén G. First information and support provided to parents of children with Down syndrome in Sweden: clinical goals and parental experiences. *Acta Paediatr* 2002;91(12):1344-9.
13. Van Riper M, Ryff C, Pridham K. Parental and family well-being in families of children with Down syndrome: a comparative study. *Res Nurs Health* 1992;15(3):227-35.
14. Simpson M, Buckman R, Stewart M, Maguire P, et al. Doctor-patient communication: the Toronto consensus statement. *BMJ* 1991;303(6814):1385-7.
15. Kurtz SM. Doctor-patient communication: principles and practices. *Can J Neurol Sci* 2002;29(Suppl 2):S23-9.
16. Mehta PN. Communication skills—talking to parents. *Indian Pediatr* 2008;45(4):300-4.
17. Greenberg LW, Ochsenschlager D, O'Donnell R, Mastruserio J, et al. Communicating bad news: a pediatric department's evaluation of a simulated intervention. *Pediatrics* 1999;103(6 Pt 1):1210-7.
18. Silva DH. A competency-based communication skills workshop series for pediatric residents. *Bol Asoc Med P R* 2008;100(2):8-12.

Efecto del entrenamiento de la fuerza por procesos sobre el equilibrio de los niños con trastorno del desarrollo de la coordinación

The effect of strength training based on process approach intervention on balance of children with developmental coordination disorder

Estud. Hasan Kordi^a, Prof. Asoc. Dr. Mehdi Sohrabi^a,
Prof. Asist. Dr. Alireza Saberi Kakhki^a y Prof. Dr. Seyed R. Attarzadeh Hossini

RESUMEN

Introducción. El equilibrio es uno de los problemas más importantes de los niños con trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC). Según el enfoque por procesos, además del entrenamiento de la fuerza, las adaptaciones neuromusculares pueden mejorar el equilibrio. **Objetivo.** Evaluar los efectos del entrenamiento de la fuerza sobre el equilibrio estático y dinámico de los niños con TDC.

Métodos y población. En el estudio participaron niños de 7 a 9 años de edad de Teherán, y el diseño utilizado fue el de un ensayo controlado aleatorizado. A los sujetos se los separó aleatoriamente en dos grupos: experimental (n=15) y de referencia (n=15). Los participantes tuvieron 24 sesiones de ejercicio a lo largo de 12 semanas. El grupo experimental realizó el entrenamiento de la fuerza con ejercicios con la banda elástica flexible Thera-band®, mientras que el grupo de referencia hizo los ejercicios de rutina de la clase de educación física. Se midió la fuerza isométrica de los músculos abductores de la cadera y de los flexores plantares con un dinamómetro manual, y se utilizó la prueba de destrezas motoras de Bruininks-Oseretsky, segunda edición (BOT-2, por sus siglas en inglés) para medir el equilibrio estático y dinámico. Los datos se analizaron con pruebas t para muestras independientes y emparejadas.

Resultados. El entrenamiento de la fuerza aumentó significativamente la fuerza muscular de los niños con TDC ($P < 0,001$) y mejoró su equilibrio estático ($P < 0,05$); sin embargo, estos ejercicios no tuvieron un efecto significativo sobre el equilibrio dinámico ($P > 0,05$).

Conclusión. El entrenamiento de la fuerza mejora el equilibrio estático de los niños con TDC. No se observó una mejoría del equilibrio dinámico como resultado del entrenamiento de la fuerza en estos niños.

Palabras clave: centrado en procesos, entrenamiento de la resistencia, trastorno del desarrollo de la coordinación, equilibrio postural.

INTRODUCCIÓN

Los niños con trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC) no alcanzan los patrones de movimiento adecuados en coordinación con su edad.¹ El equilibrio y el control postural son los dos problemas más importantes en los niños con TDC.^{2,3} Los métodos utilizados para el tratamiento de los niños con TDC pueden dividirse en dos categorías principales: desde abajo hacia arriba y desde arriba hacia abajo.⁴ El enfoque desde abajo hacia arriba (es decir, por procesos) consiste en mejorar los déficits subyacentes y facilitar el crecimiento y la maduración neurológica, con base en la suposición de que existe una correlación directa entre los procesos subyacentes y el desempeño funcional.⁵ El enfoque por procesos se basa en la presunción de que la función motora correcta es resultado de un sistema neuromuscular que funciona adecuadamente.^{6,7} Según la hipótesis del enfoque por procesos, mejorar las funciones corporales, tales como la integración de los sentidos, la cinestesia, la fuerza muscular, la estabilidad lumbopélvica, la percepción visual y motora, y otras funciones similares, permite optimizar las habilidades funcionales.^{4,8,9} Por lo tanto, el entrenamiento de la fuerza podría considerarse una intervención basada en procesos, siempre y cuando se realice con el objetivo de incrementar la fuerza muscular implicada.¹⁰

a. Universidad
Ferdowsi de
Mashhad, Mashhad,
Irán.

Correspondencia:
Dr. Mehdi Sohrabi:
sohrabi@um.ac.ir

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-4-2016
Aceptado: 18-7-2016

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.526>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.526>

En estudios ampliados, se observaron efectos positivos de los programas de entrenamiento de la fuerza sobre la optimización de la fuerza muscular y el mejoramiento del equilibrio en los niños con síndrome de Down,¹¹ los pacientes con enfermedad de Parkinson,¹² los niños con parálisis cerebral¹³ y las personas de edad avanzada¹⁴ En algunos estudios de casos, se halló que el entrenamiento de la fuerza mejoró la fuerza muscular, la motricidad gruesa y la propiocepción¹⁵ las funciones motoras¹⁶ y el desempeño de la motricidad gruesa¹⁷ en los niños con TDC. Sin embargo, en una serie de estudios, se observaron resultados contradictorios: no se informó una correlación significativa entre el control postural y la fuerza muscular, y se concluyó que eran independiente uno del otro.¹⁸⁻²¹

Es importante el tratamiento de los trastornos del equilibrio en los niños con TDC.²² Es más, los hallazgos opuestos y diferentes en relación con el efecto del entrenamiento de la fuerza sobre el equilibrio dieron lugar a este estudio, cuyo objetivo fue evaluar los efectos del entrenamiento de la fuerza para mejorar el equilibrio estático y dinámico en los niños con TDC.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Ensayo clínico controlado aleatorizado, simple ciego con un diseño de valoración previa y posterior a la prueba con un grupo de referencia.

La asignación aleatoria fue realizada por un investigador independiente que no participó en el proceso de inclusión de los sujetos. Se usó una tabla de números aleatorios para generar la secuencia de asignación al grupo experimental o al grupo control. La misma se implementó a través de sobres cerrados opacos para garantizar la asignación oculta.

Seleccionamos a 475 niños voluntarios de entre 7 y 9 años de edad, alumnos de dos escuelas primarias de Teherán, Irán. El estudio se llevó a cabo en el gimnasio bajo techo de las escuelas, entre enero y marzo de 2016. Criterios de inclusión: diagnóstico de TDC con base en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV,¹ edad cronológica entre 7 y 9 años de edad, síntomas de TDC y coeficiente intelectual normal (por encima de 75). Criterios de exclusión: síntomas de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), participación irregular en las sesiones de entrenamiento, trastorno neurológico, locomotor o visual grave según el diagnóstico de un psicólogo y un médico.²³

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres de cada participante y el asentimiento del niño cuando correspondía, antes de la selección y recolección de datos. La magnitud mínima del efecto del entrenamiento motor (entrenamiento grupal) para mejorar la destreza motora de las personas con TDC es 0,54. En consecuencia, fue necesaria una muestra de 29 participantes para alcanzar una potencia estadística de 0,8 en las mediciones previa y posterior a la prueba en dos grupos de niños con TDC, con un nivel alfa de 0,05.³ El estudio recibió la aprobación del comité de ética de investigación de la Universidad de Ciencias Médicas de Mashhad.

Variables y herramientas

La fuerza isométrica de los músculos abductores de la cadera y de los flexores plantares se estableció como variable para la evaluación de la fuerza muscular. Además, se estableció el desempeño del equilibrio estático y dinámico con los ojos abiertos y cerrados como variable para evaluar el dominio del equilibrio.

Se midieron la estatura, el peso y el índice de masa corporal (IMC). La estatura de los niños se midió en dos instancias, con un estadímetro de pared con una precisión de 0,1 cm y con el niño parado y descalzo. El peso de los participantes se midió con una balanza digital Seca (modelo 769G21, Alemania) con una precisión de 0,1 kg y con el niño vestido con la menor cantidad de ropa posible. El IMC se calculó con base en la ecuación estándar (peso [en kilogramos]/estatura [elevada al cuadrado]).²⁴

Batería de Evaluación del Movimiento para niños, segunda edición (MABC-2, por sus siglas en inglés). En este estudio, se utilizaron los criterios de la franja etaria 2 (de 7 a 10 años) para la selección de los participantes. En general, los niños con un puntaje por debajo del percentilo 15 cumplen con los criterios diagnósticos. La validez y la fiabilidad de la prueba MABC-2 son aceptables.

Los intervalos de fiabilidad entre evaluadores variaron entre 0,92 y 1,00, mientras que la fiabilidad prueba-contraprueba varió entre 0,62 y 0,92.²²

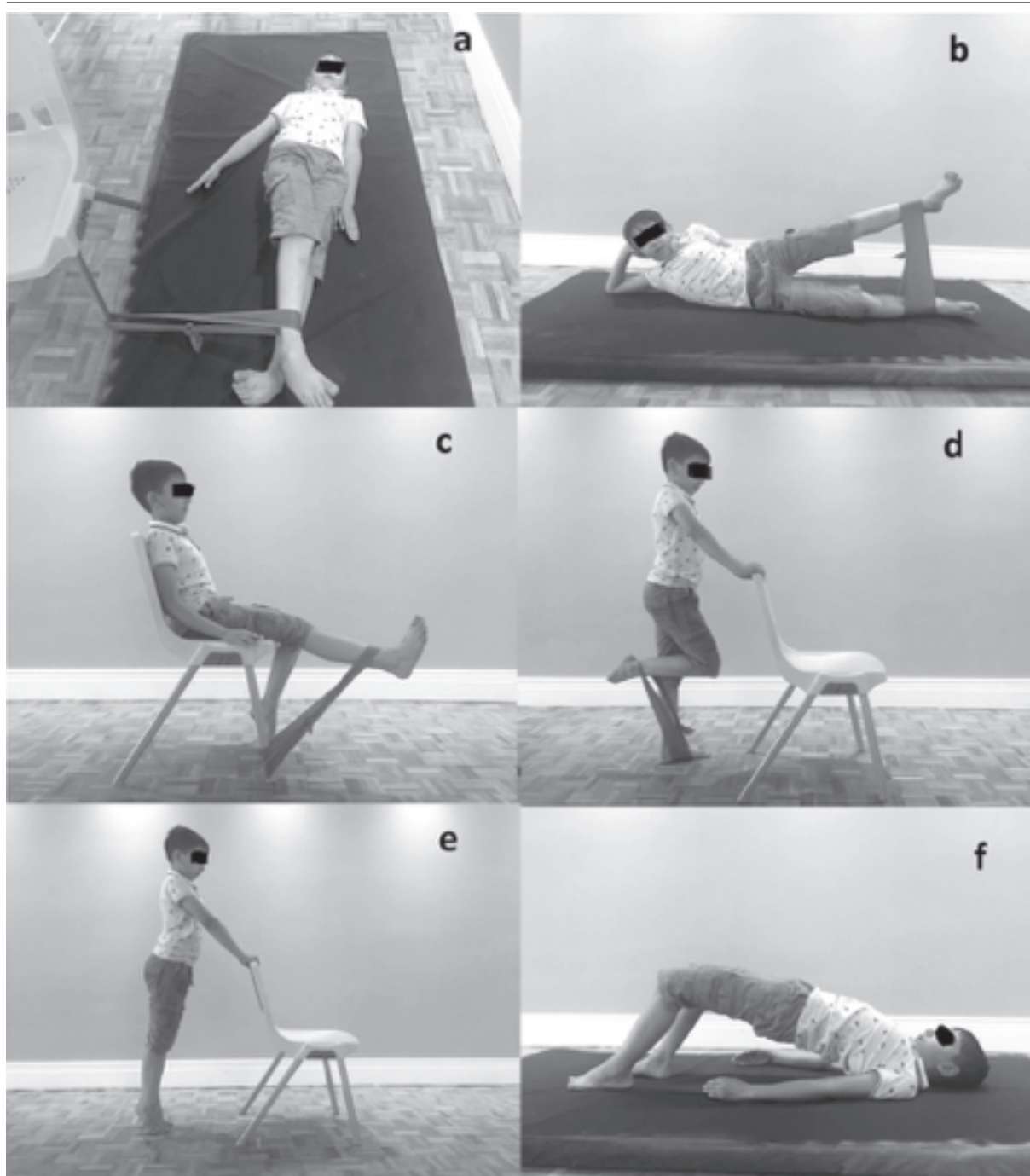
Dinamómetro manual. La fuerza de los músculos abductores de la cadera y de los flexores plantares se midió con un dinamómetro fijado a mano, fabricado por JTech Medical Company (Salt Lake City, EE. UU.). La evaluación se realizó conforme al manual del dispositivo (Commander PowerTrack II). Es frecuente el uso del dinamómetro manual como

instrumento válido en diversas investigaciones para medir la fuerza de los músculos de las extremidades inferiores en los niños.¹⁶

Prueba de destreza motora de Bruininks-Oseretsky, segunda edición (BOT-2, por sus siglas en inglés). La BOT-2 abarca el rango etario de 4 a 21 años. La subcategoría de equilibrio de la BOT-

2 incluye nueve tareas por separado: cuatro se realizan con los ojos abiertos y el resto, con los ojos cerrados. La fiabilidad prueba-contraprueba de la BOT-2 fue suficiente (0,85), mientras que la fiabilidad entre evaluadores fue de 0,98. La validez de constructo está también fuertemente respaldada.²²

FIGURA 1. Plan de entrenamiento de la fuerza: a. aducción unilateral de la cadera en decúbito supino; b. abducción de la cadera en decúbito lateral; c. extensión unilateral de la rodilla en sedestación; d. flexión unilateral de la rodilla en bipedestación; e. elevación bilateral de los talones en bipedestación; f. puente de hombros en decúbito supino



Intervenciones

Los participantes asistieron a dos sesiones de entrenamiento de la fuerza (grupo experimental) o de educación física (EF) habitual (grupo de referencia) de 60 min cada una por semana durante 12 semanas consecutivas (24 sesiones). Dichas sesiones se llevaron a cabo en la clase de educación física. El profesor de EF habitual y un especialista certificado en fuerza y acondicionamiento con experiencia en el entrenamiento de niños brindaron las instrucciones en cada clase. Los participantes del grupo de referencia no formaron parte del entrenamiento de la fuerza sino que asistieron a la clase de EF habitual, dos veces por semana (domingos y martes) durante el período del estudio en una clase por separado al mismo tiempo que el grupo experimental. Dos expertos en pruebas de la fuerza muscular y los procedimientos de la BOT-2 y la MABC-2 hicieron todas las mediciones.

El programa de entrenamiento de la fuerza

se diseñó con base en el método recomendado por la Academia Estadounidense de Pediatría, que es un programa de entrenamiento con carga moderada.²⁴

El protocolo de entrenamiento de la fuerza se centró en fortalecer los músculos lumbopélvicos y de las extremidades inferiores que participan del equilibrio estático y dinámico, entre otros, los abductores y aductores de las piernas, los flexores y extensores de las rodillas, los abdominales, los extensores de la espalda y los flexores plantares.^{17,25} Se optó por el programa de entrenamiento de la fuerza con bandas elásticas Thera-Band®, según el peso y en decúbito prono o supino,¹⁷ pero no se aplicaron los programas que incluían levantamiento de pesas y máquinas de musculación (Figura 1).

En la Tabla 1, se describen la estructura y el contenido del programa de entrenamiento de la fuerza. Los participantes hicieron dos series de 10 repeticiones de cada ejercicio primario durante la primera semana, y a lo largo del período de

Tabla 1. Cronograma de entrenamiento de la fuerza del grupo experimental

Ejercicio	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9	Semana 10	Semana 11	Semana 12
1†	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
2	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
3	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
4	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
5	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
6	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15

† Tipo de ejercicio según lo siguiente: 1. Aducción unilateral de la cadera en decúbito supino; 2. Abducción de la cadera en decúbito lateral; 3. Extensión unilateral de la rodilla en sedestación; 4. Flexión unilateral de la rodilla en bipedestación; 5. Elevación bilateral de los talones en bipedestación; 6. Puente de hombros en decúbito supino.

Tabla 2. Descripción de los participantes del estudio

Grupo	N	Niño	Niña	Peso (kg)	Estatura (cm)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)
Experimental	15	10	5	26,33 ± 3,51	120,93 ± 2,78	8,01 ± 0,54	26,33 ± 3,51
De referencia	15	12	3	25,00 ± 2,26	119,60 ± 3,135	7,70 ± 0,63	25,00 ± 2,26

Tabla 3. Prueba t en muestras emparejadas para comparar la fuerza isométrica antes y después de la prueba

	Grupo	Antes de la prueba media (DE)	Después de la prueba media (DE)	t	P	df	Error estándar de la media
Hip abduction	Experimental	7,15 ± 1,23	9,86 ± 1,28	-8,703	0,0001*	14	0,31033
	De referencia	7,51 ± 1,16	7,45 ± 1,21	0,460	0,653	14	0,13918
Dorsi flexion	Experimental	8,62 ± 1,16	10,95 ± 1,34	-8,081	0,0001*	14	0,28881
	De referencia	7,98 ± 1,01	7,81 ± 0,66	0,956	0,355	14	0,18474

* (p < 0,05)

entrenamiento de 12 semanas pasaron de dos a tres series y de 10 a 15 repeticiones de cada ejercicio.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron mediante estadística descriptiva (media y desviación estándar) y se aseguró la distribución normal de los datos con la prueba de Shapiro-Wilk; luego, se usó la prueba t en muestras independientes y emparejadas con un nivel alfa de 0,05; y se usó el programa SPSS, versión 18.

RESULTADOS

Se seleccionó a 475 niños voluntarios de entre 7 y 9 años de edad; 56 tenían síntomas de TDC. Se excluyó a cuatro de ellos debido a la negativa de sus padres a participar y a otros 22 debido a que tenían síntomas de TDAH. Al resto de los niños se los distribuyó aleatoriamente en dos grupos de 15 niños cada uno (grupo experimental y grupo de referencia), quienes completaron su participación en el estudio.

En la *Tabla 2*, se brinda información sobre la distribución por sexo, edad, estatura, peso e IMC de los participantes del estudio. En la *Tabla 3*, se presentan la media y la desviación estándar de

las variables fuerza muscular y destreza motora antes y después de la prueba, correspondientes a ambos grupos.

Según los resultados de la prueba de Shapiro-Wilk, la distribución de las variables equilibrio y fuerza muscular era normal en ambos grupos ($p > 0,05$). La prueba t en muestras independientes entre ambos grupos antes de la prueba indicó que no había una diferencia significativa en las variables fuerza isométrica y equilibrio ($P < 0,05$). La comparación entre los puntajes medios de fuerza muscular antes y después de la prueba usando la prueba t en muestras emparejadas mostró que el programa de entrenamiento de la fuerza incrementó significativamente la fuerza isométrica de los músculos de la cadera y los dorsiflexores (*Tabla 3*).

Para observar el efecto del entrenamiento de la fuerza sobre el equilibrio estático y dinámico, se compararon los puntajes medios obtenidos antes y después de la prueba con el resultado de la prueba t en muestras emparejadas (*Tabla 4*). Los resultados indicaron que el entrenamiento de la resistencia aumentó significativamente el desempeño de los niños con TDC en los siguientes ejercicios: sostenerse de pie sobre una línea, sostenerse en

TABLA 4. Comparación de los puntajes medios del equilibrio estático y dinámico antes y después de la prueba

	Grupo	Antes de la prueba media (DE)	Después de la prueba media (DE)	t	P	df	Error estándar de la media
Sostenerse de pie sobre una línea	Experimental	4,13 ± 0,83	4,80 ± 0,86	-3,568	0,003*	14	0,187
	De referencia	4,01 ± 1,00	4,13 ± 0,91	-0,619	0,546	14	0,215
Caminar hacia adelante sobre una línea	Experimental	3,73 ± 0,96	4,00 ± 1,13	-0,845	0,413	14	0,316
	De referencia	4,20 ± 1,01	3,93 ± 0,70	1,169	0,262	14	0,228
Sostenerse en una pierna sobre una línea	Experimental	2,93 ± 0,96	4,40 ± 0,83	-7,643	0,0001*	14	0,192
	De referencia	3,47 ± 1,12	3,67 ± 0,82	-1,382	0,189	14	0,145
Sostenerse con los pies separados sobre una línea (ojos cerrados)	Experimental	3,07 ± 0,79	3,67 ± 0,82	-2,201	0,045*	14	0,273
	De referencia	2,93 ± 0,59	3,33 ± 0,72	-1,572	0,138	14	0,254
Caminar hacia adelante sobre una línea (poniendo un pie adelante del otro)	Experimental	3,00 ± 0,75	2,93 ± 0,59	0,367	0,719	14	0,182
	De referencia	3,40 ± 0,73	3,00 ± 0,65	1,702	0,111	14	0,235
Sostenerse en una pierna sobre una línea (ojos cerrados)	Experimental	2,07 ± 0,79	2,13 ± 0,64	-0,564	0,582	14	0,118
	De referencia	1,87 ± 0,64	2,00 ± 0,53	-1,468	0,164	14	0,091
Sostenerse en una pierna sobre una barra de equilibrio	Experimental	2,73 ± 0,70	3,87 ± 0,74	-4,141	0,001*	14	0,274
	De referencia	2,60 ± 0,83	2,80 ± 0,77	-1,871	0,082	14	0,107
Sostenerse con un pie adelante del otro sobre una barra de equilibrio	Experimental	2,87 ± 0,64	3,20 ± 0,67	-2,646	0,019*	14	0,126
	De referencia	3,20 ± 0,67	3,27 ± 0,59	-1,000	0,334	14	0,067
Sostenerse en una pierna sobre una barra de equilibrio (ojos cerrados)	Experimental	1,67 ± 0,62	1,73 ± 0,45	-0,435	0,670	14	0,153
	De referencia	2,07 ± 0,79	2,13 ± 0,64	-0,367	0,719	14	0,182

* (p < 0,05)

una pierna sobre una línea, sostenerse con los pies separados sobre una línea (ojos cerrados), sostenerse en una pierna sobre una barra de equilibrio y sostenerse con un pie adelante del otro sobre una barra de equilibrio, aunque este último ejercicio no tuvo un efecto significativo sobre los elementos del equilibrio dinámico.

Los resultados de la prueba *t* en muestras independientes después de la prueba mostraron diferencias significativas entre ambos grupos en los siguientes ejercicios: sostenerse de pie sobre una línea ($t= 2,054$; $p= 0,049$), sostenerse en una pierna sobre una línea ($t= 2,442$; $p= 0,021$), sostenerse en una pierna sobre una barra de equilibrio ($t= 3,848$; $p= 0,001$).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio era determinar el efecto del entrenamiento de la fuerza para mejorar el equilibrio estático y dinámico en los niños con TDC. Los resultados indicaron que el programa de entrenamiento de la fuerza incrementa la fuerza muscular de los niños con TDC. Este hallazgo coincidió con ciertas investigaciones previas sobre TDC,^{15,16} aunque no fue congruente con los informes de Menz y col.,¹⁷ Sin embargo, la niña estudiada por Menz y col.,¹⁷ tenía 7 años de edad y presentaba apraxia, hipotonía y síntomas de retraso motor, además de TDC. Asimismo, su programa de entrenamiento de la fuerza incluyó el uso de máquinas de musculación. Por ello, podría decirse que la diferencia en el nivel y la gravedad de los trastornos de los sujetos de estos dos estudios y los distintos modelos aplicados son los principales motivos de incoherencia entre este estudio y el llevado a cabo por Menz y col.,¹⁷ El desarrollo de la fuerza consiste en la función coordinada de los sistemas nervioso, muscular y metabólico. Las adaptaciones se producen como resultado del entrenamiento de la fuerza y mejoraron la fuerza máxima, incluidas las adaptaciones neuronales, tales como el mayor reclutamiento de unidades motoras, la participación de las unidades motoras en los músculos agonistas, la estimulación más frecuente de las unidades motoras, la inhibición espontánea, el aumento de la cooperación neuromuscular y las adaptaciones musculares, como el mayor tamaño de la sección transversal de la fibra muscular y los cambios en la estructura muscular.^{26,27} Durante las primeras etapas del entrenamiento de la fuerza en niños, las adaptaciones neuronales son el principal mecanismo para aumentar la fuerza.²⁸ Por lo tanto, es posible que ciertas

adaptaciones neuronales que se producen a nivel muscular debido a la mayor coordinación inter- e intramuscular sean la causa del incremento de la fuerza de los sujetos del estudio.²⁹

En otra parte de los resultados, se observó que el entrenamiento de la fuerza provoca mejoras significativas del equilibrio estático en los niños con TDC. Estos hallazgos coinciden con los de Kaufman y Schilling,¹⁵ Kane y Bell¹⁶ y Menz y col.,¹⁷ aunque no con los resultados de Granacher y Gollhofer,¹⁸ de Granacher y col.,¹⁹ y de McCurdy y Langford.²¹ Tal vez la diferencia en los resultados se deba a las diferencias entre los participantes, los programas de entrenamiento y el método utilizado para medir el equilibrio. Si bien los sistemas somatosensitivo y vestibular tienen una función importante en el control del equilibrio,³⁰ el control postural adecuado depende de la biomecánica del sistema locomotor (estabilidad y estructura de la articulación), así como el control neuromuscular adecuado. De hecho, los músculos controlan, a través de las articulaciones, el equilibrio, y los músculos del tronco, la cadera, las rodillas y los tobillos tienen una función crítica en la regulación del equilibrio.³¹ Enoka³² considera que el aumento de la fuerza muscular a través del entrenamiento puede ser producto de los cambios en los mecanismos neuronales, incluidos el mayor rendimiento de los centros supraespinales, los cambios en las vías neuronales que reducen la actividad de los músculos antagonistas, el aumento de la actividad de los músculos agonistas o la comunicación eficaz mediante las vías interneuronales. Las adaptaciones neuronales específicas que tienen lugar en los músculos como resultado del entrenamiento de la fuerza se deben al aumento de la coordinación de tipo intramuscular o intermuscular, o de ambas. Las adaptaciones neuronales intramusculares incluyen la activación de las unidades motoras, la frecuencia de la activación, la sincronización de la activación de las unidades motoras y el reflejo miotático, mientras que las adaptaciones intermusculares son la activación de los músculos (sinérgicos) correspondientes y la co-contracción de los músculos antagonistas.³³ Por lo tanto, es posible concluir que las adaptaciones neuromusculares y la optimización de los músculos y las articulaciones sensoriales se produjeron como resultado del entrenamiento de la fuerza y mejoraron el equilibrio estático en los niños con TDC que participaron del estudio. Según los resultados, el entrenamiento de la fuerza no causó un efecto significativo sobre el

equilibrio dinámico de los niños con TDC. Los resultados coincidieron con los hallazgos de Bohannon²⁰ en pacientes derivados para recibir fisioterapia, de Granacher y Gollhofer,¹⁸ y de Granacher y col.,¹⁹ en niños prepúberes, aunque no fueron congruentes con los resultados de Kaufman y Schilling,¹⁵ de Kane y Bell,¹⁶ y de Menz y col.,¹⁷ en niños con déficit motor. Podría decirse que tales incongruencias se deben a los distintos métodos de investigación y evaluación del equilibrio y a la diferencia en el nivel y la gravedad del trastorno de los sujetos. Con base en los hallazgos de Granacher y Gollhofer,¹⁸ sería posible presentar la hipótesis de que distintos mecanismos neuromusculares son responsables de regular el control postural estático y dinámico. En consecuencia, podría razonarse que la postura estática está regulada y controlada por información visual y propioceptiva, mientras que la postura dinámica está organizada principalmente por información visual. En investigaciones previas, no se demostraron asociaciones significativas entre las variables del control postural y la fuerza muscular, tanto en niños^{18,19} como en adultos mayores.²¹ Granacher y Gollhofer¹⁸ no lograron detectar correlaciones significativas entre la alteración del control del equilibrio estático y dinámico, y las acciones musculares isométricas y dinámicas. Sobre la base de nuestros resultados y los hallazgos publicados en relación con distintos grupos etarios y metodologías de prueba,^{19,21} parecería factible argumentar que el control postural y la fuerza muscular son independientes uno del otro,¹⁸ y que esto se contradice con la suposición del enfoque por procesos.

El proceso del equilibrio se basa en dos factores: el sentido adecuado y la función muscular. El fortalecimiento de los músculos puede mejorar su función; de hecho, el equilibrio es el resultado de la interacción de los componentes sensoriales, tales como los sistemas vestibular, visual y de propioceptividad, que coordina las contracciones de los músculos de las piernas.³⁴ Según la teoría de los sistemas dinámicos, que recientemente se ha convertido en la base de las investigaciones sobre movimiento y equilibrio, la capacidad de controlar la postura corporal y el equilibrio en el espacio es el resultado de una interacción compleja entre diversos sistemas (locomotor y nervioso), y la importancia de cada sistema difiere según su objetivo de movimiento y las circunstancias.²¹ En este modelo, el sistema nervioso central utiliza los

datos recibidos de los sistemas visual, vestibular y somatosensible y se vuelve consciente del centro de gravedad del cuerpo y la superficie de soporte, y así activa los patrones motores preprogramados en forma de respuestas motoras.³⁵ Para justificar esto, podría decirse que, dado que una de las tareas del sistema vestibular es resolver los conflictos sensoriales, y este sistema funciona deficientemente en los niños con TDC,³ la tarea del equilibrio dinámico en estos niños no mejora con el mero entrenamiento de la fuerza y el aumento de la fuerza muscular. Por lo tanto, según el tipo de tarea y la función de los sistemas que participan, el resultado confirma la teoría de los sistemas dinámicos. Algunas de las limitaciones de este estudio son la falta de registros de datos sobre cambios neuromusculares y la función de otras componentes que participan en mantener el equilibrio, como el sistema vestibular y el cerebelo, y el tamaño pequeño de la muestra; por este motivo, cualquier generalización de los resultados debe hacerse con recaudos.

CONCLUSIONES

El entrenamiento de la fuerza mejora el equilibrio estático de los niños con TDC. No se observó una mejoría del equilibrio dinámico como resultado del entrenamiento de la fuerza en estos niños. ■

Agradecimiento

Quisiéramos agradecer a todos los niños que participaron de este estudio. En especial, agradecemos al Dr. Mohsen Damavandi, al Dr. Bouwien C.M. Smits-Engelsman, a Fahime Zoghi y a Dorothee Jelsma por su ayuda y respaldo técnico.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC; American Psychiatric Association: 2013.
2. Deconinck FJ, Savelsbergh GJ, De Clercq D, Lenoir M. Balance problems during obstacle crossing in children with Developmental Coordination Disorder. *Gait Posture* 2010;32(3):327-31.
3. Fong SS, Tsang WW, Ng GY. Taekwondo training improves sensory organization and balance control in children with developmental coordination disorder: a randomized controlled trial. *Res Dev Disabil* 2012;33(1):85-95.
4. Sugden D. Current approaches to intervention in children with developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(6):467-71.
5. Chen HF, Tickle-Deghnan L, Cermak CA. The treatment effectiveness of top-down approaches for children with developmental coordination disorder: A meta-analysis. *J Occupat Ther Ass* 2003;21:16-28.

6. Mandich AD, Polatajko HJ, Macnab JJ, Miller LT. Treatment of children with Developmental Coordination Disorder: what is the evidence? *Phys Occup Ther Pediatr* 2001;20(2-3):51-68.
7. Mathiowetz V, Bass Haugen J. Evaluation of Motor Behavior: traditional and contemporary views. En: Trombly CA, ed. Occupational therapy for physical dysfunction. 4th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 1995. Págs.157-85.
8. Barnhart RC, Davenport MJ, Epps SB, et al. Developmental coordination disorder. *Phys Ther* 2003;83(8):722-31.
9. Polatajko HJ, Kaplan BJ, Wilson BN. Sensory integration treatment for children with learning disabilities: Its status 20 years later. *Occupat Ther J Res* 1992;12(6):323-41.
10. Smits-Engelsman BC, Blank R, van der Kaay AC, Mosterd-van der Meijs R, et al. Efficacy of interventions to improve motor performance in children with developmental coordination disorder: a combined systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(3):229-37.
11. Kubilay NS, Yildirim Y, Kara B, Haruto lu Akdur H. Effect of balance training and posture exercises on functional level in mental retardation. *Fizyoter Rehabil* 2011;22(2):55-64.
12. Dibble LE, Hale TF, Marcus RL, Droge J, et al. High-intensity resistance training amplifies muscle hypertrophy and functional gains in persons with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(9):1444-52.
13. Scholtes VA, Becher JG, Comuth A, Dekkers H, et al. Effectiveness of functional progressive resistance exercise strength training on muscle strength and mobility in children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(6):e107-13.
14. Keogh JW, Morrison S, Barrett R. Strength and coordination training are both effective in reducing the postural tremor amplitude of older adults. *J Aging Phys Act* 2010;18(1):43-60.
15. Kaufman LB, Schilling DL. Implementation of a strength training program for a 5-year-old child with poor body awareness and developmental coordination disorder. *Phys Ther* 2007;87(4):455-67.
16. Kane K, Bell A. A core stability group program for children with developmental coordination disorder: 3 clinical case reports. *Pediatr Phys Ther* 2009;21(4):375-82.
17. Menz SM, Hatten K, Grant-Beuttler M. Strength training for a child with suspected developmental coordination disorder. *Pediatr Phys Ther* 2013;25(2):214-23.
18. Granacher U, Gollhofer A. Is there an association between variables of postural control and strength in prepubertal children? *J Strength Cond Res* 2012;26(1):210-6.
19. Granacher U, Muehlbauer T, Maestrini L, Zahner L, et al. Can balance training promote balance and strength in prepubertal children? *J Strength Cond Res* 2011;25(6):1759-66.
20. Bohannon RW. Standing balance, lower extremity muscle strength, and walking performance of patients referred for physical therapy. *Percept Mot Skills* 1995;80(2):379-85.
21. McCurdy K, Langford G. The relationship between maximum unilateral squat strength and balance in young adult men and women. *J Sports Sci Med* 2006;5(2):282-8.
22. Mombarg R, Jelsma D, Hartman E. Effect of Wii-intervention on balance of children with poor motor performance. *Res Dev Disabil* 2013;34(9):2996-3003.
23. Zwicker JG, Missiuna C, Harris SR, Boyd LA. Brain activation of children with developmental coordination disorder is different than peers. *Pediatrics* 2010;126(3):e678-86.
24. Faigenbaum A, Myer GD. Resistance training among young athletes: safety, efficacy and injury prevention effects. *Br J Sports Med* 2010;44(1):56-63.
25. Gupta S, Rao BK, Kumaran SD. Effect of strength and balance training in children with Down's syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2011;25(5):425-32.
26. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(2):364-80.
27. Hakkinen K, Alen M, Kaninen M, Newton RU, et al. Neuromuscular adaptation during prolonged strength training, detraining and re-strength-training in middle-aged and elderly people. *Eur J Appl Physiol* 2000;83(1):51-62.
28. Ebersole KT, Housh TJ, Johnson GO, Perry SR, et al. Mechanomyographic and electromyographic responses to unilateral isometric training. *J Strength Cond Res* 2002;16(2):192-201.
29. Aagaard P, Andersen JL, Dyhre-Poulsen P, Leffers et al. A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture. *J Physiol* 2001;534 (Pt 2):613-23.
30. Qiu F, Cole MH, Davids KW, Hennig EM, et al. Enhanced somatosensory information decreases postural sway in older people. *Gait Posture* 2012;35(4):630-5.
31. Alaranta H, Moffroid M, Elmqvist LG, Held J, et al. Postural control of adults with musculoskeletal impairment. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 1994;6(4):337-79.
32. Enoka RM. Neural strategies in the control of muscle force. *Muscle Nerve Suppl* 1997;5:66-69.
33. Hammett JB, Hey WT. Neuromuscular adaptation to short-term (4 weeks) ballistic training in trained high school athletes. *J Strength Cond Res* 2003;17(3):556-60.
34. Butler AA, Lord SR, Rogers MW, Fitzpatrick RC. Muscle weakness impairs the proprioceptive control of human standing. *Brain Res* 2008;1242:244-51.
35. Shumway-Cook A, Woollacott MH. Motor control: theory and practical applications. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.

Efecto del entrenamiento de la fuerza por procesos sobre el equilibrio de los niños con trastorno del desarrollo de la coordinación

The effect of strength training based on process approach intervention on balance of children with developmental coordination disorder

Estud. Hasan Kordi^a, Prof. Asoc. Dr. Mehdi Sohrabi^a,
Prof. Asist. Dr. Alireza Saberi Kakhki^a y Prof. Dr. Seyed R. Attarzadeh Hossini

RESUMEN

Introducción. El equilibrio es uno de los problemas más importantes de los niños con trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC). Según el enfoque por procesos, además del entrenamiento de la fuerza, las adaptaciones neuromusculares pueden mejorar el equilibrio. **Objetivo.** Evaluar los efectos del entrenamiento de la fuerza sobre el equilibrio estático y dinámico de los niños con TDC.

Métodos y población. En el estudio participaron niños de 7 a 9 años de edad de Teherán, y el diseño utilizado fue el de un ensayo controlado aleatorizado. A los sujetos se los separó aleatoriamente en dos grupos: experimental (n=15) y de referencia (n=15). Los participantes tuvieron 24 sesiones de ejercicio a lo largo de 12 semanas. El grupo experimental realizó el entrenamiento de la fuerza con ejercicios con la banda elástica flexible Thera-band®, mientras que el grupo de referencia hizo los ejercicios de rutina de la clase de educación física. Se midió la fuerza isométrica de los músculos abductores de la cadera y de los flexores plantares con un dinamómetro manual, y se utilizó la prueba de destrezas motoras de Bruininks-Oseretsky, segunda edición (BOT-2, por sus siglas en inglés) para medir el equilibrio estático y dinámico. Los datos se analizaron con pruebas t para muestras independientes y emparejadas.

Resultados. El entrenamiento de la fuerza aumentó significativamente la fuerza muscular de los niños con TDC ($P < 0,001$) y mejoró su equilibrio estático ($P < 0,05$); sin embargo, estos ejercicios no tuvieron un efecto significativo sobre el equilibrio dinámico ($P > 0,05$).

Conclusión. El entrenamiento de la fuerza mejora el equilibrio estático de los niños con TDC. No se observó una mejoría del equilibrio dinámico como resultado del entrenamiento de la fuerza en estos niños.

Palabras clave: centrado en procesos, entrenamiento de la resistencia, trastorno del desarrollo de la coordinación, equilibrio postural.

INTRODUCCIÓN

Los niños con trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC) no alcanzan los patrones de movimiento adecuados en coordinación con su edad.¹ El equilibrio y el control postural son los dos problemas más importantes en los niños con TDC.^{2,3} Los métodos utilizados para el tratamiento de los niños con TDC pueden dividirse en dos categorías principales: desde abajo hacia arriba y desde arriba hacia abajo.⁴ El enfoque desde abajo hacia arriba (es decir, por procesos) consiste en mejorar los déficits subyacentes y facilitar el crecimiento y la maduración neurológica, con base en la suposición de que existe una correlación directa entre los procesos subyacentes y el desempeño funcional.⁵ El enfoque por procesos se basa en la presunción de que la función motora correcta es resultado de un sistema neuromuscular que funciona adecuadamente.^{6,7} Según la hipótesis del enfoque por procesos, mejorar las funciones corporales, tales como la integración de los sentidos, la cinestesia, la fuerza muscular, la estabilidad lumbopélvica, la percepción visual y motora, y otras funciones similares, permite optimizar las habilidades funcionales.^{4,8,9} Por lo tanto, el entrenamiento de la fuerza podría considerarse una intervención basada en procesos, siempre y cuando se realice con el objetivo de incrementar la fuerza muscular implicada.¹⁰

a. Universidad
Ferdowsi de
Mashhad, Mashhad,
Irán.

Correspondencia:
Dr. Mehdi Sohrabi:
sohrabi@um.ac.ir

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-4-2016
Aceptado: 18-7-2016

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.526>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.526>

En estudios ampliados, se observaron efectos positivos de los programas de entrenamiento de la fuerza sobre la optimización de la fuerza muscular y el mejoramiento del equilibrio en los niños con síndrome de Down,¹¹ los pacientes con enfermedad de Parkinson,¹² los niños con parálisis cerebral¹³ y las personas de edad avanzada¹⁴ En algunos estudios de casos, se halló que el entrenamiento de la fuerza mejoró la fuerza muscular, la motricidad gruesa y la propiocepción¹⁵ las funciones motoras¹⁶ y el desempeño de la motricidad gruesa¹⁷ en los niños con TDC. Sin embargo, en una serie de estudios, se observaron resultados contradictorios: no se informó una correlación significativa entre el control postural y la fuerza muscular, y se concluyó que eran independiente uno del otro.¹⁸⁻²¹

Es importante el tratamiento de los trastornos del equilibrio en los niños con TDC.²² Es más, los hallazgos opuestos y diferentes en relación con el efecto del entrenamiento de la fuerza sobre el equilibrio dieron lugar a este estudio, cuyo objetivo fue evaluar los efectos del entrenamiento de la fuerza para mejorar el equilibrio estático y dinámico en los niños con TDC.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Ensayo clínico controlado aleatorizado, simple ciego con un diseño de valoración previa y posterior a la prueba con un grupo de referencia.

La asignación aleatoria fue realizada por un investigador independiente que no participó en el proceso de inclusión de los sujetos. Se usó una tabla de números aleatorios para generar la secuencia de asignación al grupo experimental o al grupo control. La misma se implementó a través de sobres cerrados opacos para garantizar la asignación oculta.

Seleccionamos a 475 niños voluntarios de entre 7 y 9 años de edad, alumnos de dos escuelas primarias de Teherán, Irán. El estudio se llevó a cabo en el gimnasio bajo techo de las escuelas, entre enero y marzo de 2016. Criterios de inclusión: diagnóstico de TDC con base en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV,¹ edad cronológica entre 7 y 9 años de edad, síntomas de TDC y coeficiente intelectual normal (por encima de 75). Criterios de exclusión: síntomas de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), participación irregular en las sesiones de entrenamiento, trastorno neurológico, locomotor o visual grave según el diagnóstico de un psicólogo y un médico.²³

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres de cada participante y el asentimiento del niño cuando correspondía, antes de la selección y recolección de datos. La magnitud mínima del efecto del entrenamiento motor (entrenamiento grupal) para mejorar la destreza motora de las personas con TDC es 0,54. En consecuencia, fue necesaria una muestra de 29 participantes para alcanzar una potencia estadística de 0,8 en las mediciones previa y posterior a la prueba en dos grupos de niños con TDC, con un nivel alfa de 0,05.³ El estudio recibió la aprobación del comité de ética de investigación de la Universidad de Ciencias Médicas de Mashhad.

Variables y herramientas

La fuerza isométrica de los músculos abductores de la cadera y de los flexores plantares se estableció como variable para la evaluación de la fuerza muscular. Además, se estableció el desempeño del equilibrio estático y dinámico con los ojos abiertos y cerrados como variable para evaluar el dominio del equilibrio.

Se midieron la estatura, el peso y el índice de masa corporal (IMC). La estatura de los niños se midió en dos instancias, con un estadímetro de pared con una precisión de 0,1 cm y con el niño parado y descalzo. El peso de los participantes se midió con una balanza digital Seca (modelo 769G21, Alemania) con una precisión de 0,1 kg y con el niño vestido con la menor cantidad de ropa posible. El IMC se calculó con base en la ecuación estándar (peso [en kilogramos]/estatura [elevada al cuadrado]).²⁴

Batería de Evaluación del Movimiento para niños, segunda edición (MABC-2, por sus siglas en inglés). En este estudio, se utilizaron los criterios de la franja etaria 2 (de 7 a 10 años) para la selección de los participantes. En general, los niños con un puntaje por debajo del percentilo 15 cumplen con los criterios diagnósticos. La validez y la fiabilidad de la prueba MABC-2 son aceptables.

Los intervalos de fiabilidad entre evaluadores variaron entre 0,92 y 1,00, mientras que la fiabilidad prueba-contraprueba varió entre 0,62 y 0,92.²²

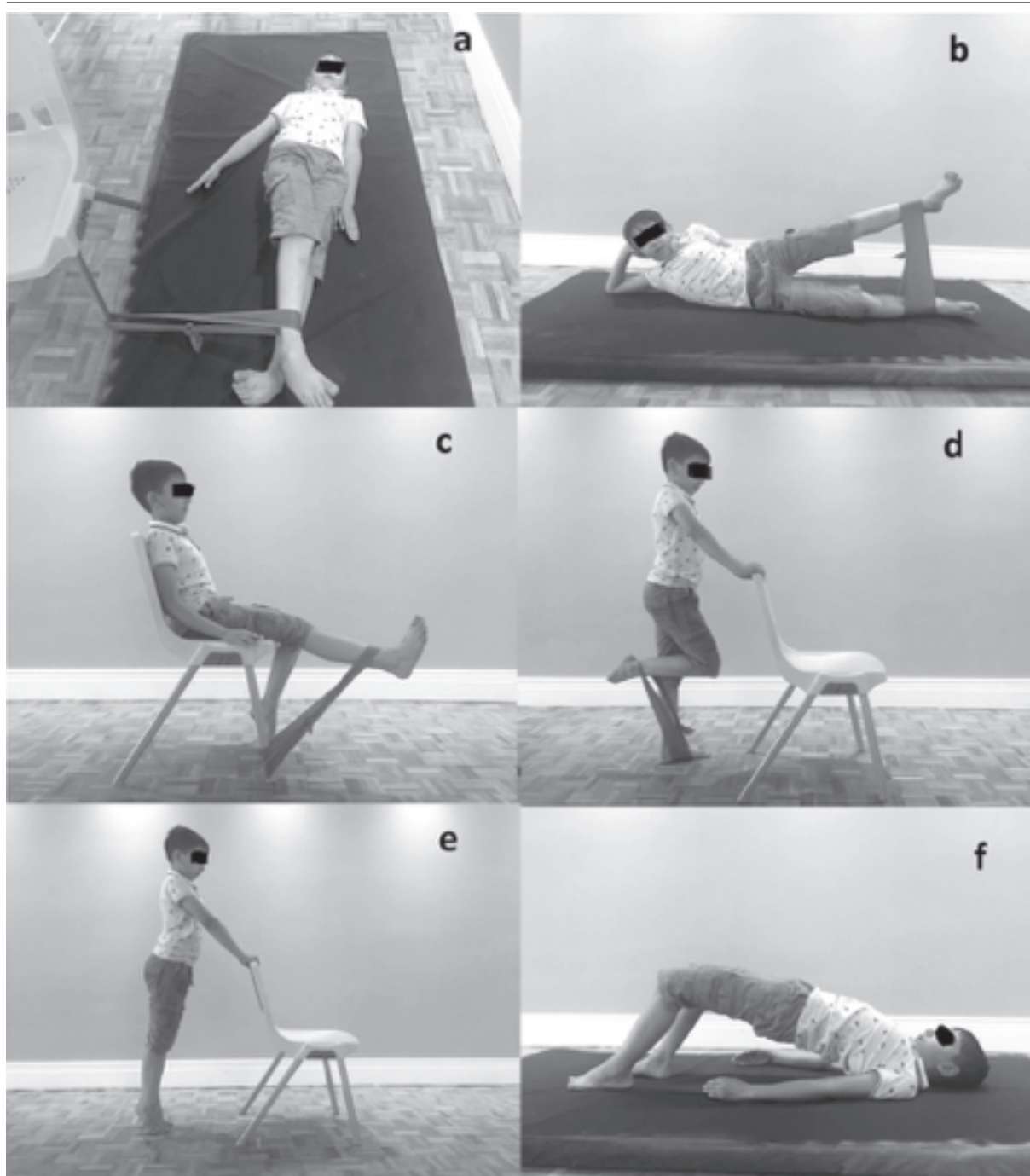
Dinamómetro manual. La fuerza de los músculos abductores de la cadera y de los flexores plantares se midió con un dinamómetro fijado a mano, fabricado por JTech Medical Company (Salt Lake City, EE. UU.). La evaluación se realizó conforme al manual del dispositivo (Commander PowerTrack II). Es frecuente el uso del dinamómetro manual como

instrumento válido en diversas investigaciones para medir la fuerza de los músculos de las extremidades inferiores en los niños.¹⁶

Prueba de destreza motora de Bruininks-Oseretsky, segunda edición (BOT-2, por sus siglas en inglés). La BOT-2 abarca el rango etario de 4 a 21 años. La subcategoría de equilibrio de la BOT-

2 incluye nueve tareas por separado: cuatro se realizan con los ojos abiertos y el resto, con los ojos cerrados. La fiabilidad prueba-contraprueba de la BOT-2 fue suficiente (0,85), mientras que la fiabilidad entre evaluadores fue de 0,98. La validez de constructo está también fuertemente respaldada.²²

FIGURA 1. Plan de entrenamiento de la fuerza: a. aducción unilateral de la cadera en decúbito supino; b. abducción de la cadera en decúbito lateral; c. extensión unilateral de la rodilla en sedestación; d. flexión unilateral de la rodilla en bipedestación; e. elevación bilateral de los talones en bipedestación; f. puente de hombros en decúbito supino



Intervenciones

Los participantes asistieron a dos sesiones de entrenamiento de la fuerza (grupo experimental) o de educación física (EF) habitual (grupo de referencia) de 60 min cada una por semana durante 12 semanas consecutivas (24 sesiones). Dichas sesiones se llevaron a cabo en la clase de educación física. El profesor de EF habitual y un especialista certificado en fuerza y acondicionamiento con experiencia en el entrenamiento de niños brindaron las instrucciones en cada clase. Los participantes del grupo de referencia no formaron parte del entrenamiento de la fuerza sino que asistieron a la clase de EF habitual, dos veces por semana (domingos y martes) durante el período del estudio en una clase por separado al mismo tiempo que el grupo experimental. Dos expertos en pruebas de la fuerza muscular y los procedimientos de la BOT-2 y la MABC-2 hicieron todas las mediciones.

El programa de entrenamiento de la fuerza

se diseñó con base en el método recomendado por la Academia Estadounidense de Pediatría, que es un programa de entrenamiento con carga moderada.²⁴

El protocolo de entrenamiento de la fuerza se centró en fortalecer los músculos lumbopélvicos y de las extremidades inferiores que participan del equilibrio estático y dinámico, entre otros, los abductores y aductores de las piernas, los flexores y extensores de las rodillas, los abdominales, los extensores de la espalda y los flexores plantares.^{17,25} Se optó por el programa de entrenamiento de la fuerza con bandas elásticas Thera-Band®, según el peso y en decúbito prono o supino,¹⁷ pero no se aplicaron los programas que incluían levantamiento de pesas y máquinas de musculación (Figura 1).

En la *Tabla 1*, se describen la estructura y el contenido del programa de entrenamiento de la fuerza. Los participantes hicieron dos series de 10 repeticiones de cada ejercicio primario durante la primera semana, y a lo largo del período de

TABLA 1. Cronograma de entrenamiento de la fuerza del grupo experimental

Ejercicio	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9	Semana 10	Semana 11	Semana 12
1†	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
2	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
3	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
4	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
5	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
6	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15

† Tipo de ejercicio según lo siguiente: 1. Aducción unilateral de la cadera en decúbito supino; 2. Abducción de la cadera en decúbito lateral; 3. Extensión unilateral de la rodilla en sedestación; 4. Flexión unilateral de la rodilla en bipedestación; 5. Elevación bilateral de los talones en bipedestación; 6. Puente de hombros en decúbito supino.

TABLA 2. Descripción de los participantes del estudio

Grupo	N	Niño	Niña	Peso (kg)	Estatura (cm)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)
Experimental	15	10	5	26,33 ± 3,51	120,93 ± 2,78	8,01 ± 0,54	26,33 ± 3,51
De referencia	15	12	3	25,00 ± 2,26	119,60 ± 3,135	7,70 ± 0,63	25,00 ± 2,26

TABLA 3. Prueba t en muestras emparejadas para comparar la fuerza isométrica antes y después de la prueba

	Grupo	Antes de la prueba media (DE)	Después de la prueba media (DE)	t	P	df	Error estándar de la media
Hip abduction	Experimental	7,15 ± 1,23	9,86 ± 1,28	-8,703	0,0001*	14	0,31033
	De referencia	7,51 ± 1,16	7,45 ± 1,21	0,460	0,653	14	0,13918
Dorsi flexion	Experimental	8,62 ± 1,16	10,95 ± 1,34	-8,081	0,0001*	14	0,28881
	De referencia	7,98 ± 1,01	7,81 ± 0,66	0,956	0,355	14	0,18474

* (p < 0,05)

entrenamiento de 12 semanas pasaron de dos a tres series y de 10 a 15 repeticiones de cada ejercicio.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron mediante estadística descriptiva (media y desviación estándar) y se aseguró la distribución normal de los datos con la prueba de Shapiro-Wilk; luego, se usó la prueba t en muestras independientes y emparejadas con un nivel alfa de 0,05; y se usó el programa SPSS, versión 18.

RESULTADOS

Se seleccionó a 475 niños voluntarios de entre 7 y 9 años de edad; 56 tenían síntomas de TDC. Se excluyó a cuatro de ellos debido a la negativa de sus padres a participar y a otros 22 debido a que tenían síntomas de TDAH. Al resto de los niños se los distribuyó aleatoriamente en dos grupos de 15 niños cada uno (grupo experimental y grupo de referencia), quienes completaron su participación en el estudio.

En la *Tabla 2*, se brinda información sobre la distribución por sexo, edad, estatura, peso e IMC de los participantes del estudio. En la *Tabla 3*, se presentan la media y la desviación estándar de

las variables fuerza muscular y destreza motora antes y después de la prueba, correspondientes a ambos grupos.

Según los resultados de la prueba de Shapiro-Wilk, la distribución de las variables equilibrio y fuerza muscular era normal en ambos grupos ($p > 0,05$). La prueba t en muestras independientes entre ambos grupos antes de la prueba indicó que no había una diferencia significativa en las variables fuerza isométrica y equilibrio ($P < 0,05$). La comparación entre los puntajes medios de fuerza muscular antes y después de la prueba usando la prueba t en muestras emparejadas mostró que el programa de entrenamiento de la fuerza incrementó significativamente la fuerza isométrica de los músculos de la cadera y los dorsiflexores (*Tabla 3*).

Para observar el efecto del entrenamiento de la fuerza sobre el equilibrio estático y dinámico, se compararon los puntajes medios obtenidos antes y después de la prueba con el resultado de la prueba t en muestras emparejadas (*Tabla 4*). Los resultados indicaron que el entrenamiento de la resistencia aumentó significativamente el desempeño de los niños con TDC en los siguientes ejercicios: sostenerse de pie sobre una línea, sostenerse en

TABLA 4. Comparación de los puntajes medios del equilibrio estático y dinámico antes y después de la prueba

	Grupo	Antes de la prueba media (DE)	Después de la prueba media (DE)	t	P	df	Error estándar de la media
Sostenerse de pie sobre una línea	Experimental	4,13 ± 0,83	4,80 ± 0,86	-3,568	0,003*	14	0,187
	De referencia	4,01 ± 1,00	4,13 ± 0,91	-0,619	0,546	14	0,215
Caminar hacia adelante sobre una línea	Experimental	3,73 ± 0,96	4,00 ± 1,13	-0,845	0,413	14	0,316
	De referencia	4,20 ± 1,01	3,93 ± 0,70	1,169	0,262	14	0,228
Sostenerse en una pierna sobre una línea	Experimental	2,93 ± 0,96	4,40 ± 0,83	-7,643	0,0001*	14	0,192
	De referencia	3,47 ± 1,12	3,67 ± 0,82	-1,382	0,189	14	0,145
Sostenerse con los pies separados sobre una línea (ojos cerrados)	Experimental	3,07 ± 0,79	3,67 ± 0,82	-2,201	0,045*	14	0,273
	De referencia	2,93 ± 0,59	3,33 ± 0,72	-1,572	0,138	14	0,254
Caminar hacia adelante sobre una línea (poniendo un pie adelante del otro)	Experimental	3,00 ± 0,75	2,93 ± 0,59	0,367	0,719	14	0,182
	De referencia	3,40 ± 0,73	3,00 ± 0,65	1,702	0,111	14	0,235
Sostenerse en una pierna sobre una línea (ojos cerrados)	Experimental	2,07 ± 0,79	2,13 ± 0,64	-0,564	0,582	14	0,118
	De referencia	1,87 ± 0,64	2,00 ± 0,53	-1,468	0,164	14	0,091
Sostenerse en una pierna sobre una barra de equilibrio	Experimental	2,73 ± 0,70	3,87 ± 0,74	-4,141	0,001*	14	0,274
	De referencia	2,60 ± 0,83	2,80 ± 0,77	-1,871	0,082	14	0,107
Sostenerse con un pie adelante del otro sobre una barra de equilibrio	Experimental	2,87 ± 0,64	3,20 ± 0,67	-2,646	0,019*	14	0,126
	De referencia	3,20 ± 0,67	3,27 ± 0,59	-1,000	0,334	14	0,067
Sostenerse en una pierna sobre una barra de equilibrio (ojos cerrados)	Experimental	1,67 ± 0,62	1,73 ± 0,45	-0,435	0,670	14	0,153
	De referencia	2,07 ± 0,79	2,13 ± 0,64	-0,367	0,719	14	0,182

* (p < 0,05)

una pierna sobre una línea, sostenerse con los pies separados sobre una línea (ojos cerrados), sostenerse en una pierna sobre una barra de equilibrio y sostenerse con un pie adelante del otro sobre una barra de equilibrio, aunque este último ejercicio no tuvo un efecto significativo sobre los elementos del equilibrio dinámico.

Los resultados de la prueba *t* en muestras independientes después de la prueba mostraron diferencias significativas entre ambos grupos en los siguientes ejercicios: sostenerse de pie sobre una línea ($t= 2,054$; $p= 0,049$), sostenerse en una pierna sobre una línea ($t= 2,442$; $p= 0,021$), sostenerse en una pierna sobre una barra de equilibrio ($t= 3,848$; $p= 0,001$).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio era determinar el efecto del entrenamiento de la fuerza para mejorar el equilibrio estático y dinámico en los niños con TDC. Los resultados indicaron que el programa de entrenamiento de la fuerza incrementa la fuerza muscular de los niños con TDC. Este hallazgo coincidió con ciertas investigaciones previas sobre TDC,^{15,16} aunque no fue congruente con los informes de Menz y col.,¹⁷ Sin embargo, la niña estudiada por Menz y col.,¹⁷ tenía 7 años de edad y presentaba apraxia, hipotonía y síntomas de retraso motor, además de TDC. Asimismo, su programa de entrenamiento de la fuerza incluyó el uso de máquinas de musculación. Por ello, podría decirse que la diferencia en el nivel y la gravedad de los trastornos de los sujetos de estos dos estudios y los distintos modelos aplicados son los principales motivos de incoherencia entre este estudio y el llevado a cabo por Menz y col.,¹⁷ El desarrollo de la fuerza consiste en la función coordinada de los sistemas nervioso, muscular y metabólico. Las adaptaciones se producen como resultado del entrenamiento de la fuerza y mejoraron la fuerza máxima, incluidas las adaptaciones neuronales, tales como el mayor reclutamiento de unidades motoras, la participación de las unidades motoras en los músculos agonistas, la estimulación más frecuente de las unidades motoras, la inhibición espontánea, el aumento de la cooperación neuromuscular y las adaptaciones musculares, como el mayor tamaño de la sección transversal de la fibra muscular y los cambios en la estructura muscular.^{26,27} Durante las primeras etapas del entrenamiento de la fuerza en niños, las adaptaciones neuronales son el principal mecanismo para aumentar la fuerza.²⁸ Por lo tanto, es posible que ciertas

adaptaciones neuronales que se producen a nivel muscular debido a la mayor coordinación inter- e intramuscular sean la causa del incremento de la fuerza de los sujetos del estudio.²⁹

En otra parte de los resultados, se observó que el entrenamiento de la fuerza provoca mejoras significativas del equilibrio estático en los niños con TDC. Estos hallazgos coinciden con los de Kaufman y Schilling,¹⁵ Kane y Bell¹⁶ y Menz y col.,¹⁷ aunque no con los resultados de Granacher y Gollhofer,¹⁸ de Granacher y col.,¹⁹ y de McCurdy y Langford.²¹ Tal vez la diferencia en los resultados se deba a las diferencias entre los participantes, los programas de entrenamiento y el método utilizado para medir el equilibrio. Si bien los sistemas somatosensitivo y vestibular tienen una función importante en el control del equilibrio,³⁰ el control postural adecuado depende de la biomecánica del sistema locomotor (estabilidad y estructura de la articulación), así como el control neuromuscular adecuado. De hecho, los músculos controlan, a través de las articulaciones, el equilibrio, y los músculos del tronco, la cadera, las rodillas y los tobillos tienen una función crítica en la regulación del equilibrio.³¹ Enoka³² considera que el aumento de la fuerza muscular a través del entrenamiento puede ser producto de los cambios en los mecanismos neuronales, incluidos el mayor rendimiento de los centros supraespinales, los cambios en las vías neuronales que reducen la actividad de los músculos antagonistas, el aumento de la actividad de los músculos agonistas o la comunicación eficaz mediante las vías interneuronales. Las adaptaciones neuronales específicas que tienen lugar en los músculos como resultado del entrenamiento de la fuerza se deben al aumento de la coordinación de tipo intramuscular o intermuscular, o de ambas. Las adaptaciones neuronales intramusculares incluyen la activación de las unidades motoras, la frecuencia de la activación, la sincronización de la activación de las unidades motoras y el reflejo miotático, mientras que las adaptaciones intermusculares son la activación de los músculos (sinérgicos) correspondientes y la co-contracción de los músculos antagonistas.³³ Por lo tanto, es posible concluir que las adaptaciones neuromusculares y la optimización de los músculos y las articulaciones sensoriales se produjeron como resultado del entrenamiento de la fuerza y mejoraron el equilibrio estático en los niños con TDC que participaron del estudio. Según los resultados, el entrenamiento de la fuerza no causó un efecto significativo sobre el

equilibrio dinámico de los niños con TDC. Los resultados coincidieron con los hallazgos de Bohannon²⁰ en pacientes derivados para recibir fisioterapia, de Granacher y Gollhofer,¹⁸ y de Granacher y col.,¹⁹ en niños prepúberes, aunque no fueron congruentes con los resultados de Kaufman y Schilling,¹⁵ de Kane y Bell,¹⁶ y de Menz y col.,¹⁷ en niños con déficit motor. Podría decirse que tales incongruencias se deben a los distintos métodos de investigación y evaluación del equilibrio y a la diferencia en el nivel y la gravedad del trastorno de los sujetos. Con base en los hallazgos de Granacher y Gollhofer,¹⁸ sería posible presentar la hipótesis de que distintos mecanismos neuromusculares son responsables de regular el control postural estático y dinámico. En consecuencia, podría razonarse que la postura estática está regulada y controlada por información visual y propioceptiva, mientras que la postura dinámica está organizada principalmente por información visual. En investigaciones previas, no se demostraron asociaciones significativas entre las variables del control postural y la fuerza muscular, tanto en niños^{18,19} como en adultos mayores.²¹ Granacher y Gollhofer¹⁸ no lograron detectar correlaciones significativas entre la alteración del control del equilibrio estático y dinámico, y las acciones musculares isométricas y dinámicas. Sobre la base de nuestros resultados y los hallazgos publicados en relación con distintos grupos etarios y metodologías de prueba,^{19,21} parecería factible argumentar que el control postural y la fuerza muscular son independientes uno del otro,¹⁸ y que esto se contradice con la suposición del enfoque por procesos.

El proceso del equilibrio se basa en dos factores: el sentido adecuado y la función muscular. El fortalecimiento de los músculos puede mejorar su función; de hecho, el equilibrio es el resultado de la interacción de los componentes sensoriales, tales como los sistemas vestibular, visual y de propioceptividad, que coordina las contracciones de los músculos de las piernas.³⁴ Según la teoría de los sistemas dinámicos, que recientemente se ha convertido en la base de las investigaciones sobre movimiento y equilibrio, la capacidad de controlar la postura corporal y el equilibrio en el espacio es el resultado de una interacción compleja entre diversos sistemas (locomotor y nervioso), y la importancia de cada sistema difiere según su objetivo de movimiento y las circunstancias.²¹ En este modelo, el sistema nervioso central utiliza los

datos recibidos de los sistemas visual, vestibular y somatosensible y se vuelve consciente del centro de gravedad del cuerpo y la superficie de soporte, y así activa los patrones motores preprogramados en forma de respuestas motoras.³⁵ Para justificar esto, podría decirse que, dado que una de las tareas del sistema vestibular es resolver los conflictos sensoriales, y este sistema funciona deficientemente en los niños con TDC,³ la tarea del equilibrio dinámico en estos niños no mejora con el mero entrenamiento de la fuerza y el aumento de la fuerza muscular. Por lo tanto, según el tipo de tarea y la función de los sistemas que participan, el resultado confirma la teoría de los sistemas dinámicos. Algunas de las limitaciones de este estudio son la falta de registros de datos sobre cambios neuromusculares y la función de otras componentes que participan en mantener el equilibrio, como el sistema vestibular y el cerebelo, y el tamaño pequeño de la muestra; por este motivo, cualquier generalización de los resultados debe hacerse con recaudos.

CONCLUSIONES

El entrenamiento de la fuerza mejora el equilibrio estático de los niños con TDC. No se observó una mejoría del equilibrio dinámico como resultado del entrenamiento de la fuerza en estos niños. ■

Agradecimiento

Quisiéramos agradecer a todos los niños que participaron de este estudio. En especial, agradecemos al Dr. Mohsen Damavandi, al Dr. Bouwien C.M. Smits-Engelsman, a Fahime Zoghi y a Dorothee Jelsma por su ayuda y respaldo técnico.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC; American Psychiatric Association: 2013.
2. Deconinck FJ, Savelsbergh GJ, De Clercq D, Lenoir M. Balance problems during obstacle crossing in children with Developmental Coordination Disorder. *Gait Posture* 2010;32(3):327-31.
3. Fong SS, Tsang WW, Ng GY. Taekwondo training improves sensory organization and balance control in children with developmental coordination disorder: a randomized controlled trial. *Res Dev Disabil* 2012;33(1):85-95.
4. Sugden D. Current approaches to intervention in children with developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(6):467-71.
5. Chen HF, Tickle-Deghnan L, Cermak CA. The treatment effectiveness of top-down approaches for children with developmental coordination disorder: A meta-analysis. *J Occupat Ther Ass* 2003;21:16-28.

6. Mandich AD, Polatajko HJ, Macnab JJ, Miller LT. Treatment of children with Developmental Coordination Disorder: what is the evidence? *Phys Occup Ther Pediatr* 2001;20(2-3):51-68.
7. Mathiowetz V, Bass Haugen J. Evaluation of Motor Behavior: traditional and contemporary views. En: Trombly CA, ed. Occupational therapy for physical dysfunction. 4th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 1995. Págs.157-85.
8. Barnhart RC, Davenport MJ, Epps SB, et al. Developmental coordination disorder. *Phys Ther* 2003;83(8):722-31.
9. Polatajko HJ, Kaplan BJ, Wilson BN. Sensory integration treatment for children with learning disabilities: Its status 20 years later. *Occupat Ther J Res* 1992;12(6):323-41.
10. Smits-Engelsman BC, Blank R, van der Kaay AC, Mosterd-van der Meijis R, et al. Efficacy of interventions to improve motor performance in children with developmental coordination disorder: a combined systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(3):229-37.
11. Kubilay NS, Yildirim Y, Kara B, Haruto lu Akdur H. Effect of balance training and posture exercises on functional level in mental retardation. *Fizyoter Rehabil* 2011;22(2):55-64.
12. Dibble LE, Hale TF, Marcus RL, Droge J, et al. High-intensity resistance training amplifies muscle hypertrophy and functional gains in persons with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(9):1444-52.
13. Scholtes VA, Becher JG, Comuth A, Dekkers H, et al. Effectiveness of functional progressive resistance exercise strength training on muscle strength and mobility in children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(6):e107-13.
14. Keogh JW, Morrison S, Barrett R. Strength and coordination training are both effective in reducing the postural tremor amplitude of older adults. *J Aging Phys Act* 2010;18(1):43-60.
15. Kaufman LB, Schilling DL. Implementation of a strength training program for a 5-year-old child with poor body awareness and developmental coordination disorder. *Phys Ther* 2007;87(4):455-67.
16. Kane K, Bell A. A core stability group program for children with developmental coordination disorder: 3 clinical case reports. *Pediatr Phys Ther* 2009;21(4):375-82.
17. Menz SM, Hatten K, Grant-Beuttler M. Strength training for a child with suspected developmental coordination disorder. *Pediatr Phys Ther* 2013;25(2):214-23.
18. Granacher U, Gollhofer A. Is there an association between variables of postural control and strength in prepubertal children? *J Strength Cond Res* 2012;26(1):210-6.
19. Granacher U, Muehlbauer T, Maestrini L, Zahner L, et al. Can balance training promote balance and strength in prepubertal children? *J Strength Cond Res* 2011;25(6):1759-66.
20. Bohannon RW. Standing balance, lower extremity muscle strength, and walking performance of patients referred for physical therapy. *Percept Mot Skills* 1995;80(2):379-85.
21. McCurdy K, Langford G. The relationship between maximum unilateral squat strength and balance in young adult men and women. *J Sports Sci Med* 2006;5(2):282-8.
22. Mombarg R, Jelsma D, Hartman E. Effect of Wii-intervention on balance of children with poor motor performance. *Res Dev Disabil* 2013;34(9):2996-3003.
23. Zwicker JG, Missiuna C, Harris SR, Boyd LA. Brain activation of children with developmental coordination disorder is different than peers. *Pediatrics* 2010;126(3):e678-86.
24. Faigenbaum A, Myer GD. Resistance training among young athletes: safety, efficacy and injury prevention effects. *Br J Sports Med* 2010;44(1):56-63.
25. Gupta S, Rao BK, Kumaran SD. Effect of strength and balance training in children with Down's syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2011;25(5):425-32.
26. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(2):364-80.
27. Hakkinen K, Alen M, Kaninen M, Newton RU, et al. Neuromuscular adaptation during prolonged strength training, detraining and re-strength-training in middle-aged and elderly people. *Eur J Appl Physiol* 2000;83(1):51-62.
28. Ebersole KT, Housh TJ, Johnson GO, Perry SR, et al. Mechanomyographic and electromyographic responses to unilateral isometric training. *J Strength Cond Res* 2002;16(2):192-201.
29. Aagaard P, Andersen JL, Dyhre-Poulsen P, Leffers et al. A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture. *J Physiol* 2001;534 (Pt 2):613-23.
30. Qiu F, Cole MH, Davids KW, Hennig EM, et al. Enhanced somatosensory information decreases postural sway in older people. *Gait Posture* 2012;35(4):630-5.
31. Alaranta H, Moffroid M, Elmqvist LG, Held J, et al. Postural control of adults with musculoskeletal impairment. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 1994;6(4):337-79.
32. Enoka RM. Neural strategies in the control of muscle force. *Muscle Nerve Suppl* 1997;5:66-69.
33. Hammett JB, Hey WT. Neuromuscular adaptation to short-term (4 weeks) ballistic training in trained high school athletes. *J Strength Cond Res* 2003;17(3):556-60.
34. Butler AA, Lord SR, Rogers MW, Fitzpatrick RC. Muscle weakness impairs the proprioceptive control of human standing. *Brain Res* 2008;1242:244-51.
35. Shumway-Cook A, Woollacott MH. Motor control: theory and practical applications. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.

The effect of strength training based on process approach intervention on balance of children with developmental coordination disorder

Hasan Kordi, PhD Student^a, Assoc. Prof. Mehdi Sohrabi, Ph.D.^a,
Assist. Prof. Alireza Saberi Kakhki, Ph.D.^a and Prof. Seyed R. Attarzadeh Hossini, Ph.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Balance is one of the main problems of children with developmental coordination disorder (DCD). According to process-oriented approach, besides strength training, neuromuscular adaptations can improve balance.

Objective. To evaluate the effects of strength training on improving static and dynamic balance in DCD children.

Methods and population. Children between 7 to 9 years old in Tehran participated in the study through randomized controlled trial design. Subjects were randomly divided into two experimental (n = 15) and control (n= 15) groups. The participants exercised for 12 weeks and 24 sessions. The experimental group received strength training using flexible Thera-band elastic exercise and control group received routine exercises in physical education class. Isometric strength of hip abductor muscles and plantar flexors were measured using hand held dynamometer, and Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2) was used for measurement of static and dynamic balance. Data were analyzed using independent and paired sample t-tests.

Results. Strength training significantly increased muscle strength in DCD children (P <0.001) and improved their static balance performance (P <0.05); however, these exercises had no significant effect on their dynamic balance performance (P >0.05).

Conclusion. The strength training leads to static balance improve in DCD children. There was not an improvement in dynamic balance through the strength training in these children.

Key words: process oriented, resistance training, developmental coordination disorder, postural balance.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.526>

INTRODUCTION

Children with developmental coordination disorder (DCD) are those children who do not develop the proper movement patterns coordinated with their age.¹ Balance and postural control are two major problems in DCD children.^{2,3} The approaches used to treat DCD

children can be divided into two main categories: bottom-up and top-down.⁴ Bottom-up approaches (i.e. process-oriented approach) are based on improving underlying deficits and facilitating the growth and neuromaturation, with the assumption that there is direct correlation between underlying processes and functional performance.⁵ The process-oriented approach is based on the assumption that the correct motor function is the result of proper function of neuromuscular system.^{6,7} According to the hypothesis of process-oriented approach, improving body functions such as sensitive integration, kinaesthesia, muscle strength, core stability, visual- motor perception and functions similar to them leads to better performance skills.^{4,8,9} Therefore, strength training may be considered as a process-oriented intervention method, if it is done with the aim of increasing involved muscle strength.¹⁰

Extended studies showed the positive effects of strength training programs on enhancement of muscle strength and improvement of balance in children with Down syndrome,¹¹ patients suffering from Parkinson's disease,¹² children with cerebral palsy¹³ and the elderly.¹⁴ Also some case studies found that strength training improved the muscle strength; gross motor function and proprioception,¹⁵ motor functions¹⁶ and performance of gross motor skills¹⁷ of DCD children. But a series of studies had contradictory results; they reported no significant correlation between postural control and muscle strength and concluded that postural control and muscle strength are independent from each other.¹⁸⁻²¹

a. Physical education and sport science department, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

E-mail address:
Dr. Mehdi Sohrabi:
sohrabi@um.ac.ir

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 4-7-2016
Accepted: 7-18-2016

The treatment of balance problems in DCD children is important.²² Furthermore, the conflicting and different views in research findings related to the effect of strength training on balance led to the present study with the objective to evaluate the effects of strength training on improving strength and static and dynamic balance in children with DCD.

POPULATION AND METHODS

Study design: randomized controlled clinical trial, single-blind, pre and post-test assessment with a reference group.

Randomization was performed by an independent researcher who was not involved in the process of inclusion of subjects. A table of random numbers was used to generate the allocation sequence to the experimental or the control group. Concealed allocation was ensured by using opaque sealed envelopes.

We screened 475 volunteer children, aged 7 to 9 years, from two primary schools in Tehran, Iran. This study was done at indoor gym of their schools between Jan 2016 to Mar 2016. The inclusion criteria were: diagnosis of DCD based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- IV,¹ having chronological age of 7 to 9 years, having symptoms of DCD and a normal IQ (above 75). Exclusion criteria were having attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms, not regularly participating in the training sessions, having severe neurological, musculoskeletal and vision problems as diagnosed by a psychologist and a physician.²³

Written informed consent was obtained from each participant and parent before the screening and data collection. The minimal effect size for motor training (group training) in improving the motor proficiency of persons with DCD is 0.54. Therefore, a sample of 29 participants was necessary to achieve a statistical power of 0.8 in pretest and post-test measurements of two DCD groups with the alpha level set at 0.05.³ This study was approved by the Research Ethics Committee of Mashhad University of Medical Sciences.

Variables and tools

Isometric muscle strength of hip abductors and plantar flexor were intended variables for evaluate muscle strength. Static and dynamic balance performances of participants with open and close eyes were variables that evaluated balance proficiency.

Height, weight and body mass index measurement: The height of children were measured 2 times using a wall mounted stadiometer with accuracy of 0.1 cm and in standing position without shoes. Participants' weights were measured in minimal clothing using Seca digital scale (769G21 model, Germany) with the accuracy of 0.1 kg. Body mass index (BMI) was calculated using the standardized equation (mass/height [in kilograms per square meter]).²⁴

Movement Assessment Battery for Children-2 (MABC-2). In this study, Age band 2 (7 to 10 years) was utilized for screening the participant. Typically, children obtaining scores below the 15 percentile meet diagnostic criteria. The MABC-2 test has acceptable validity and reliability. Inter-rater reliability ranges from 0.92 to 1.00 and the test-retest reliability from 0.62 to 0.92.²²

Hand-held dynamometer (HHD). To assess the strength of hip abductors and plantar flexor a dynamometer fixed by hand made by J Tech Medical Company (Salt Lake City, US) was used. The assessment was done according to the manual of device (Commande Power Track II). Hand-held dynamometers are frequently used as a valid instrument in various researches for measuring the strength of children's lower limb muscles.¹⁶

Bruininks-Oseretsky Test of motor proficiency (BOT-2). The BOT-2 covers the age range of 4 to 21 years old. The BOT-2 balance subset includes 9 separate tasks, of which 4 are performed with eyes open, and then eyes closed. The BOT-2 test has a sufficient test-retest reliability of 0.85 and inter-rater reliability of 0.98. There is also strong support for adequate construct validity.²²

Interventions

The participants attended two 60 min session of strength training (experimental group) or ordinary physical education (control group) held at their physical education (PE) class per week for 12 consecutive weeks (24 sessions). The regular PE teacher and a Certified Strength and Conditioning Specialist who had experience in training with children provided instruction every class. Participants in control group did not perform strength training but attended their regular PE class twice per week (Sunday and Tuesday) during the study period in a different class by the same time that experimental group. All measurements were made by two persons who are expert in muscle strength testing and procedure of BOT-2 and MABC-2.

The strength training program was designed based on the method recommended by American Academy of Pediatrics which is a moderate load training program.²⁴ The strength training protocol emphasized strengthening the core muscles and lower limb muscles involved in static and dynamic balance included: leg abductors and

adductors, knee flexor and extensors, abdominals, back extensors and plantar flexors.^{17,25} Strength training program in which Thera-Band® elastic bands were used with the consideration of body weight in supine or prone positions¹⁷ was chosen and programs including free weight training and weight machines were not applied (Figure 1).

FIGURE 1. Plan of strength training. a: Supine position unilateral hip adduction; b: Side-lying hip abduction; c: Seated unilateral knee extension; d: Standing position unilateral knee flexion; e: Standing bilateral heel raises; f: Supine position bridging

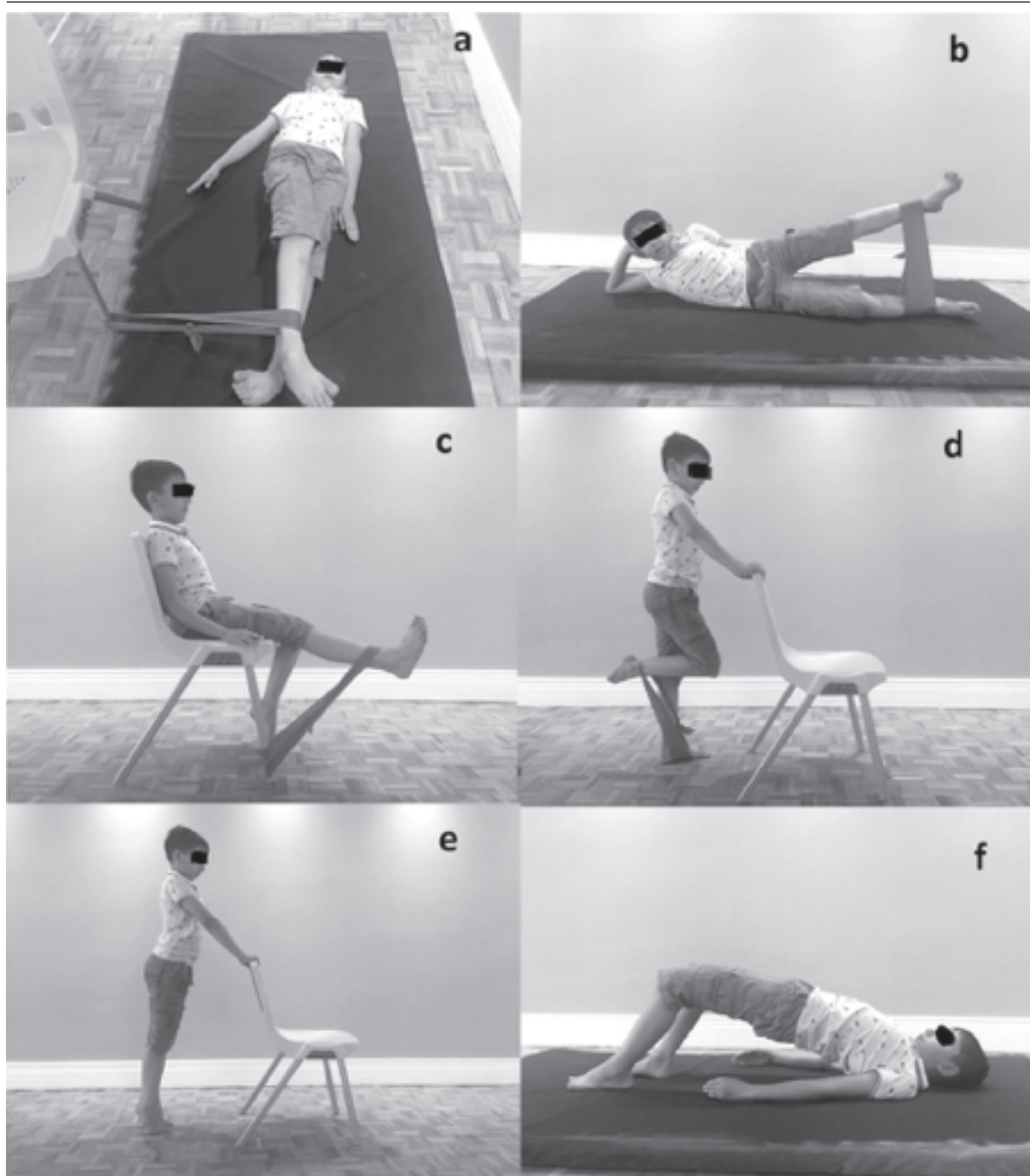


Table 1 outlines the structure and content of the strength training program. Participants performed 2 sets with 10 repetitions on all primary exercises first week and during the 12 week training period they progressed from 2 to 3 sets and from 10 to 15 repetitions on the exercise.

Statistical analysis

The collected data were analyzed through descriptive statistic (mean and standard deviation), ensuring data normal distribution by Shapiro Wilk test and then independent and paired sample t-test with ($\alpha= 0.05$) as well as SPSS software version 18.

RESULTS

We screened 475 volunteer children, aged 7 to 9 years; 56 children had symptoms of DCD; 4 of these children based of their parents’ opinions (their disagreement to participate) and 22 children due to having ADHD symptoms were excluded. The rest was distributed randomly in two groups

of 15 children every one (experimental and control groups) and participated till the end of the study.

Descriptive information about the distribution of gender, age, height, weight and BMI of the participants in the study are presented in Table 2. The mean and standard deviation scores in variables of muscle strength and motor skills at pre-test and post-test of the two groups showed in Table 3.

The results of Shapiro Wilk test indicated the normal distribution of balance and muscle strength variables in two groups ($p >0.05$). Independent sample t-test between the two groups in pre-test showed that there was no significant difference in isometric muscle strength and balance variables ($P <0.05$). The comparison between the mean scores of pre-test and post-test muscle strength with paired sample t-test showed that strength training program significantly increased isometric strength of hip and dorsiflexor muscles (Table 3).

TABLE 1. Strength training schedule’s of experimental group

Exercise	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
1†	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
2	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
3	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
4	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
5	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15
6	2*10	3*10	3*10	3*12	3*12	3*10	3*15	3*15	3*12	3*15	3*15	3*15

† Type of exercise according to; 1: Supine position unilateral hip adduction; 2: Side-lying hip abduction; 3: Seated unilateral knee extension; 4: Standing position unilateral knee flexion; 5: Standing bilateral heel raises; 6: Supine position bridging.

TABLE 2. Descriptive information’s of participants in this study

Group	N	Boy	Girl	Weight (kg)	Height (cm)	Age (years)	BMI (kg/m ²)
Experimental	15	10	5	26.33 ± 3.51	120.93 ± 2.78	8.01 ± 0.54	26.33 ± 3.51
Control	15	12	3	25.00 ± 2.26	119.60 ± 3.135	7.70 ± 0.63	25.00 ± 2.26

TABLE 3. Paired sample t test for compare the pre to post-test isometric muscle strength

	Group	Pre test Mean (SD)	Post test Mean (SD)	t	P	df	Std. Error Mean
Hip abduction	Experimental	7.15 ± 1.23	9.86 ± 1.28	-8.703	0.0001*	14	0.31033
	Control	7.51 ± 1.16	7.45 ± 1.21	0.460	0.653	14	0.13918
Dorsi flexion	Experimental	8.62 ± 1.16	10.95 ± 1.34	-8.081	0.0001*	14	0.28881
	Control	7.98 ± 1.01	7.81 ± 0.66	0.956	0.355	14	0.18474

* (p <0.05)

In order to see the effect of strength training on static and dynamic balance, the mean scores of pre-test and post-test were compared by paired sample t-test (Table 4). The results showed that resistance training significantly increased the performance of DCD children in standing on a line, standing on one leg on a line, standing with feet apart on a line (eyes close), standing on one leg on a balance beam and standing heel-to-toe on a balance beam but this exercise had no significant effect on dynamic balance items.

The results of independent sample t-test in post-test showed significant differences between the two groups in standing on a line ($t= 2.054$, $p= 0.049$), standing on one leg on a line ($t= 2.442$, $p= 0.021$), standing on one leg on a balance beam ($t= 3.848$, $p= 0.001$).

DISCUSSION

The present study aimed to determine the effect of strength training on improving static and dynamic balance in children with DCD. The results showed that strength training program can increase muscle strength in DCD children. This finding was consistent with some previous researches on DCD^{15,16} but was not consistent with reports of Menz et al.¹⁷ However, the child under study in the work of Menz et al.,¹⁷ was a

7-year-old girl who had apraxia, hypotonia and motor delay symptoms besides developmental coordination disorder. In addition, her training program was conducted with the use of machine weights strength training. So it can be said that the difference in the level and severity of disorders of subjects in these two studies and different models used in them are the main reasons of inconsistencies between present study and the one carried out by Menz et al.¹⁷ Strength development consists of the coordinated function of neural, muscular and metabolic systems. The adaptations occurred as the result of strength training and led to an increase in maximum strength including neural adaptations such as increasing motor unit recruitment, involving motor units in agonist muscles, more frequent stimulation of motor units, autogenic inhibition by Golgi tendon, increasing neuromuscular cooperation and muscular adaptations such as increased muscle cross-sectional area and changes in muscle structure.^{26,27} In the early stages of strength training in children, the dominant mechanisms for increasing strength are neural adaptations.²⁸ Therefore it is possible that some specific neural adaptations which occur in muscle due to increasing inter and intra muscular coordination have led to increased strength in the subjects of the study.²⁹

TABLE 4. Compare mean of scores between pre to post-test in static and dynamic balance

	group	Pre test Mean (SD)	Post test Mean (SD)	t	P	df	Std. Error Mean
Standing on a line	Experimental	4.13 ± 0.83	4.80 ± 0.86	-3.568	0.003*	14	0.187
	control	4.01 ± 1.00	4.13 ± 0.91	-0.619	0.546	14	0.215
Walking forward on a line	Experimental	3.73 ± 0.96	4.00 ± 1.13	-0.845	0.413	14	0.316
	control	4.20 ± 1.01	3.93 ± 0.70	1.169	0.262	14	0.228
Standing on one leg on a line	Experimental	2.93 ± 0.96	4.40 ± 0.83	-7.643	0.0001*	14	0.192
	control	3.47 ± 1.12	3.67 ± 0.82	-1.382	0.189	14	0.145
Standing with feet apart on a line (eyes close)	Experimental	3.07 ± 0.79	3.67 ± 0.82	-2.201	0.045*	14	0.273
	control	2.93 ± 0.59	3.33 ± 0.72	-1.572	0.138	14	0.254
Walking forward on a line (heel to toe)	Experimental	3.00 ± 0.75	2.93 ± 0.59	0.367	0.719	14	0.182
	control	3.40 ± 0.73	3.00 ± 0.65	1.702	0.111	14	0.235
Standing on one leg on a line (eyes close)	Experimental	2.07 ± 0.79	2.13 ± 0.64	-0.564	0.582	14	0.118
	control	1.87 ± 0.64	2.00 ± 0.53	-1.468	0.164	14	0.091
Standing on one leg on a balance beam	Experimental	2.73 ± 0.70	3.87 ± 0.74	-4.141	0.001*	14	0.274
	control	2.60 ± 0.83	2.80 ± 0.77	-1.871	0.082	14	0.107
Standing heel-to-toe on a balance beam	Experimental	2.87 ± 0.64	3.20 ± 0.67	-2.646	0.019*	14	0.126
	control	3.20 ± 0.67	3.27 ± 0.59	-1.000	0.334	14	0.067
Standing on one leg on a balance beam (eyes close)	Experimental	1.67 ± 0.62	1.73 ± 0.45	-0.435	0.670	14	0.153
	control	2.07 ± 0.79	2.13 ± 0.64	-0.367	0.719	14	0.182

* ($p < 0.05$)

Another part of the results showed that strength training has led to significant improvements in static balance of DCD children. These findings were consistent with those of Kaufman and Schilling,¹⁵ Kane and Bell¹⁶ and Menz et al.,¹⁷ but not consistent with results of Granacher and Gollhofer,¹⁸ Granacher et al.,¹⁹ and McCurdy and Langford.²¹ The difference in results may be due to difference in the participants, training programs and balance measurement method. Although the somatosensory and vestibular systems play an important role in balance control,³⁰ good postural control depends on musculoskeletal biomechanics system (stability and structure of the joint) as well as proper neuromuscular control. In fact, muscles through the joints control the balance and muscles in the trunk, hip, knee and ankle play an essential role in regulating the balance.³¹ Enoka³² believes that the increase in muscle strength through training can be the result of changes in the neural mechanisms including increased output of supraspinal centers, changes in neural pathways that reduce the activity of antagonist muscles, increasing the activity of agonist muscles or effective communication via inter-neuronal pathways. Specific neural adaptations that occur in the muscles as the result of strength training are due to increased intra-muscular coordination, inter-muscular coordination, or both. Intramuscular neural adaptations include the activation of motor units, firing frequency, synchronization of motor unit firing, stretch reflex and inter-muscular adaptations are activation of corresponding (synergist) muscles and co-contraction of antagonist muscles.³³ So, one can conclude that neuromuscular adaptations and improvement of muscles and joints sensory functions occurred as the result strength trainings and led to improved static balance in the DCD children under study. The results showed that strength training had no significant effect on dynamic balance in children with DCD. The results were consistent with findings of Bohannon²⁰ on patients referred to physiotherapy, Granacher and Gollhofer¹⁸ and Granacher et al.,¹⁹ on prepubertal children but were not consistent with results of Kaufman and Schilling,¹⁵ Kane and Bell,¹⁶ Menz et al.,¹⁷ on children with motor deficit. It can be said that, this inconsistencies are due to different research and balance assessment methods and difference in level and severity of subjects' disorder. Based on Granacher and Gollhofer¹⁸ findings, it can

be hypothesized that different neuromuscular mechanisms are responsible for the regulation of static and dynamic postural control. Thus, it could be reasoned out that static posture was regulated and controlled by visual and proprioceptive information, whereas dynamic posture was primarily organized by visual information. Previous research showed that no significant associations were found between variables of postural control and muscle strength in children^{18,19} and older adults.²¹ Granacher and Gollhofer¹⁸ were not able to detect significant correlations between static and dynamic balance control perturbation and isometric and dynamic muscle actions. Based on our results and the findings reported in the literature for different age groups and testing methodologies,^{19,21} it seems plausible to argue that postural control and muscle strength are independent of each other¹⁸ and this is contrary to the assumption of process oriented approach.

The process of balance is based on two factors, good sense and muscle function. Strengthening muscles can improve their function; in fact, balance is the result of interaction of sensory components such as vestibular, visual and proprioception systems which coordinates the contractions of leg muscles.³⁴ According to Dynamic Systems Theory which recently has become the basis of researches on movement and balance, the ability to control body position and balance in the space is the result of a complex interaction among different muscular, skeletal and neural systems and the importance of each system is different according to its purpose of movement and circumstances.²¹ In this model, the central nervous system using data received from visual, vestibular and somatosensory systems becomes aware of body's center of gravity and supporting surface and activate preprogrammed motor patterns as motor responses.³⁵ To justify this, one can say that since one of the tasks of the vestibular system is resolving sensory conflicts and this system has a poor function in DCD children,³ the dynamic balance task in these children hasn't been improved by mere strength training and increasing the muscle strength. Therefore regarding the type of task and function of systems involved in it, the result confirms the dynamic system theory. Lack of recorded data on neuromuscular changes and function of other parts involved in keeping balance such as vestibular system and cerebellum, as well as small size of sample are some of limitations of the

study, so generalization of the results of this study should be done with caution.

CONCLUSIONS

The strength training leads to static balance improve in DCD children. There was not an improvement in dynamic balance through the strength training in these children. ■

Acknowledgement

We wish to thank all children who participated in this study. Special thanks to Dr. Mohsen Damavandi, Dr. Bouwien C.M. Smits-Engelsman, Fahime Zoghi and Dorothee Jelsma for their contribution and technical support.

REFERENCES

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC; American Psychiatric Association: 2013.
- Deconinck FJ, Savelsbergh GJ, De Clercq D, Lenoir M. Balance problems during obstacle crossing in children with Developmental Coordination Disorder. *Gait Posture* 2010;32(3):327-31.
- Fong SS, Tsang WW, Ng GY. Taekwondo training improves sensory organization and balance control in children with developmental coordination disorder: a randomized controlled trial. *Res Dev Disabil* 2012;33(1):85-95.
- Sugden D. Current approaches to intervention in children with developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(6):467-71.
- Chen HF, Tickle-Deghnan L, Cermak CA. The treatment effectiveness of top-down approaches for children with developmental coordination disorder: A meta-analysis. *J Occupat Therapy Assoc* 2003;21:16-28.
- Mandich AD, Polatajko HJ, Macnab JJ, Miller LT. Treatment of children with Developmental Coordination Disorder: what is the evidence? *Phys Occup Ther Pediatr* 2001;20(2-3):51-68.
- Mathiowetz V, Bass Haugen J. Evaluation of Motor Behavior: traditional and contemporary views. In: Trombly CA, ed. Occupational therapy for physical dysfunction. 4th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 1995. Págs.157-85.
- Barnhart RC, Davenport MJ, Epps SB, et al. Developmental coordination disorder. *Phys Ther* 2003; 83(8):722-31.
- Polatajko HJ, Kaplan BJ, Wilson BN. Sensory integration treatment for children with learning disabilities: Its status 20 years later. *Occupat Therapy J Res* 1992;12(6):323-41.
- Smits-Engelsman BC, Blank R, van der Kaay AC, Mosterd-van der Meijjs R, et al. Efficacy of interventions to improve motor performance in children with developmental coordination disorder: a combined systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(3):229-37.
- Kubilay NS, Yildırım Y, Kara B, Haruto lu Akdur H. Effect of balance training and posture exercises on functional level in mental retardation. *Fizyoter Rehabil* 2011;22(2):55-64.
- Dibble LE, Hale TF, Marcus RL, Droge J, et al. High-intensity resistance training amplifies muscle hypertrophy and functional gains in persons with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(9):1444-52.
- Scholtes VA, Becher JG, Comuth A, Dekkers H, et al. Effectiveness of functional progressive resistance exercise strength training on muscle strength and mobility in children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(6):e107-13.
- Kaufman LB, Schilling DL. Implementation of a strength training program for a 5-year-old child with poor body awareness and developmental coordination disorder. *Phys Ther* 2007;87(4):455-67.
- Kane K, Bell. A core stability group program for children with developmental coordination disorder: 3 clinical case reports. *Pediatr Phys Ther* 2009;21(4):375-82.
- Menz SM, Hatten K, Grant-Beuttler M. Strength training for a child with suspected developmental coordination disorder. *Pediatr Phys Ther* 2013;25(2):214-23.
- Granacher U, Gollhofer A. Is there an association between variables of postural control and strength in prepubertal children? *J Strength Cond Res* 2012;26(1):210-6.
- Granacher U, Muehlbauer T, Maestrini L, Zahner L, et al. Can balance training promote balance and strength in prepubertal children? *J Strength Cond Res* 2011;25(6):1759-66.
- Bohannon RW. Standing balance, lower extremity muscle strength, and walking performance of patients referred for physical therapy. *Percept Mot Skills* 1995;80(2): 379-85.
- McCurdy K, Langford G. The relationship between maximum unilateral squat strength and balance in young adult men and women. *J Sports Sci Med* 2006;5(2):282-8.
- Mombarg R, Jelsma D, Hartman E. Effect of Wii-intervention on balance of children with poor motor performance. *Res Dev Disabil* 2013;34(9):2996-3003.
- Zwicker JG, Missiuna C, Harris SR, Boyd LA. Brain activation of children with developmental coordination disorder is different than peers. *Pediatrics* 2010;126(3):e678-86.
- Faigenbaum A, Myer GD. Resistance training among young athletes: safety, efficacy and injury prevention effects. *Br J Sports Med* 2010;44(1):56-63.
- Gupta S, Rao BK, Kumaran SD. Effect of strength and balance training in children with Down's syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2011;25(5):425-32.
- Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(2):364-80.
- Hakkinen K, Alen M, Kaninen M, Newton RU, et al. Neuromuscular adaptation during prolonged strength training, detraining and re-strength-training in middle-aged and elderly people. *Eur J Appl Physiol* 2000;83(1):51-62.
- Ebersole KT, Housh TJ, Johnson GO, Perry SR, et al. Mechanomyographic and electromyographic responses to unilateral isometric training. *J Strength Cond Res* 2002;16(2):192-201.
- Aagaard P, Andersen JL, Dyhre-Poulsen P, Leffers et al. A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture. *J Physiol* 2001;534 (Pt 2):613-23.
- Qiu F, Cole MH, Davids KW, Hennig EM, et al. Enhanced somatosensory information decreases postural sway in older people. *Gait Posture* 2012;35(4):630-5.
- Alaranta H, Moffroid M, Elmqvist LG, Held J, et al. Postural control of adults with musculoskeletal impairment. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 1994;6(4):337-79.
- Enoka RM. Neural strategies in the control of muscle force. *Muscle Nerve Suppl* 1997;5:66-69.
- Hammett JB, Hey WT. Neuromuscular adaptation to short-term (4weeks) ballistic training in trained high school athletes. *J Strength Cond Res* 2003;17(3):556-60.
- Butler AA, Lord SR, Rogers MW, Fitzpatrick RC. Muscle weakness impairs the proprioceptive control of human standing. *Brain Res* 2008;1242:244-51.
- Shumway-Cook A, Woollacott MH. Motor control: theory and practical applications. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.

Análisis de conglomerados espacio-temporales de incidencia del cáncer pediátrico en la provincia de Córdoba, Argentina (2004-2013)

Analysis of spatial-temporal clusters of childhood cancer incidence in the province of Córdoba, Argentina (2004-2013)

Lic. Lisandro Agost^a

RESUMEN

Introducción. A pesar de su baja incidencia, el cáncer pediátrico toma cada vez mayor relevancia en la República Argentina. Es una enfermedad en la cual se ha avanzado más en su tratamiento que en su etiología o factores condicionantes. No hay investigaciones que analicen su distribución espacio-temporal y sus posibles agrupamientos en conglomerados.

Objetivo. Realizar análisis espaciales y temporales exploratorios a partir de la base de datos del Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba (años 2004-2013) para determinar agrupamientos (conglomerados) de incidencia de cáncer infantil en la provincia de Córdoba (Argentina).

Poblaciones y métodos. Estudio epidemiológico retrospectivo de tipo ecológico. Se utilizaron 1098 datos de casos de cáncer maligno en niños de 0 a 14 años del Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba (años 2004-2013). Se confeccionó un modelo en sistemas de información geográfica. Se analizó la presencia de conglomerados espaciales, temporales y espacio-temporales en los departamentos de la provincia con el programa SaTScan.

Resultados. Se encontraron conglomerados espaciales, con alta cantidad de casos, de tumores totales ($p=0,01$), leucemias ($p=0,02$), neoplasias malignas de tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados ($p=0,03$), de tumores malignos del sistema nervioso ($p=0,03$) y con altos indicadores de riesgo de tumores renales ($p=0,01$). Además, un conglomerado temporal ($p=0,01$) y espacio-temporal ($p=0,02$) de neuroblastomas y otros tumores del sistema nervioso periférico.

Conclusiones. Se determinaron conglomerados significativos, con importantes indicadores asociados en numerosos departamentos de la provincia. Este es un primer paso metodológico para generar nuevas investigaciones sobre factores de riesgo y la etiología del cáncer pediátrico.

Palabras clave: *cáncer, niños, análisis por conglomerados, incidencia, sistemas de información geográfica.*

INTRODUCCIÓN

Los avances en la atención médica de la población infantil están llevando a una transición epidemiológica del grupo etario de 0 a 14 años en la República Argentina. Así, frente a la disminución del peso relativo de las enfermedades infecciosas y de la desnutrición, se hace cada vez más evidente la importancia que está adquiriendo el cáncer pediátrico, a pesar de su baja incidencia.^{1,2} El cáncer infantil es un grupo de enfermedades de origen multifactorial, en las cuales se ha avanzado más en su tratamiento que en investigaciones referidas a su etiología o factores condicionantes.³⁻⁷ Si bien, en el origen o los factores de influencia sobre estas enfermedades, se consideran tanto los factores genéticos como los ambientales (y su interacción), existe una gran cantidad de investigaciones que sostienen que el mayor aporte es del ambiente.^{4,5,8-10} Se entiende por factores ambientales todo aquello que interactúa sobre el niño, que no tiene que ver con la carga hereditaria y que puede influenciar la aparición del cáncer durante la etapa pediátrica o la adulta.^{4,5} Frente a este complejo panorama de génesis multifactorial de esta enfermedad y el desconocimiento de su etiología o factores asociados en niños, es fundamental contar con información de registros oficiales abordada desde herramientas analíticas que permitan el solapamiento e interacción de información variada con coherencia y objetividad para buscar nuevas formas de estratificación y visualización de los datos.¹¹ Los sistemas de información geográfica, sumados a

a. Cátedra de Antropología, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Correspondencia:
Lic. Lisandro Agost,
lisandroagost@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-4-2016
Aceptado: 22-6-2016

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.534>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.534>

las herramientas de análisis de conglomerados, permiten una primera aproximación para acotar y efectivizar investigaciones sobre áreas y/o grupos poblacionales específicos, lo que aporta, a futuro, al conocimiento de la etiología de estas enfermedades.^{7,11}

El objetivo de la presente investigación es realizar análisis espaciales y temporales exploratorios a partir de la base de datos del Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba (años 2004-2013) para determinar agrupamientos (conglomerados) de incidencia de cáncer infantil en la provincia de Córdoba (Argentina).

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El presente es un estudio epidemiológico retrospectivo de tipo ecológico. El área de estudio la constituye la provincia de Córdoba, con sus 26 departamentos (unidades de análisis espacial). Según el Censo Nacional del año 2010, la población de la provincia es de 3 304 825 habitantes, de los cuales 805 512 son niños menores de 15 años.¹²

Se utilizaron datos del Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba, dependiente del Ministerio de Salud de la provincia. Es un registro de base fundamentalmente hospitalaria, organizado como una red de centros informantes.¹³

Para el trabajo propuesto, se utilizaron 1098 datos de casos de tumores en niños de 0 a 14 años de edad, dentro de la franja temporal 2004-2013, con domicilio registrado en la provincia de Córdoba. Se clasificó esta base de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE 10) y la Clasificación Internacional del Cáncer Infantil, tercera edición (*International Classification of Childhood Cancer 3*; ICC3, por sus siglas en inglés), lo cual permitió su trabajo en grupos. Para poder comparar los datos con los de otros registros, se calcularon, del grupo total y de los subgrupos de cáncer pediátrico, índices de frecuencia, tasas crudas y tasas estandarizadas (estas últimas, mediante el método directo a partir de la "vieja población estándar mundial" definida por Doll y Waterhouse, recomendada por la Organización Mundial de la Salud).¹⁴

Con estos datos clasificados, se generó una base georreferenciada en sistemas de información geográfica (SIG), que permitió representar los datos y generar nuevos para los posteriores análisis de conglomerados. Se utilizaron archivos de capas poligonales, que representaban la

provincia y sus departamentos, provenientes del Geoportal del Gobierno de la Provincia de Córdoba.¹⁵

Para los análisis espaciales, temporales y espacio-temporales de la enfermedad, se utilizó el programa SaTScan, que determina la presencia de conglomerados en el espacio y el tiempo.¹⁶ Esta es una herramienta de análisis de tipo tridimensional, que utiliza la ubicación geográfica y temporal de los casos. Dicha metodología es de carácter exploratorio; su objetivo es la detección y ubicación de conglomerados con una frecuencia de ocurrencia de la enfermedad mayor de la esperada para la región puesta a prueba. El programa trabaja analizando "espacios" o "ventanas", con forma de cilindro, con su centroide y radio definido. El procedimiento general del programa consiste en analizar el riesgo de que ocurra un evento de interés dentro de cada "ventana" y compararlo con el resto del territorio bajo estudio. Esta metodología se basa en el supuesto de que los casos adoptan una distribución de tipo Poisson, que es la distribución probabilística utilizada para analizar variables discretas que representan eventos raros.¹⁶ La hipótesis nula que se pone a prueba es que el riesgo del evento epidemiológico de interés se mantiene constante a lo largo del espacio y el tiempo, es decir que no existen conglomerados. La hipótesis alternativa es que, para, al menos, uno de los cilindros, el riesgo es diferente dentro y fuera de él; es decir que ese cilindro conforma un conglomerado. Además, se verifica su significación estadística y se le atribuye un riesgo relativo de la enfermedad con respecto a las zonas no incluidas en el conglomerado.

Este programa requiere los siguientes datos para poder realizar los análisis: la ubicación geográfica de cada unidad de análisis (en nuestra investigación, los centroides de los departamentos), la cantidad de casos por unidad de análisis por unidad de tiempo (casos de cáncer infantil en niños de 0 a 14 años por departamento por año), la población en riesgo por unidad por año (cantidad total de niños de 0 a 14 años por departamento por año). Para obtener la población en riesgo por año de análisis, se utilizaron los datos poblacionales provenientes de los Censos Nacionales de Población y Vivienda 2001 y 2010.^{12,17} Estos fueron extrapolados con la planilla A.G.E.I.N.T., perteneciente al *Population Analysis Spreadsheets* desarrollada por el U. S. Census Bureau.¹⁸

Los análisis se realizaron teniendo en

cuenta el grupo total de tumores de la base de datos (tumores totales) y los subgrupos según las dos clasificaciones mencionadas con anterioridad. Además, se agregaron, en los análisis, las covariables edad y sexo para evaluar si modelaban o influían la agregación de los datos en conglomerados.

RESULTADOS

El Registro de Tumores de la Provincia arrojó 1098 casos de tumores malignos en niños de 0 a 14 años diagnosticados en la provincia de Córdoba entre los años 2004 y 2013. Estos fueron clasificados por ambas nomenclaturas internacionales.

En la *Tabla 1*, se muestran la cantidad de casos por año y la tasa anual de incidencia cruda de los distintos grupos de cáncer clasificados por la nomenclatura internacional ICCC 3. Comparando los indicadores de dicha tabla con los del registro oncopediátrico hospitalario argentino, encontramos algunas diferencias que no pueden ser comprobadas estadísticamente y que creemos refieren más al tratamiento de los datos que a su origen.¹⁹

En la *Tabla 2*, se muestra la frecuencia de casos por año, tasa cruda y estandarizada del cáncer pediátrico de la provincia por departamento (período 2004-2013). Es interesante resaltar la baja frecuencia de la enfermedad en alguno de los departamentos, que llega a ser nula para alguno o varios años (por ejemplo, el departamento Pocho no presenta ningún caso en todo el período bajo estudio). A este dato se suma que la población infantil, en algunos departamentos, es baja, lo cual hace que las tasas calculadas fluctúen por la variabilidad de los datos entre unidades geográficas y, dentro de ellas, en distintos años.

En la *Tabla 3* y en la *Figura 1*, se describe cada uno de los conglomerados espaciales, con sus parámetros asociados, encontrados en la provincia de Córdoba, en el período bajo estudio. Cuando se introdujeron los datos sin clasificar, se detectó un conglomerado espacial significativo ($p=0,01$) de tumores totales para los departamentos Capital y Colón. Al trabajar con los datos clasificados por las nomenclaturas internacionales, se obtuvieron los siguientes resultados: un conglomerado espacial de leucemias significativo ($p=0,02$) para los departamentos Capital, Río Primero,

TABLA 1. Cantidad de casos por año y tasa de incidencia cruda de los distintos grupos de cáncer pediátrico, clasificados por la nomenclatura internacional (Clasificación Internacional del Cáncer Infantil 3). Provincia de Córdoba, Argentina, período 2004-2013

Grupo ICCC	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Casos 2004/13	Casos promedio	%	Tasa cruda*
I. Leucemias	30	27	31	32	28	36	37	41	40	32	334	33,4	30,4	41,4
II. Linfomas y tumores reticuloendoteliales	15	19	20	12	20	4	14	15	17	10	146	14,6	13,3	18,1
III. Tumores del sistema nervioso central	24	24	20	16	21	19	22	17	19	16	198	19,8	18,0	24,5
IV. Neuroblastoma y otros t. del sistema nervioso periférico	3	9	7	7	8	12	15	7	2	5	75	7,5	6,8	9,3
V. Retinoblastoma	3	2	4	6	4	8	3	6	2	1	39	3,9	3,6	4,8
VI. Tumores renales	8	5	5	8	4	7	5	4	5	5	56	5,6	5,1	6,9
VII. Tumores hepáticos	2	2	0	2	2	2	4	1	1	3	19	1,9	1,7	2,4
VIII. Tumores óseos	6	7	6	3	9	7	8	4	6	6	62	6,2	5,6	7,7
IX. Tumores de partes blandas	4	3	7	2	2	3	11	6	4	8	50	5	4,6	6,2
X. Tumores de células germinales	7	6	6	12	8	4	6	6	5	5	65	6,5	5,9	8,1
XI. Carcinomas y otros tumores epiteliales	6	6	2	1	6	2	4	3	3	1	34	3,4	3,1	4,2
XII. Tumores varios e inespecíficos	1	4	0	3	3	3	3	0	2	1	20	2	1,8	2,5
Total	109	114	108	104	115	107	132	110	106	93	1098	109,8	100,0	136,1

ICCC: Clasificación Internacional del Cáncer Infantil.

* Incidencia promedio en niños menores de 15 años por 1000000.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba y Censos Nacionales de Población y Vivienda 2001 y 2010.^{12,13,17}

TABLA 2. Frecuencia de casos por año, tasa cruda y estandarizada por departamento. Provincia de Córdoba, Argentina, período 2004-2013

Departamento	Pob. prom.*	Casos										Total	Tasa cruda**	Tasa est.***
		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013			
Calamuchita	13698	3	0	2	5	1	1	2	1	2	2	19	138,7	137,0
Capital	316757	44	54	54	41	54	44	61	47	42	40	481	151,9	155,6
Colón	60998	10	8	7	7	9	9	11	10	13	7	91	149,2	151,2
Cruz del Eje	16236	1	3	1	3	2	1	5	0	1	2	19	117	128,9
General Roca	8990	0	1	0	0	2	2	0	0	1	1	7	77,9	84,5
General San Martín	30396	2	6	4	4	6	5	2	1	4	7	41	134,9	135,3
Ischilín	8918	1	0	2	1	1	1	0	1	2	1	10	112,1	113,7
Juárez Celman	15126	3	0	2	2	1	0	0	3	2	0	13	85,9	89,3
Marcos Juárez	22837	3	2	1	2	3	0	1	4	2	2	20	87,6	133,3
Minas	1323	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	151,2	208,3
Pocho	1440	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pte. Roque Sáenz Peña	9083	1	3	0	2	0	0	2	2	0	1	11	121,1	123,8
Punilla	41742	6	6	6	4	7	10	6	8	2	3	58	138,9	136,6
Río Cuarto	56804	6	11	4	4	3	9	5	7	4	8	61	107,4	110,2
Río Primero	12937	4	2	1	3	0	1	3	1	2	0	17	131,4	138,1
Río Seco	4077	2	1	0	0	1	0	1	1	0	0	6	147,2	150,6
Río Segundo	25491	4	3	1	3	5	8	2	5	4	6	41	160,8	164,9
San Alberto	10293	2	2	2	3	2	2	1	0	3	0	17	165,2	173,7
San Javier	14217	1	2	3	4	1	1	3	2	2	3	22	154,7	167,7
San Justo	49919	6	4	6	6	5	4	8	8	5	1	53	106,2	110,7
Santa María	25154	2	1	2	3	2	2	6	4	4	3	29	115,3	121,3
Sobremonte	1314	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	152,2	132,8
Tercero Arriba	25972	2	5	3	2	6	1	5	1	6	3	34	130,9	135,2
Totoral	5116	1	0	0	1	0	3	0	1	0	0	6	117,3	123,9
Tulumba	3412	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	4	117,2	139,9
Unión	25129	5	0	5	3	3	3	6	2	5	2	34	135,3	141,7
Total	807377	109	114	108	104	115	107	132	110	106	93	1098	136	139,4

* Población promedio de niños de 0 a 14 años para el período 2004-2013 (fuente de datos: Censos Nacionales 2001 y 2010).^{12,17}

** Tasa anual cruda por millón en niños de 0 a 14 años.

*** Tasa estandarizada mediante el método directo a partir de la "vieja población estándar mundial" definida por Doll y Waterhouse, recomendada por la Organización Mundial de la Salud.¹⁴

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba y Censos Nacionales de Población y Vivienda 2001 y 2010.^{12,13,17}

TABLA 3. Datos de los conglomerados espaciales significativos de incidencia de cáncer pediátrico hallados en la provincia de Córdoba, Argentina, período 2004-2013

Grupo que define el conglomerado	Departamentos incluidos en el conglomerado	Casos obs.*	Casos esp.**	C. obs./c. esp.	Riesgo relativo	Tasa cruda de incidencia***
Tumores totales	Capital y Colón	572	513,7	1,11	1,24	151
Leucemias (ICCC I)	Capital, Río Primero, Río Segundo y Tercero Arriba	188	157,7	1,19	1,44	49
Tumores renales (ICCC VI)	Cruz del Eje, Minas, Pocho, Punilla, San Alberto, San Javier y Santa María	18	7,6	2,35	2,99	16
Sistema nervioso (CIE 10 C69-C72)	Capital y Colón	137	111,4	1,23	1,54	36
Grupo CIE10 C81-C96****	Capital, Río Primero, Río Segundo y Tercero Arriba	262	226,6	1,16	1,34	69

ICCC: Clasificación Internacional del Cáncer Infantil; CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

* Casos observados dentro del conglomerado según la base de datos.

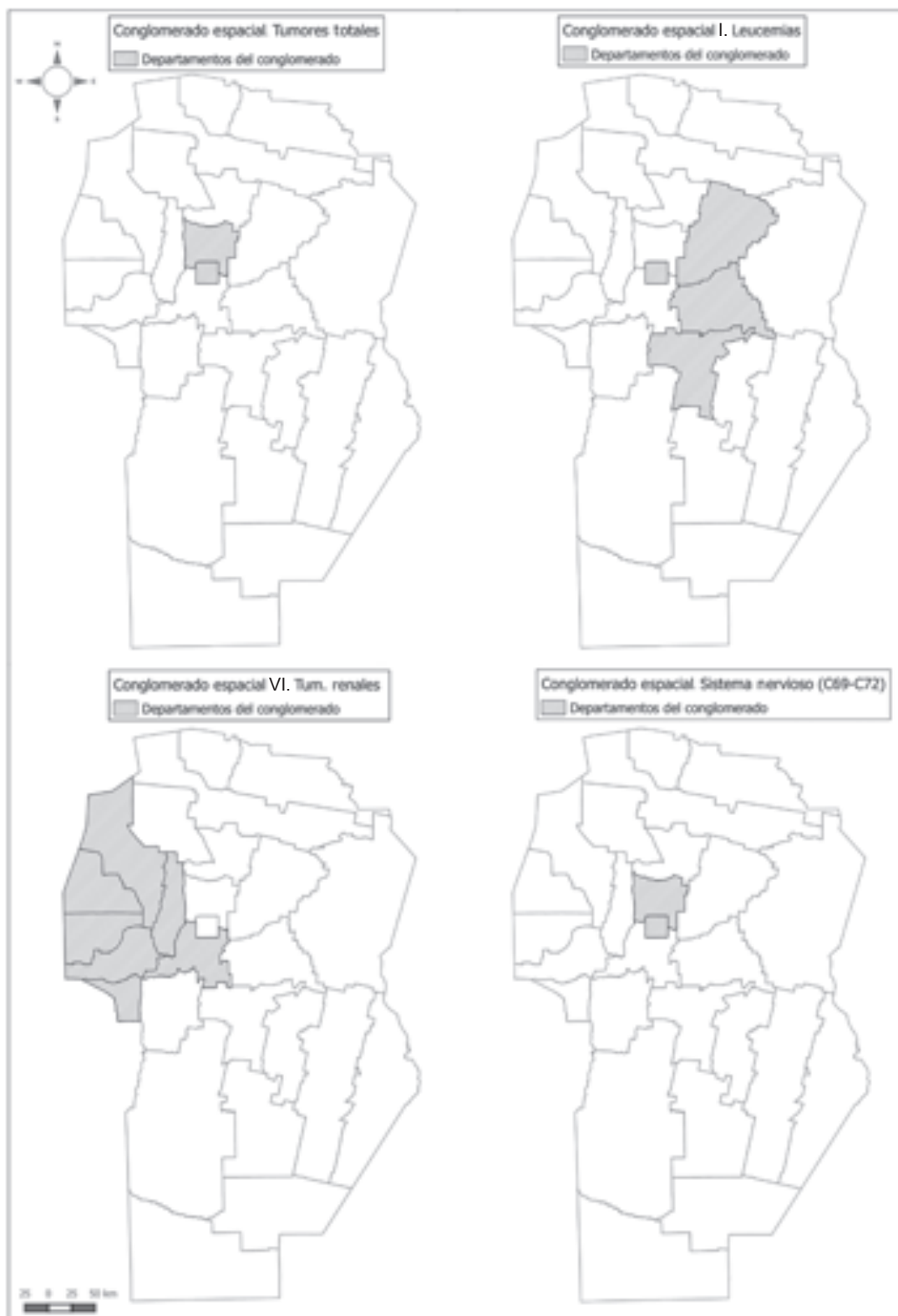
** Casos esperados dentro del conglomerado según el cálculo del programa SaTScan.

*** Por 1 000 000 de habitantes, dentro del conglomerado calculado por SaTScan.

**** Neoplasias malignas, declaradas o presuntamente primarias de tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados (CIE10 C81-C96).

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba y Censos Nacionales de Población y Vivienda 2001 y 2010.^{12,13,17}

FIGURA 1. Mapas de algunos de los conglomerados espaciales significativos de incidencia de cáncer pediátrico encontrados en la provincia de Córdoba, Argentina, período 2004-2013



Fuente: calculado a partir de datos del Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba (2004-2013) y Censos Nacionales de Población y Vivienda 2001 y 2010.^{12,13,17}

Río Segundo y Tercero Arriba; un conglomerado espacial de tumores renales significativo ($p=0,01$) para los departamentos Cruz del Eje, Minas, Pocho, Punilla, San Alberto, San Javier y Santa María; un conglomerado espacial de neoplasias malignas del sistema nervioso significativo ($p=0,03$) para los departamentos Capital y Colón; por último, un conglomerado espacial de neoplasias malignas, declaradas o presuntamente primarias de tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados significativo ($p=0,03$) para los departamentos Capital, Río Primero, Río Segundo y Tercero Arriba (coincidente, en su distribución geográfica, con el conglomerado de leucemias de la Figura 1).

Cuando se realizó el análisis espacio-temporal, se detectó un conglomerado significativo ($p=0,02$) de neuroblastomas y otros tumores del sistema

nervioso periférico para los departamentos Capital, Colón y Santa María, años 2009-2010 (Figura 2). El programa tomó como parámetro global una tasa cruda de 9 casos por millón en niños de 0-14 años. Dentro del conglomerado, se encontraron 20 casos, cuando lo esperado por los cálculos del programa eran 7,5 (168% de diferencia). La tasa cruda calculada para este conglomerado es de 25 casos por millón en niños de 0-14 años y su riesgo relativo, de 3,29.

Finalmente, cuando se realizó el análisis temporal, se obtuvo un solo resultado significativo ($p=0,01$) para el grupo de neuroblastomas y otros tumores del sistema nervioso periférico para el período 2009-2010. El programa tomó como parámetro global una tasa cruda de 9 casos por millón en niños de 0-14 años; se encontraron 27 casos, cuando lo esperado por los cálculos del programa eran 14,9 (80% de diferencia), con un riesgo relativo de 2,26.

Con el agregado en el programa de las covariables edad y sexo, se obtuvieron los mismos resultados que sin ellas. Esto sugiere que dichas covariables no estarían modelando o influyendo la agregación de los datos en conglomerados.

FIGURA 2. Conglomerado espacio-temporal significativo del grupo IV. Neuroblastomas y otros tumores del sistema nervioso periférico, años 2009-2010, en la provincia de Córdoba, Argentina



Fuente: calculado a partir de datos del Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba (2004-2013) y Censos Nacionales de Población y Vivienda 2001 y 2010.^{12,13,17}

DISCUSIÓN

Creemos que nuestra investigación aporta información de la distribución geográfica y temporal del cáncer infantil de la provincia de Córdoba como primera etapa metodológica para avanzar en su estudio epidemiológico. Esto permitirá generar nuevas investigaciones de mayor especificidad apuntadas al estudio de los factores de riesgo y de la etiología de la enfermedad. Una de las desventajas de trabajar con registros de esta enfermedad pediátrica es su baja incidencia, lo cual genera desafíos metodológicos para mantener la consistencia de los datos.⁷ Si bien logramos trabajar con diez años de datos del Registro de Tumores provincial, es importante seguir corroborando los resultados en años posteriores, ya que dicho registro es relativamente nuevo y está sometido a constante revisión.¹³ A futuro, se pretende trabajar con datos de niños y jóvenes de 0 a 19 años para ampliar la casuística y para no dejar afuera a un grupo etario que tiene características que se corresponden más con la etapa de desarrollo infantojuvenil que con las edades adultas.

Los indicadores asociados a los conglomerados encontrados en nuestra investigación resaltan la importancia de seguir profundizando los análisis en dichas áreas geográficas. Además,

destacamos las siguientes características de algunos de los conglomerados encontrados en nuestro estudio: el conglomerado espacial de tumores totales encontrado es especialmente importante, ya que contiene el 52% de los datos de la base utilizada (572 de 1098 casos), concentrado en 2 de los 26 departamentos de la provincia (Capital y Colón), donde viven casi el 47% de la población de niños.¹² Para el caso del conglomerado espacial de las leucemias (ICCC I) y de las neoplasias malignas, declaradas o presuntamente primarias de tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados (CIE 10 C81-C96), se destaca también por la gran cantidad de población infantil de la región comprendida y, al mismo tiempo, por englobar al mayor grupo dentro del cáncer pediátrico (leucemias). El conglomerado espacial de tumores renales (ICCC VI) es particularmente llamativo por estar conformado por un tipo de cáncer poco común en niños, con indicadores asociados muy altos (razón observado-esperado, riesgo relativo y tasa dentro del conglomerado). Además, se encuentra en una ubicación geográfica muy definida y diferenciada con respecto a los otros conglomerados, donde existen solapamientos geográficos. Finalmente, al analizar los resultados del conglomerado espacio-temporal de neuroblastomas y otros tumores del sistema nervioso periférico (ICCC IV), se destaca la especificidad del análisis que detectó el conglomerado en dos años particulares del período, con altos indicadores asociados. El resultado del conglomerado temporal para este mismo grupo indica que hubo un pico de incidencia en toda la provincia para el período 2009-2010. Probablemente, este resultado sea consecuencia del aporte de las incidencias de los tres departamentos (Capital, Colón y Santa María) al total de la provincia para ese período.

Si bien existen otros trabajos en la provincia que analizan patrones de distribución geográfica de esta enfermedad,²⁰⁻²³ no siempre trabajan con incidencia. Además, estas investigaciones son de grupo total de edades o solo de adultos. Para el caso del cáncer pediátrico, es indispensable analizarlo por separado, ya que su dinámica es totalmente distinta a la de adultos.^{3,7}

La falta de trabajos en Argentina sobre esta enfermedad pediátrica, con la metodología o herramientas utilizadas en la presente investigación, supone una desventaja, ya que no es posible comparar resultados que seguramente enriquecerían el abordaje de la problemática. A su vez, es fundamental conformar grupos de

investigación y trabajo interdisciplinarios para crear sistemas de monitoreo, investigación y prevención del cáncer pediátrico y de sus factores de riesgo en la Argentina.

A nivel internacional, existen numerosas investigaciones que, con diversas metodologías, analizan la distribución espacio-temporal del cáncer en niños para determinar conglomerados. Si bien no pueden ser comparados de manera directa, estas investigaciones encuentran conglomerados, al igual que nosotros, dentro de los grandes grupos de tumores totales, leucemias, tumores del sistema nervioso central y linfomas.^{7,24-31} Sin embargo, estas investigaciones no pudieron, de manera concluyente, relacionar sus resultados con algún factor socioambiental, a pesar de que la presencia de los conglomerados probablemente sea evidencia de que los factores ambientales están relacionados con la presencia y desarrollo de la enfermedad.³²⁻³⁴ Más allá de la radiación ionizante y algunos síndromes genéticos congénitos, existe poca evidencia, y muchas sospechas, de otros factores que tengan una influencia en el agrupamiento del cáncer pediátrico en conglomerados. Entre ellos, podemos nombrar agentes infecciosos no identificados,^{29,30} agroquímicos y pesticidas,^{29,30} contaminantes en el aire o en el agua,^{34,35} productos o residuos industriales contaminantes (por contacto ocupacional de los padres o directo del ambiente).^{29,32,34}

Es importante destacar que, en la mayoría de estas investigaciones, así como en la nuestra, se resalta el poder de las metodologías que evalúan patrones espacio-temporales como herramientas estadísticas para hacer foco en áreas o poblaciones donde las tasas de esta enfermedad son inusualmente altas y, así, comenzar el estudio de sus factores de riesgo y etiología.^{7,25,28,31}

Dentro de los programas de análisis espacio-temporales de enfermedades, SaTScan se destaca por estar diseñado para eventos estadísticos de baja frecuencia (utilizando, en sus análisis, el conteo individual de los casos). Esta característica lo vuelve ideal para el estudio del cáncer infantil, ya que es una enfermedad muy poco frecuente. Dentro de los indicadores asociados a los conglomerados, el riesgo relativo que calcula es específico de este programa, lo que permite tener una noción de cuál es el riesgo de que suceda un evento (presencia de la enfermedad) dentro del conglomerado con respecto al resto de la región bajo estudio. Además, posibilita introducir covariables en sus análisis, lo que permite testear

factores que puedan influir en su distribución. Finalmente, los abordajes con otras metodologías en programas estadísticos resultan dificultosos, ya que deben utilizarse datos resumidos en tasas o indicadores similares que suponen una pérdida de riqueza por tratarse de poblaciones pequeñas.⁷

Existen pocos trabajos en Argentina que estudien la distribución espacio-temporal del cáncer, mucho menos en niños. Los resultados obtenidos nos permiten generar nuevas hipótesis para futuras investigaciones con la ventaja de circunscribirnos a zonas geográficas particulares y, así, comenzar a comprender un poco más la dinámica epidemiológica de esta enfermedad pediátrica. Además, se demostró la utilidad de una herramienta que puede ser extrapolada a otros grupos etarios y utilizada en variadas escalas geográficas para monitorear la salud poblacional.

CONCLUSIONES

Se determinaron conglomerados significativos, con importantes indicadores asociados en numerosos departamentos de la provincia. Este es un primer paso metodológico para generar nuevas investigaciones sobre factores de riesgo y la etiología del cáncer pediátrico.

Agradecimientos

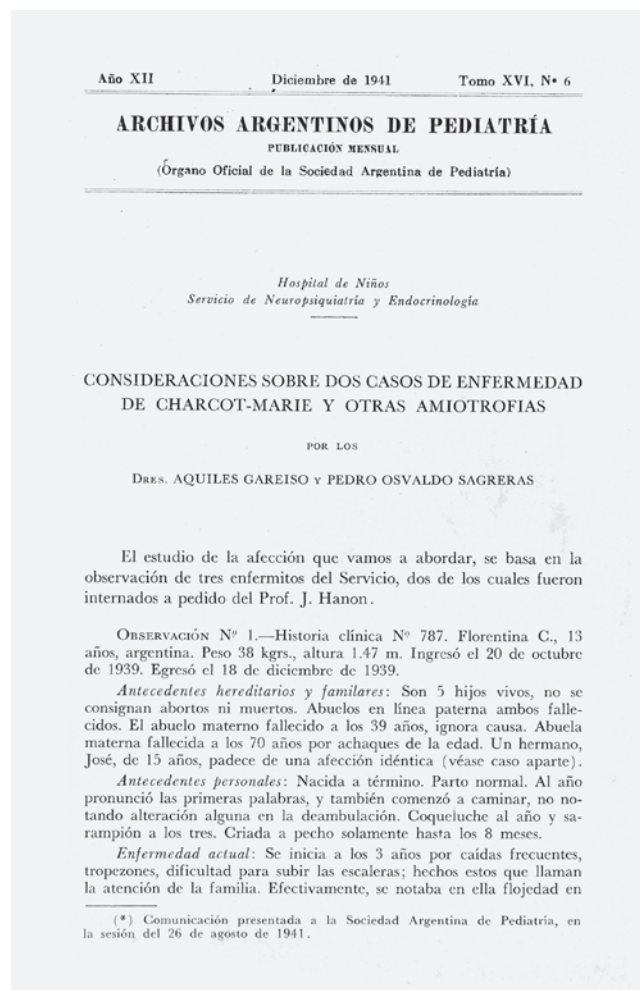
Se agradece al personal directivo y administrativo del Registro de Tumores de la Provincia por facilitar los datos con los que se realizó esta investigación. ■

REFERENCIAS

- Barragán SL. Perfil Epidemiológico en Argentina. En Barragán HL, ed. *Fundamentos de Salud Pública*. La Plata: Universidad Nacional de La Plata; 2007. Págs.191-229.
- Pujol CJ, Bertone CL, Acosta LD. Morbimortalidad por cáncer infantil en la República Argentina. 2006-2008. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):50-4.
- Fajardo-Gutiérrez A, Mejía Aranguré JM, Hernández-Cruz L, Mendoza-Sánchez HF, et al. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Rev Panam Salud Pública* 1999;6(2):75-88.
- Ferrís Tortajada J, Ortega-García JA, Aliaga-Vera J, Ortí-Martín A, et al. Introducción: el niño y el medio ambiente. *An Esp Pediatr* 2002;56(Supl 6):353-9.
- Ferrís Tortajada F, Ortega-García JA, Marco Macián A, García Castell J. Medio ambiente y cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)* 2004;61(1):42-50.
- Ries LA, Smith MA, Gurney JG, Linet M, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda: National Cancer Institute; 1999.
- Ortega-García JA, López-Hernández FA, Cárceles-Álvarez A, Santiago-Rodríguez EJ, et al. Análisis en áreas pequeñas del cáncer pediátrico en el municipio de Murcia. *An Pediatr (Barc)* 2016;84(3):154-62.
- Firth M, Brophy J, Kate M. Workplace Roulette: Gambling With Cancer. Ontario: Between The Lines; 1996:7-15.
- Carroquino MJ, Galson SK, Licht J, Amler RW, et al. The U.S. EPA Conference on Preventable Causes of Cancer in Children: a research agenda. *Environ Health Perspect* 1998;106(Suppl 3):867-73.
- Reuben SH. Reducing Environmental Cancer Risk: What We Can Do Now. Bethesda: National Cancer Institute; 2010:1-24.
- Barcellos C. Unidades y escalas en los análisis espaciales en salud. *Rev Cubana Salud Pública* 2003;29(4):307-13.
- Instituto Nacional de Estadística y Censo. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Buenos Aires: INDEC; 2011. [Acceso: 15 de abril de 2014]. Disponible en: http://www.indec.gov.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=41&id_tema_3=135.
- Ley N.º 9769. Régimen del Registro Provincial de Tumores de la Provincia de Córdoba. Boletín oficial del Gobierno de la provincia de Córdoba. Córdoba, Argentina, 7 de abril de 2010.
- Doll R, Payne P, Waterhouse J, eds. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. 1. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer; 1966.
- Subdirección de Cartografía y S.I.G. Geo Portal [Internet]. Córdoba: Gobierno de la Provincia de Córdoba; 2014. [Acceso: 1 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://estadistica.cba.gov.ar/Territorio/GeoPortal/tabid/564/language/es-AR/Default.aspx>.
- Kulldorff M. SaTScan T.M. User Guide for version 9.4. Boston: SaTScan; 2015. [Acceso: 24 de junio de 2016]. Disponible en: http://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan_Users_Guide.pdf?todo=process_userguide_download.
- Instituto Nacional de Estadística y Censo. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2001. Buenos Aires: INDEC; 2002. [Acceso: 24 de junio de 2016]. Disponible en: http://www.indec.gov.ar/micro_sitios/webcenso/index.asp.
- United States Census Bureau. Population Analysis System (PAS) Overview. Suitland: US Census Bureau; 1994. [Acceso: 20 de mayo de 2014]. Disponible en: <https://www.census.gov/population/international/software/pas/>.
- Moreno F. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA). Resultados 2000-2008. 3.ª ed. Buenos Aires: Fundación Kaleidos; 2010. Págs.40-41.
- Díaz MP, Osella AR, Aballay LR, Muñoz SE, et al. Cancer incidence pattern in Córdoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev* 2009;18(4):259-66.
- Díaz MP, Corrente JE, Osella AR, Muñoz SE, et al. Modeling spatial distribution of cancer incidence in Córdoba, Argentina. *Apple Cancer Res* 2010;30(2):245-52.
- Pou SA, Tumas N, Sánchez-Soria D, Díaz MP. Mortalidad por cáncer en Córdoba, Argentina: distribución espacial y análisis de tendencias durante el periodo 1986-2011 [Internet]. [Acceso: 10 de noviembre de 2014]. Disponible en: http://www.alapop.org/Congreso2014/DOCSFINAIS_PDF/ALAP_2014_FINAL98.pdf.
- Agost L, Pujol C, Bertone C. Análisis de la incidencia del cáncer por departamento en la provincia de Córdoba-Argentina (2004-2008): tasas de incidencia y detección de conglomerados espaciales. *Cuestiones de Población y Sociedad* 2015;5(5):9-23.
- Zhan BF. Childhood cancer clusters in New Mexico, 1973-1997. *Southwestern Geographer* 2001;5(5):31-48.
- Wheeler DC. A comparison of spatial clustering and cluster detection techniques for childhood leukemia incidence in Ohio, 1996-2003. *Int J Health Geogr* 2007;6:13.

26. McNally RJ, Bithell JF, Vincent TJ, Murphy MF. Space-time clustering of childhood cancer around the residence at birth. *Int J Cancer* 2009;124(2):449-55.
27. Mosavi-Jarrahi A, Moini M, Mohagheghi MA, Alebouyeh M, et al. Clustering of childhood cancer in the inner city of Tehran metropolitan area: a GIS-based analysis. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210(2):113-9.
28. Torabi M, Rosychuk RJ. An examination of five spatial disease clustering methodologies for the identification of childhood cancer clusters in Alberta, Canada. *Spat Spatiotemporal Epidemiol* 2011;2(4):321-30.
29. Wheeler DC, De Roos AJ, Cerhan JR, Morton LM, et al. Spatial-temporal analysis of non-Hodgkin lymphoma in the NCI-SEER NHL case-control study. *Environ Health* 2011;10:63.
30. McNally RJ, Stiller C, Vincent TJ, Murphy MF. Cross-space-time clustering of childhood cancer in Great Britain: evidence for a common aetiology. *Int J Cancer* 2014;134(1):136-43.
31. Amin R, Hendryx M, Shull M, Bohnert A. A cluster analysis of pediatric cancer incidence rates in Florida: 2000–2010. *Stat Public Policy (Phila)* 2014;1(1):69-77.
32. McGlenn LA. Cancer Clusters in the United States since 1995: considering the value of their investigation. *Middle States Geographer* 2006;39:69-75.
33. Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):286-97.
34. Duarte-Rodríguez DA, McNally RJ, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, et al. Etiological Research of Childhood Acute Leukemia with Cluster and Clustering Analysis. En: Mejía-Arangure JM, ed. *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia – From the Molecules to the Clinic*. México: InTech; 2013:115-44.
35. Fagliano JA, Berry M, Kohler BA, Klotz JB, et al. Case-Control Study of Childhood Cancers in Dover Township (Ocean County), New Jersey. New Jersey: New Jersey Department of Health and Senior Services; 2003:1-26.

Archivos hace 75 años



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

Analysis of spatial-temporal clusters of childhood cancer incidence in the province of Córdoba, Argentina (2004-2013)

Lisandro Agost, B.S.^a

ABSTRACT

Introduction. In spite of its low incidence, childhood cancer is becoming increasingly more relevant in Argentina. More advances have been made in cancer treatment than in the study of its etiology or determining factors. There are no investigations that analyze its spatial and temporal distribution or potential clustering.

Objective. To perform exploratory spatial and temporal analyses based on the database of the Registry of Tumors of the Province of Córdoba (2004-2013) to determine the clustering of childhood cancer incidence in Córdoba (Argentina).

Populations and methods. Epidemiological, retrospective, ecological study. Data from 1098 patients with malignancies aged 0-14 years old from the Registry of Tumors of the Province of Córdoba (2004-2013) were used. A geographic information system model was developed. The presence of spatial, temporal, and spatial-temporal clusters was analyzed in the districts of Córdoba using the SaTScan software.

Results. Spatial clusters were detected, with a high number of cases, for total tumors ($p=0.01$), leukemias ($p=0.02$), malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissue ($p=0.03$), central nervous system tumors ($p=0.03$), and a high level of indicators of risk for renal tumors ($p=0.01$). In addition, a temporal cluster ($p=0.01$) and a spatial-temporal cluster ($p=0.02$) for neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors were also observed.

Conclusions. Significant clusters were determined, with important associated indicators observed in several districts of Córdoba. This is the first methodological step towards the development of new investigations on the risk factors for childhood cancer and its etiology.

Key words: cancer, children, cluster analysis, incidence, geographic information systems.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.534>

a. Chair of Anthropology, School of Exact, Physical and Natural Sciences, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

E-mail address:
Lisandro Agost, B.S.:
lisandroagost@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 4-08-2016
Accepted: 6-22-2016

INTRODUCTION

Advances made in pediatric health care have led to an epidemiological transition in the 0-14 year old group in Argentina. Thus, in the face of a reduction in the relative burden of infectious diseases and malnutrition,

the importance of childhood cancer is becoming increasingly more evident, in spite of its low incidence.^{1,2} Childhood cancer refers to a group of diseases of multifactorial origin, for which more advances have been made in terms of treatment than in the study of their etiology or determining factors.³⁻⁷ Although the origin or influence factors of these diseases consider both genetic and environmental factors (and their interaction), many investigations suggest that the environment carries far more weight.^{4,5,8-10} Environmental factors refer to anything in interaction with the child, that is not related to a hereditary trait, and that may influence the development of cancer in the pediatric or adult stage.^{4,5} Given such complex scenario, i.e. the multifactorial origin of cancer and the lack of knowledge on its etiology or associated factors in children, it is critical to have information provided by official registries based on analytical tools that enable the overlapping and interaction of various data in a cohesive and objective manner in the search for new forms of data stratification and visualization.¹¹ Geographic information systems (GIS), together with cluster analysis tools, establish the first approach to delimiting research on specific population groups and/or areas and make it effective, helping to the future knowledge of childhood cancer etiology.^{7,11}

The objective of this research project is to perform exploratory spatial-temporal analyses based on the database of the Registry of Tumors of the Province of Córdoba (2004-2013) to determine the clustering of childhood cancer incidence in Córdoba (Argentina).

POPULATION AND METHODS

This was an epidemiological, retrospective, ecological study. The study region is made up of the 26 districts of the province of Córdoba (spatial analysis units). As per the National Census of 2010, the province has 3 304 825 inhabitants, and 805 512 of them are younger than 15 years of age.¹²

Data were provided by the Registry of Tumors of the Province of Córdoba, which depends on the Provincial Ministry of Health. It is a hospital-based registry arranged as a network of reporting sites.¹³

For the proposed study, data from 1098 patients with tumors aged 0-14 years old, corresponding to the 2004-2013 period, were used; these patients had a registered address in the province of Córdoba. The database was classified as per the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10), and the International Classification of Childhood Cancer, 3rd edition (ICCC-3), thus allowing data grouping. In order to compare these data with those of other registries, frequency indexes, crude rates, and standardized rates were estimated for the overall group and for childhood cancer subgroups (standardized rates were estimated using the direct method of the "old standard world population" defined by Doll and Waterhouse and recommended by the World Health Organization).¹⁴

Once data were classified, a geo-referenced database was developed using GIS for the representation of data and the development of new data for the subsequent cluster analyses. Polygonal layer files were used to represent the province and the different districts, provided by the Geoportal of the government of the province of Córdoba.¹⁵

Spatial, temporal, and spatial-temporal analyses of childhood cancer were done using the SaTScan software, which determines the presence of spatial and temporal clusters.¹⁶

SaTScan is a three-dimensional analytical tool based on the geographic and temporal location of cases. This is an exploratory methodology, and its purpose is to detect and locate clusters with a higher frequency of cancer occurrence than that expected for the studied region. The software analyzes "spaces" or "windows" shaped like a cylinder, with a centroid and definite radius. The general software procedure consists in analyzing the risk for the occurrence of an event of interest within each "window" and comparing it to the rest of the studied territory. This methodology is based on the assumption that cases have a

Poisson-like distribution, which is the probability distribution used to analyze discrete outcome measures that represent rare events.¹⁶ The tested null hypothesis is that the risk for the epidemiological event of interest remains constant over space and time, i.e., there is no clustering. The alternative hypothesis proposes that, for at least one of the cylinders, the risk is different inside and outside it, i.e., such cylinder is a cluster in itself. In addition, its statistical significance is verified and a relative risk of disease is attributed in relation to the areas not included in the cluster.

The software requires the following data to perform the analyses: geographic location of each analysis unit (in our study, district centroids), number of cases per temporal analysis unit (number of childhood cancer cases in children aged 0-14 years old per district, per year), the population at risk per unit, per year (total number of children aged 0-14 years old per district, per year). To establish the population at risk per year of analysis, population data provided by the National Censuses of Population and Housing of 2001 and 2010^{12,17} were used. These data were extrapolated using the AGEINT template, which is part of the Population Analysis Spreadsheets developed by the U.S. Census Bureau.¹⁸

Analyses were done considering the total tumors group (total tumors) and subgroups included in the database as per the two classifications mentioned above. In addition, age and sex were introduced as covariates to assess whether adding data shaped or influenced clusters.

RESULTS

The Registry of Tumors of the Province of Córdoba provided data on 1098 cases of children aged 0-14 years old with malignant tumors diagnosed in Córdoba between 2004 and 2013. Cases were classified based on two international nomenclatures.

Table 1 shows the number of cases per year and the annual crude incidence rate of the different cancer groups classified as per the ICCC-3. The indicators from this table were compared to those of the Argentine Hospital Oncopediatric Registry; some differences were observed that may not be statistically verified, and that we believe are rather related to data management than to their origin.¹⁹

Table 2 shows the frequency of cases per year, the crude rate and the standardized rate of childhood cancer in Córdoba by district (2004-2013). It is worth noting the low frequency of

childhood cancer in some districts, which is even null for some or several years (e.g., no cases were observed in the Pocho district over the entire study period). In addition, the size of the child population in some districts is small, which makes estimated rates fluctuate due to data variability among and within geographic units in different years.

Table 3 and Figure 1 describe each spatial cluster and associated parameters observed in the province of Córdoba over the studied period. The introduction of unclassified data led to the detection of a significant spatial cluster ($p = 0.01$) for total tumors in the Capital and Colón districts. The following results were obtained using the data classified as per the two international nomenclatures: a significant spatial cluster for leukemias ($p = 0.02$) in the Capital, Río Primero, Río Segundo, and Tercero Arriba districts; a significant spatial cluster for renal tumors ($p = 0.01$) in the Cruz del Eje, Minas, Pocho, Punilla, San Alberto, San Javier, and Santa María districts; a significant spatial cluster for central nervous system tumors ($p = 0.03$) in the Capital and Colón districts; and a significant spatial cluster for primary or

presumably primary malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissue ($p = 0.03$) in the Capital, Río Primero, Río Segundo, and Tercero Arriba districts (consistent, in terms of geographic distribution, with the leukemia cluster shown in Figure 1).

The spatial-temporal analysis detected a significant cluster for neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors ($p = 0.02$) in the Capital, Colón, and Santa María districts in the 2009-2010 period (Figure 2). The software used a crude rate of 9 cases per one million children aged 0-14 years old as a global parameter. Twenty cases were observed within this cluster, although as per the software estimations, 7.5 cases were expected (a 168% difference). The crude rate estimated for this cluster was 25 cases per one million children aged 0-14 years old, with a relative risk of 3.29.

Finally, the temporal analysis showed only one significant result ($p = 0.01$) for the neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors group in the 2009-2010 period. The software used a crude rate of 9 cases per one million children aged 0-14 years old as a global parameter; 27 cases were found, although as per the software estimations,

TABLE 1. Number of cases per year and crude incidence rate for the different childhood cancer groups classified as per the International Classification of Childhood Cancer, 3rd edition. Province of Córdoba, Argentina, 2004-2013 period

ICCC group	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Cases 2004/13	Average cases	%	Crude rate*
I. Leukemias	30	27	31	32	28	36	37	41	40	32	334	33.4	30.4	41.4
II. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms	15	19	20	12	20	4	14	15	17	10	146	14.6	13.3	18.1
III. Tumors of the central nervous system	24	24	20	16	21	19	22	17	19	16	198	19.8	18.0	24.5
IV. Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors	3	9	7	7	8	12	15	7	2	5	75	7.5	6.8	9.3
V. Retinoblastoma	3	2	4	6	4	8	3	6	2	1	39	3.9	3.6	4.8
VI. Renal tumors	8	5	5	8	4	7	5	4	5	5	56	5.6	5.1	6.9
VII. Hepatic tumors	2	2	0	2	2	2	4	1	1	3	19	1.9	1.7	2.4
VIII. Bone tumors	6	7	6	3	9	7	8	4	6	6	62	6.2	5.6	7.7
IX. Soft tissue tumors	4	3	7	2	2	3	11	6	4	8	50	5	4.6	6.2
X. Germ cell tumors	7	6	6	12	8	4	6	6	5	5	65	6.5	5.9	8.1
XI. Carcinomas and other epithelial tumors	6	6	2	1	6	2	4	3	3	1	34	3.4	3.1	4.2
XII. Other and unspecified tumors	1	4	0	3	3	3	3	0	2	1	20	2	1.8	2.5
Total	109	114	108	104	115	107	132	110	106	93	1098	109.8	100.0	136.1

ICCC: International Classification of Childhood Cancer.

* Average incidence in children younger than 15 years old per 1 000 000 children.

Source: prepared by the author based on data provided by the Registry of Tumors of the Province of Córdoba and the National Censuses of Population and Housing of 2001 and 2010.^{12,13,17}

TABLE 2. Frequency of cases per year, crude rate and standardized rate by district. Province of Córdoba, Argentina, 2004-2013 period

District	Avg. pop.*	Cases										Total	Crude rate**	Est. rate***
		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013			
Calamuchita	13698	3	0	2	5	1	1	2	1	2	2	19	138.7	137.0
Capital	316757	44	54	54	41	54	44	61	47	42	40	481	151.9	155.6
Colón	60998	10	8	7	7	9	9	11	10	13	7	91	149.2	151.2
Cruz del Eje	16236	1	3	1	3	2	1	5	0	1	2	19	117	128.9
General Roca	8990	0	1	0	0	2	2	0	0	1	1	7	77.9	84.5
General San Martín	30396	2	6	4	4	6	5	2	1	4	7	41	134.9	135.3
Ischilín	8918	1	0	2	1	1	1	0	1	2	1	10	112.1	113.7
Juárez Celman	15126	3	0	2	2	1	0	0	3	2	0	13	85.9	89.3
Marcos Juárez	22837	3	2	1	2	3	0	1	4	2	2	20	87.6	133.3
Minas	1323	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	151.2	208.3
Pocho	1440	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pte. Roque Sáenz Peña	9083	1	3	0	2	0	0	2	2	0	1	11	121.1	123.8
Punilla	41742	6	6	6	4	7	10	6	8	2	3	58	138.9	136.6
Río Cuarto	56804	6	11	4	4	3	9	5	7	4	8	61	107.4	110.2
Río Primero	12937	4	2	1	3	0	1	3	1	2	0	17	131.4	138.1
Río Seco	4077	2	1	0	0	1	0	1	1	0	0	6	147.2	150.6
Río Segundo	25491	4	3	1	3	5	8	2	5	4	6	41	160.8	164.9
San Alberto	10293	2	2	2	3	2	2	1	0	3	0	17	165.2	173.7
San Javier	14217	1	2	3	4	1	1	3	2	2	3	22	154.7	167.7
San Justo	49919	6	4	6	6	5	4	8	8	5	1	53	106.2	110.7
Santa María	25154	2	1	2	3	2	2	6	4	4	3	29	115.3	121.3
Sobremonte	1314	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	152.2	132.8
Tercero Arriba	25972	2	5	3	2	6	1	5	1	6	3	34	130.9	135.2
Totoral	5116	1	0	0	1	0	3	0	1	0	0	6	117.3	123.9
Tulumba	3412	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	4	117.2	139.9
Unión	25129	5	0	5	3	3	3	6	2	5	2	34	135.3	141.7
Total	807377	109	114	108	104	115	107	132	110	106	93	1098	136	139.4

* Average population of children aged 0-14 years old for the 2004-2013 period (source: National Censuses of 2001 and 2010).^{12,17}

** Annual crude rate per one million children aged 0-14 years old.

*** Standardized rate using the direct method of the "old standard world population" defined by Doll and Waterhouse and recommended by the World Health Organization.¹⁴

Source: prepared by the author based on data provided by the Registry of Tumors of the Province of Córdoba and the National Censuses of Population and Housing of 2001 and 2010.^{12,13,17}

TABLE 3. Significant spatial clusters of childhood cancer incidence observed in the province of Córdoba, Argentina, 2004-2013 period

Group defining the cluster	Districts included in the cluster	Observed cases*	Expected cases**	Obs. cases/exp. cases	Relative risk	Crude incidence rate***
Total tumors	Capital and Colón	572	513.7	1.11	1.24	151
Leukemias (ICCC I)	Capital, Río Primero, Río Segundo and Tercero Arriba	188	157.7	1.19	1.44	49
Renal tumors (ICCC VI)	Cruz del Eje, Minas, Pocho, Punilla, San Alberto, San Javier and Santa María	18	7.6	2.35	2.99	16
Tumors of the central nervous system (ICD-10 C69-C72)	Capital and Colón	137	111.4	1.23	1.54	36
ICD-10 C81-C96 group****	Capital, Río Primero, Río Segundo and Tercero Arriba	262	226.6	1.16	1.34	69

ICCC: International Classification of Childhood Cancer; ICD: International Classification of Diseases.

* Cases observed within the cluster as per the database.

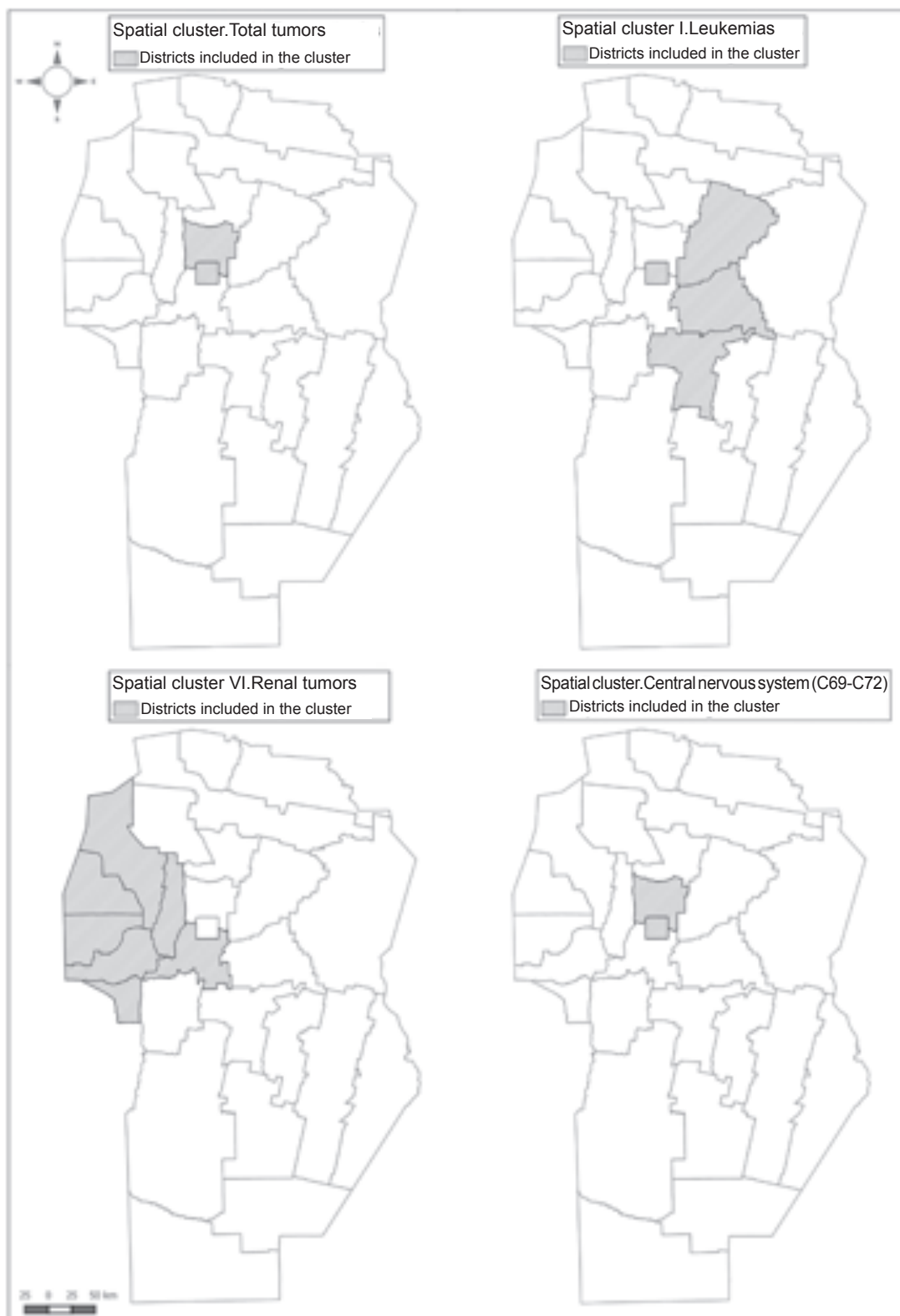
** Cases expected within the cluster as per the SaTScan software estimation.

*** Per 1 000 000 inhabitants, within the cluster as estimated by the SaTScan software.

**** Primary or presumably primary malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissue (ICD-10 C81-C96).

Source: prepared by the author based on data provided by the Registry of Tumors of the Province of Córdoba and the National Censuses of Population and Housing of 2001 and 2010.^{12,13,17}

FIGURE 1. Maps of some significant spatial clusters of childhood cancer incidence in the province of Córdoba, Argentina, 2004-2013 period



Source: estimated based on data provided by the Registry of Tumors of the Province of Córdoba (2004-2013) and the National Censuses of Population and Housing of 2001 and 2010.^{12,13,17}

14.9 cases were expected (an 80% difference), with a relative risk of 2.26.

The introduction of the age and sex covariates into the software provided the same results as without them. This suggests that such covariates do not shape or influence data aggregation into clusters.

DISCUSSION

We believe our research provides information on the geographic and temporal distribution of childhood cancer in the province of Córdoba as a first methodological step to advance in the epidemiological study of this type of cancer. This will allow for further, more specific research aimed at studying the risk factors of childhood cancer and its etiology. One of the disadvantages of working with registries of childhood cancer is

its low incidence, which results in methodological challenges in terms of data consistency.⁷ Although we were able to work with data corresponding to a ten-year period provided by the Registry of Tumors of the Province of Córdoba, it is important to continue corroborating results in the following years considering that the registry is rather recent and is under constant review.¹³ In the future, the plan involves working with data from children and youth aged 0-19 years old to widen case reporting and include an age group whose characteristics is more related to child and adolescent development than to the adult stage.

The cluster-associated indicators observed in our research stress the importance of further deepening analyses in such geographic areas. In addition, it is worth noting the following characteristics of some of the clusters observed in our study: the spatial cluster for total tumors is especially important because it covers 52% of the database (572 out of 1098 cases), and is concentrated in two out of the 26 provincial districts (Capital and Colón), the place of residence of 47% of the child population.¹² The spatial cluster for leukemias (ICCC I) and for primary or presumably primary malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissue (ICD-10, C81-C96) also stands out because of the large child population in the region included in the cluster and, at the same time, because it encompasses the largest childhood cancer group (leukemias). The spatial cluster for renal tumors (ICCC VI) is particularly striking because it includes a type of cancer that is uncommon in children but evidences very high associated indicators (observed/expected ratio, relative risk, and rate within the cluster). In addition, it is located in a very definite and distinct geographic area compared to the rest of the clusters that show geographic overlapping. Finally, the analysis of results from the spatial-temporal cluster for neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors (ICCC IV) emphasizes the specificity of the analysis to detect the cluster in two particular years across the period, with high associated indicators. The result of the temporal cluster for the same group indicates that the incidence peaked across the province in the 2009-2010 period. This finding is probably the result of including the incidence of the three districts (Capital, Colón, and Santa María) in the total for the province for this period.

Although there are other studies conducted in Córdoba that analyze geographic distribution patterns,²⁰⁻²³ they do not always include data

FIGURE 2. Significant spatial-temporal cluster for group IV: Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors, 2009-2010, in the province of Córdoba, Argentina



Source: estimated based on data provided by the Registry of Tumors of the Province of Córdoba (2004-2013) and the National Censuses of Population and Housing of 2001 and 2010.^{12,13,17}

on incidence. In addition, those investigations were done in a global age group or in adults only. A separate analysis is critical in the case of childhood cancer because its dynamics is absolutely different from that of adults.^{3,7}

The lack of studies on childhood cancer conducted in Argentina using the same methodology or tools as in this study may be considered a disadvantage because it is not possible to compare results that would certainly improve the approach to this problem. In turn, it is critical to create interdisciplinary research and working groups to establish monitoring, research and prevention systems targeted at childhood cancer and its risk factors in Argentina.

At an international level, there are several studies that applied different methodologies to analyze the spatial-temporal distribution of childhood cancer to establish clusters. Although they cannot be directly compared, those studies found, as in our study, clusters within the large groups of total tumors, leukemias, tumors of the central nervous system, and lymphomas.^{7,24-31} However, those studies failed to establish a conclusive relationship between results and a socioenvironmental factor, even though the presence of clusters is probably an evidence of the fact that environmental factors are related to the presence and development of cancer.³²⁻³⁴ Apart from ionizing radiation and some congenital genetic syndromes, there is little evidence—and lots of suspicion—regarding other factors that may influence the clustering of childhood cancer. For example, unidentified infectious agents,^{29,30} agrochemicals and pesticides,^{29,30} pollutants in the air or the water,^{34,35} polluting industrial products or waste (due to parental occupational exposure or direct environmental exposure).^{29,32,34}

It is worth noting that most of those studies, as our study, highlight the power of the methodologies that assess spatial-temporal patterns as statistical tools that make it possible to focus on areas or populations where the rates of childhood cancer are unusually high and, as a result, to study its risk factors and etiology.^{7,25,28,31}

There are several disease spatial-temporal analysis software programs, but SaTScan stands out because it is designed for rare statistical events (and uses case individual count in its analyses). This feature makes it optimal for the study of childhood cancer, which is a very rare disease. Among cluster-associated indicators, the relative risk estimated by SaTScan is specific to this software, so it makes it possible to know the

risk for an event (presence of disease) within the cluster compared to the rest of the studied region. It also enables the introduction of covariates, which makes it possible to test factors that may influence their distribution. Finally, an approach using other statistical software methodologies would be more difficult because they use data summarized into similar indicators or rates that assume a loss of resources due to the small size of populations.⁷

There are few studies conducted in Argentina that analyze the spatial-temporal distribution of cancer, let alone in children. Results obtained in our study open the way for new, future research hypotheses, with the advantage of limiting to particular geographic areas and thus start understanding more of the epidemiological dynamics of childhood cancer. In addition, this study has demonstrated the usefulness of a tool that may be extrapolated to other age groups and used in different geographic scales to monitor population health.

CONCLUSIONS

Significant clusters were determined, with important associated indicators observed in several districts of Córdoba. This is the first methodological step towards the development of new investigations on the risk factors for childhood cancer and its etiology. ■

Acknowledgments

I would like to thank the managerial and administrative staff of the Tumor Registry of the Province of Córdoba for providing the data for this investigation. n

REFERENCES

1. Barragán SL. Perfil Epidemiológico en Argentina. In Barragán HL, ed. *Fundamentos de Salud Pública*. La Plata: Universidad Nacional de La Plata; 2007. Págs.191-229.
2. Pujol CJ, Bertone CL, Acosta LD. Morbimortalidad por cáncer infantil en la República Argentina. 2006-2008. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):50-4.
3. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía Aranguré JM, Hernández-Cruz L, Mendoza-Sánchez HF, et al. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Rev Panam Salud Pública* 1999;6(2):75-88.
4. Ferris Tortajada J, Ortega-García JA, Aliaga-Vera J, Ortí-Martín A, et al. Introducción: el niño y el medio ambiente. *An Esp Pediatr* 2002;56(Supl 6):353-9.
5. Ferris Tortajada F, Ortega-García JA, Marco Macián A, García Castell J. Medio ambiente y cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)* 2004;61(1):42-50.
6. Ries LA, Smith MA, Gurney JG, Linet M, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda: National Cancer Institute; 1999.

7. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Cárceles-Álvarez A, Santiago-Rodríguez EJ, et al. Análisis en áreas pequeñas del cáncer pediátrico en el municipio de Murcia. *An Pediatr (Barc)* 2016;84(3):154-62.
8. Firth M, Brophy J, Kate M. Workplace Roulette: Gambling With Cancer. Ontario: Between The Lines; 1996:7-15.
9. Carroquino MJ, Galson SK, Licht J, Amler RW, et al. The U.S. EPA Conference on Preventable Causes of Cancer in Children: a research agenda. *Environ Health Perspect* 1998;106(Suppl 3):867-73.
10. Reuben SH. Reducing Environmental Cancer Risk: What We Can Do Now. Bethesda: National Cancer Institute; 2010:1-24.
11. Barcellos C. Unidades y escalas en los análisis espaciales en salud. *Rev Cubana Salud Publica* 2003;29(4):307-13.
12. Instituto Nacional de Estadística y Censo. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Buenos Aires: INDEC; 2011. [Accessed on: April 15th, 2014]. Available at: http://www.indec.gov.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=41&id_tema_3=135.
13. Ley N.º 9769. Régimen del Registro Provincial de Tumores de la Provincia de Córdoba. Boletín oficial del Gobierno de la provincia de Córdoba. Córdoba, Argentina, 7 de abril de 2010.
14. Doll R, Payne P, Waterhouse J, eds. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. 1. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer; 1966.
15. Subdirección de Cartografía y S.I.G. Geo Portal [Internet]. Córdoba: Gobierno de la Provincia de Córdoba; 2014. [Accessed on: March 1st, 2015]. Available at: <http://estadistica.cba.gov.ar/Territorio/GeoPortal/tabid/564/language/es-AR/Default.aspx>.
16. Kulldorff M. SaTScan T.M. User Guide for version 9.4. Boston: SaTScan; 2015. [Accessed on: June 24th, 2016]. Available at: http://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/Sa_TScan_Users_Guide.pdf?todo=process_userguide_download.
17. Instituto Nacional de Estadística y Censo. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2001. Buenos Aires: INDEC; 2002. [Accessed on: June 24th, 2016]. Available at: http://www.indec.gov.ar/micro_sitios/webcenso/index.asp.
18. United States Census Bureau. Population Analysis System (PAS) Overview. Suitland: US Census Bureau; 1994. [Accessed on: May 20th, 2014]. Available at: <https://www.census.gov/population/international/software/pas/>.
19. Moreno F. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA). Resultados 2000-2008. 3.ra ed. Buenos Aires: Fundación Kaleidos; 2010. Págs.40-41.
20. Díaz MP, Osella AR, Aballay LR, Muñoz SE, et al. Cancer incidence pattern in Córdoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev* 2009;18(4):259-66.
21. Díaz MP, Corrente JE, Osella AR, Muñoz SE, et al. Modeling spatial distribution of cancer incidence in Córdoba, Argentina. *Apple Cancer Res* 2010;30(2):245-52.
22. Pou SA, Tumas N, Sánchez-Soria D, Díaz MP. Mortalidad por cáncer en Córdoba, Argentina: distribución espacial y análisis de tendencias durante el periodo 1986-2011 [Internet]. [Accessed on: November 10th, 2014]. Available at: http://www.alapop.org/Congreso2014/DOCSFINAIS_PDF/ALAP_2014_FINAL98.pdf.
23. Agost L, Pujol C, Bertone C. Análisis de la incidencia del cáncer por departamento en la provincia de Córdoba-Argentina (2004-2008): tasas de incidencia y detección de conglomerados espaciales. *Cuestiones de Población y Sociedad* 2015;5(5):9-23.
24. Zhan BF. Childhood cancer clusters in New Mexico, 1973-1997. *Southwestern Geographer* 2001;(5):31-48.
25. Wheeler DC. A comparison of spatial clustering and cluster detection techniques for childhood leukemia incidence in Ohio, 1996-2003. *Int J Health Geogr* 2007;6:13.
26. McNally RJ, Bithell JF, Vincent TJ, Murphy MF. Space-time clustering of childhood cancer around the residence at birth. *Int J Cancer* 2009;124(2):449-55.
27. Mosavi-Jarrahi A, Moini M, Mohagheghi MA, Alebouyeh M, et al. Clustering of childhood cancer in the inner city of Tehran metropolitan area: a GIS-based analysis. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210(2):113-9.
28. Torabi M, Rosychuk RJ. An examination of five spatial disease clustering methodologies for the identification of childhood cancer clusters in Alberta, Canada. *Spat Spatiotemporal Epidemiol* 2011;2(4):321-30.
29. Wheeler DC, De Roos AJ, Cerhan JR, Morton LM, et al. Spatial-temporal analysis of non-Hodgkin lymphoma in the NCI-SEER NHL case-control study. *Environ Health* 2011;10:63.
30. McNally RJ, Stiller C, Vincent TJ, Murphy MF. Cross-space-time clustering of childhood cancer in Great Britain: evidence for a common aetiology. *Int J Cancer* 2014;134(1):136-43.
31. Amin R, Hendryx M, Shull M, Bohnert A. A cluster analysis of pediatric cancer incidence rates in Florida: 2000-2010. *Stat Public Policy (Phila)* 2014;1(1):69-77.
32. McGlenn LA. Cancer Clusters in the United States since 1995: considering the value of their investigation. *Middle States Geographer* 2006;39:69-75.
33. Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):286-97.
34. Duarte-Rodríguez DA, McNally RJ, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, et al. Etiological Research of Childhood Acute Leukemia with Cluster and Clustering Analysis. In: Mejía-Arangure JM, ed. *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia – From the Molecules to the Clinic*. México: InTech; 2013:115-44.
35. Fagliano JA, Berry M, Kohler BA, Klotz JB, et al. Case-Control Study of Childhood Cancers in Dover Township (Ocean County), New Jersey. New Jersey: New Jersey Department of Health and Senior Services; 2003:1-26.

Niveles de plumbemia en niños de 1 a 6 años en la región de La Plata, Argentina. Identificación de factores de riesgo de exposición al plomo

Blood lead levels in children aged between 1 and 6 years old in La Plata, Argentina. Identification of risk factors for lead exposure

Bioq. Enrique Martins^a, Bioq. Ana Varea^a, Dra. Karina Hernández^a, Dra. Marisa Sala^a, Dra. Ana Girardelli^b, Dra. en Mat. Victoria Fasano^a y Bioq. Liliana Disalvo^a
Colaboradores: Bioq. Silvia Pereyras, Téc. Natalia Álvarez.

RESUMEN

Introducción. El plomo es neurotóxico para los niños, aun en muy baja concentración sanguínea. Los factores de riesgo (FR) de exposición al plomo no están debidamente identificados en la región de La Plata. Los objetivos fueron determinar la media de plumbemia e identificar los FR en niños de 1 a 6 años de la ciudad de La Plata y alrededores.

Población y métodos. Se realizó un estudio de corte transversal en niños que concurren a controles de salud en centros de atención primaria. Se determinó la plumbemia por absorción atómica y se realizó una encuesta socioambiental para relevar los FR. Se usó la prueba de Mann-Whitney para comparar medias. Se realizó un análisis estadístico multivariable para determinar los FR más relevantes.

Resultados. Participaron 319 niños (51% de varones); la mediana y el rango intercuartílico de plumbemia fue 2,2 (1,1-3,6) µg/dL. Se hallaron diferencias de media de plumbemias significativas para edad ≤ 3 años, anemia, hábito de pica, hacinamiento, piso de tierra y escolaridad materna menor de 7 años. Los FR edad ≤ 3 años y hábito de pica tuvieron OR significativos. El OR ajustado por regresión logística fue significativo solo para edad ≤ 3 años.

Conclusiones. La mediana de plumbemia de la población estudiada fue de 2,2 µg/dL. Los principales FR de exposición al plomo identificados fueron edad ≤ 3 años y hábito de pica. Otros factores menos relevantes fueron anemia, escolaridad materna menor de 7 años, hacinamiento y piso de tierra.

Palabras clave: plomo, niños, factores de riesgo, exposición a riesgos ambientales.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.543>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.543>

INTRODUCCIÓN

El plomo es un metal que se encuentra naturalmente en la corteza terrestre. Los efectos nocivos de la intoxicación por plomo son reconocidos desde la antigüedad. Ha sido muy utilizado por la humanidad desde la Revolución industrial y

hasta comienzos del siglo xx solo era considerada como una enfermedad profesional.¹ Su amplia distribución ambiental es resultado, principalmente, de su uso como antidetonante en combustibles.² La prohibición de los antidetonantes a base de plomo ha logrado una disminución de los niveles de plomo en sangre de la población en todo el mundo. En Argentina, se encontró una reducción del nivel medio de plomo en sangre en niños de la ciudad de Córdoba de 7,70 µg/dL en 1995-1996, cuando se estableció la prohibición, a 2,58 µg/dL en 2009-2010.³ A pesar de que estos esfuerzos de prevención han sido efectivos, la exposición humana al plomo continúa porque el metal no se degrada y se adsorbe fuertemente al suelo,² y se constituye así el polvo ambiental en una de sus principales fuentes.

El plomo es neurotóxico para los niños, aun en muy bajas concentraciones; afecta su coeficiente intelectual y su comportamiento y causa déficit de atención y bajo rendimiento académico.⁴ Los niños son más susceptibles a la exposición al plomo que los adultos, debido, principalmente, a su actividad exploratoria, que aumenta la probabilidad de ingestión de polvo contaminado con plomo. Además, la absorción gastrointestinal de plomo es mayor en niños que en adultos, sobre todo en niños que padecen deficiencia de hierro,^{5,6} una deficiencia nutricional frecuente en nuestra región.⁷ Debido a que, en la última década, se ha producido suficiente evidencia de

a. Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP) "Prof. Dr. Fernando E. Viteri". Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata. Ministerio de Salud/Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (MS/CIC-PBA). La Plata.

b. Servicio de Toxicología. Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata.

Correspondencia:
Bioq. Enrique Martins,
enriqueflmartins@gmail.com

Financiamiento:
El estudio fue financiado por una Beca Salud Investiga del Ministerio de Salud de la Nación y por una beca de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-1-2016
Aceptado: 8-6-2016

que los niveles de plomo en sangre menores de 10 µg/dL son dañinos para los niños, en el año 2012, los centros para el control de enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*; CDC, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos de América han recomendado disminuir el valor de referencia de 10 a 5 µg/dL.⁴

Varios factores tanto sociales como ambientales pueden considerarse como determinantes de niveles de plumbemia no deseables,⁸ entre ellos, vivir con personas expuestas ocupacionalmente al plomo, pertenecer a poblaciones socialmente vulnerables y con bajo nivel educativo y la presencia de cañerías de plomo en el hogar y acumulación de polvo casero. A este último factor contribuyen circunstancias, como la presencia en el hogar de pintura descascarada, pisos de tierra y proximidad a calles de tierra o con intenso tránsito y cercanía a industrias relacionadas con manipuleo de plomo.^{9,11}

Además, la mayoría de los trabajos en nuestro país han estudiado la exposición al plomo en niños con alguna fuente puntual^{9,12,13} y son pocos los que abordan el tema de los factores de riesgo (FR) para la exposición infantil al plomo.^{3,14} Un estudio realizado en 2006 en niños de la región mostró que 1 de cada 10 niños clínicamente sanos que concurrían a controles de salud presentó plumbemia ≥ 10 µg/dL.¹⁵

Profundizar en el conocimiento de esta problemática para identificar los FR permitirá diseñar y establecer estrategias de prevención. Por lo tanto, el objetivo del estudio fue determinar la media de plumbemia e identificar los FR de exposición al plomo de niños de 1 a 6 años de la región de la ciudad de La Plata y alrededores.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal en la región de La Plata y alrededores entre 2009 y 2012. Participaron niños de 1 a 6 años de edad, clínicamente sanos, que concurrían por controles de salud periódicos a centros de atención primaria de la salud (CAPS) de la ciudad de Berisso y dos barrios de la ciudad de La Plata: Arturo Seguí y Los Hornos. Todos los CAPS estaban situados en zonas alejadas de los centros urbanos de alta densidad poblacional y de zonas industrializadas.

Se excluyeron los niños con enfermedades crónicas diagnosticadas, enfermedades agudas y/o infecciosas en el momento del estudio o cuyas madres (o tutores) no aceptaron participar en el estudio.

El tamaño muestral fue calculado para estimar la prevalencia de plumbemia > 5 µg/dL con una confianza del 95% y un error del 0,05. El número estimado fue de 283 niños, y se consideró una prevalencia de 50%. Se tomó este valor porque no se contaba con estimaciones previas, ya que, en el estudio anterior,¹⁵ la prevalencia encontrada se había calculado considerando el valor de referencia de ese momento (10 µg/dL).

Se obtuvieron 5 ml de sangre por punción venosa y se recolectaron en dos viales, uno con heparina de litio y otro con EDTA K3 (BD Vacutainer, Franklin Lakes, NJ, USA). Las muestras heparinizadas se mantuvieron a -70°C hasta su análisis. Para la determinación de plumbemia, las muestras de sangre heparinizada se diluyeron 1:10 con ácido nítrico (Merck) al 15%, se centrifugaron y el sobrenadante se analizó mediante un espectrofotómetro de absorción atómica con horno de grafito (Varian AA 240Z, Programmable Sample Dispenser 120, corrección de fondo por efecto Zeeman, Mulgrave, Australia). Como control de calidad interno (CCI), se usó el material BIO-RAD Lyphochek Whole Blood Metals Control de 8,03 µg/dL, cuyo coeficiente de variación porcentual (CV) entre corridas fue 6,8%. También se utilizaron CCI preparados en el laboratorio sobre la base de sangre entera con el agregado de nitrato de plomo -Pb(NO₃)₂- (Merck), cuya media de concentración fue 5,1 µg/dL, y el CV entre corridas fue 8,8%. Además, se participó de un programa de control de calidad externo (CCE), G-EQUAS (German External Quality Assessment Scheme, Erlangen, Germany, Environmental Medical Field). El error relativo porcentual en la concentración reportada por nuestro laboratorio con respecto al valor de consenso estuvo en un rango de 7,3%-11,0%, dentro del rango de aceptabilidad del esquema de CCE. El límite de detección (LD) del método fue de 1,6 µg/dL y el límite de cuantificación (LC), 3,3 µg/dL. El valor de referencia de plumbemia utilizado fue de 5 µg/dL, recomendado por los CDC.⁴

La determinación de hemoglobina se realizó con un contador hematológico (ABX, Pentra 60, Montpellier, Francia). Se consideró que el niño estaba anémico si el valor de hemoglobina era inferior a 11 g/dL.¹⁶

Los FR de exposición de los niños al plomo se recogieron en un cuestionario administrado por personal entrenado. Las preguntas fueron agrupadas en cinco áreas: sociodemográfica, hábitos del niño, determinantes de exposición al plomo internos o externos a la vivienda y otros FR. El área sociodemográfica incluyó preguntas

sobre la edad, el sexo del niño, la ubicación geográfica de la residencia, la conformación de la familia (número de integrantes y relación entre ellos), la ocupación (activo formal o informal, inactivo o desocupado) y el nivel educativo de los padres (en años de escolaridad), las condiciones habitacionales (se relevó material de construcción de la vivienda, tipo de pisos, presencia y/o ubicación del baño, número de habitaciones), acceso al agua y a servicios sanitarios. Con estos datos, se construyó, además, el indicador necesidades básicas insatisfechas (NBI), utilizando la metodología descrita por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC).¹⁷ Las preguntas incluidas en el área de hábitos del niño permitieron registrar los hábitos de pica, de llevarse los dedos u objetos a la boca, la costumbre de jugar en el piso y de lavarse las manos antes de comer.

Los determinantes de exposición dentro del hogar registrados fueron presencia de pintura descascarada, cañerías de plomo, vivienda en construcción o reparación, piso de tierra, *hobbies* o actividades domiciliarias que podrían reportar exposición al plomo, como relleno de baterías, fabricación de objetos de plomo o cerámica vidriada.

Entre los determinantes externos de exposición al plomo, se consideró la presencia a menos de 100 metros de la residencia de estaciones de servicio (expendio de combustibles), talleres mecánicos y/o de pintura de automotores, herrerías, paradas de autobuses, vías de alto tránsito automotor, calles de tierra, basurales, arroyos contaminados con basura. Otros FR estudiados fueron la presencia de anemia y la convivencia del niño con fumadores.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación (CIRPI) del Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas del Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata y los padres o tutores de los niños que participaron en el estudio firmaron un consentimiento informado en presencia de un testigo.

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el *software* SPSS 18 para Windows. Se calcularon la media de plombemia, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza de 95% (IC 95%). Como los valores de plombemia no tenían distribución normal, se calcularon la mediana de plombemia y el rango intercuartílico (*interquartile range*; IQR, por sus siglas en inglés). Los valores de plombemia que estuvieron

por debajo del LD fueron reemplazados por la concentración 1,13 µg/dL, derivada de la ecuación $LD/(2)^{1/2}$ (LD dividido la raíz cuadrada de 2).¹⁸ Luego de un análisis descriptivo de las características sociodemográficas de la familia, se utilizó la prueba de Mann-Whitney para comparar las medias de plombemia correspondientes a grupos con presencia o ausencia de FR. La edad de los niños se separó en dos categorías poniendo como corte los 3 años, teniendo en cuenta que la mayoría de los niños a esa edad ya han superado la etapa en que necesitan explorar los objetos con la boca.¹⁹ Se estudió la asociación entre los niveles de plombemia mayores de 5 µg/dL y los FR mediante el cálculo de *odds ratio* (OR) y la prueba de chi cuadrado. Por último, se ajustó un modelo de regresión logística para plombemia > 5 µg/dL como variable dependiente y, como variables independientes, los FR con diferencia de medias significativas y las variables confusoras (sexo y tabaquismo pasivo). Se utilizó el método de selección de variables por pasos hacia atrás (*backward stepwise*) con criterio de ajuste con la mínima cantidad de parámetros posible según *Akaike Information Criterion* (AIC). Se consideró significativo un p-valor menor de 0,05.

RESULTADOS

Participaron del estudio 319 niños de entre 1 y 6 años de edad. En la *Tabla 1*, se presentan las características sociodemográficas de los niños y sus familias que participaron en el estudio. La prevalencia de anemia en los niños fue de 24,6%;

TABLA 1. Características sociodemográficas de los niños y sus familias. La Plata y Gran La Plata, 2009-2012

Variable		n (porcentaje)
Sexo	F	156 (49)
	M	163 (51)
Edad	≤ 3 años	183 (57)
	> 3 años	136 (43)
Escolaridad materna < 7 años		32 (10)
Hogares con NBI		114 (36,3)
Condición laboral de la madre*	Ama de casa	175 (57)
	Trabaja fuera	108 (35)
	Desocupada	23 (8)
Condición laboral del padre*	Activo formal	38 (18)
	Activo informal	175 (82)
	Inactivo	6 (2)
	Desocupado	3 (1)

* No se incluyen las respuestas no sabe/no contesta.

F: femenino; M: masculino; NBI: necesidades básicas insatisfechas.

un 47% de los niños estaba expuesto al humo del tabaco; 47% vivía en viviendas precarias; y 12% vivía en condiciones de hacinamiento.

La media \pm DE de plombemia fue $2,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g}/\text{dL}$ (IC 95%: 2,6-3,2; rango < LD-14,7). La mediana (IQR) fue 2,2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (1,1-3,6). El 12,6% de los niños tenían valores de plombemia mayor de 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y 31,1% estaban por encima del LC (Tabla 2).

En la Tabla 3, se presentan las medianas y IQR de los FR que tuvieron diferencias de medias significativas: edad ≤ 3 años, hábito de pica, anemia, escolaridad materna menor de 7 años, hacinamiento y piso de tierra.

Al estudiar la relación entre plombemia > 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y la presencia de los FR con diferencias significativas de medias, solo se encontró una asociación significativa con la edad ≤ 3 años y el hábito de pica. En el modelo final de regresión logística, solo quedaron los FR edad ≤ 3 años y hábito de pica. Utilizando ese modelo, se

calcularon los OR con sus respectivos IC 95% de edad ≤ 3 años ajustado por pica y hábito de pica ajustado por edad ≤ 3 años, y fue estadísticamente significativa edad ≤ 3 años (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La mediana de plombemia obtenida en el presente estudio evidencia un nivel de exposición comparable a lo publicado en países desarrollados, como EE. UU., Francia y Japón.^{4,11,20} En Argentina, son escasos los estudios actuales que investigan niveles de plombemia en niños. En un estudio realizado en la ciudad de Córdoba, se encontró una media de plomo de 2,96 $\mu\text{g}/\text{dL}$ en niños de 2 a 3 años de edad y de 1,83 $\mu\text{g}/\text{dL}$ en niños de 4 a 5 años de edad, comparable a la encontrada en el presente trabajo.³ Otro estudio realizado en 2006 en una población de similares características en la región de La Plata y Gran La Plata mostró que niños de entre 6 meses y 5

TABLA 2. Distribución de los niveles de plombemia en los niños estudiados. La Plata y Gran La Plata, 2009-2012

Plombemia ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	N	%	% acumulado
< LD	113	35,4	100
LD-LC	107	33,5	64,6
LC-5	59	18,5	31,1
5-10	31	9,8	12,6
> 10	9	2,8	2,8

LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación.

TABLA 3. Medianas de plombemia según la presencia o no de factores de riesgo de exposición. La Plata y Gran La Plata, 2009-2012

Factor de riesgo	N	Mediana (IQR) ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	p-valor [†]
Edad menor de 3 años	Sí: 183	2,54 (2,30-2,80)	0,001
	No: 136	1,95 (1,76-2,15)	
Hábito de pica	Sí: 83	2,65 (2,26-3,10)	0,022
	No: 233	2,14 (1,97-3,32)	
Anemia	Sí: 78	2,69 (2,30-3,15)	0,012
	No: 239	2,15 (1,98-2,33)	
Escolaridad materna < 7 años	Sí: 32	2,69 (2,18-3,38)	0,046
	No: 287	2,22 (2,06-2,40)	
Hacinamiento	Sí: 39	2,83 (2,35-3,40)	0,008
	No: 267	2,21 (2,04-2,39)	
Piso de tierra	Sí: 9	3,63 (2,20-6,01)	0,038
	No: 310	2,24 (2,08-2,41)	

† p-valor de la comparación de medias con prueba de Mann-Whitney.

Cuando el total de casos no llega a 319, se debe a que el encuestado no sabía o no quería contestar la pregunta.

IQR: rango intercuartílico.

TABLA 4. Asociación de plombemia mayor de 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ con factores de riesgo con diferencia de medias de plomo en sangre significativas. Resultado del ajuste por regresión logística. La Plata y Gran La Plata, 2009-2012

Factor de riesgo	PbS > 5,0 $\mu\text{g}/\text{dL}$		OR crudo (IC 95%)	OR (RL) (IC 95%)
	N	%	p [†]	p ^{††}
Edad (años)				
	≤ 3	31	17	2,88 (1,32-6,27)
> 3	9	7	0,006	0,022
Hábito de pica				
	Sí	17	21	2,35 (1,19-4,67)
No	23	10	0,013	0,066
Anemia				
	Sí	14	18	1,79 (0,88-3,63)
No	26	11	NS	NS
Escolaridad materna menor de 7 años				
	Sí	5	16	1,33 (0,48-3,69)
No	35	12	NS	NS
Hacinamiento				
	Sí	6	15	1,29 (0,50-3,31)
No	33	14	NS	NS
Piso de tierra				
	Sí	2	22	2,05 (0,41-10,2)
No	38	12	NS	NS

* El porcentaje presentado refleja la proporción de niños que tienen un nivel de PbS > 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$, dentro del grupo de niños que presentan (o no) cada factor de riesgo.

† Prueba de chi cuadrado.

†† OR (RL) ajustado y p calculados mediante regresión logística.

PbS: plomo en sangre; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; RL: regresión logística; NS: no significativo.

años de edad tenían una media geométrica de plumbemia de 4,3 µg/dL.¹⁵ En ese estudio, el 10,8% de los niños tenían niveles de plomo en sangre mayores de 10 µg/dL, que era el nivel no deseado para ese momento. Una reevaluación de los datos a la luz del conocimiento actualizado indica que un 47% de esos niños tenían niveles de plomo mayores que el nuevo valor de referencia (5 µg/dL), mientras que, en el presente trabajo, un 13% de los niños supera el valor de referencia. Estos resultados ponen en evidencia una disminución de los niveles de plomo a lo largo de los años. Coincidiendo con estos hallazgos, el estudio de Martínez y col. de 2012³ mostró que los niveles de plomo en la ciudad de Córdoba, al comparar los años 1999 y 2010, se redujeron luego de la regulación y prohibición de las aplicaciones de plomo en naftas y pinturas.

Sin embargo, en nuestro estudio, otros factores pudieron haber contribuido a la reducción hallada. En particular, el estudio de Disalvo y col. de 2009¹⁵ mostró que el factor más fuertemente asociado a los niveles no deseados de plomo eran las actividades relacionadas con el manipuleo del metal como fuente de ingreso del hogar. En ese momento, el 20,4% de las familias que participaron del estudio desarrollaba actividades contaminantes (como recolección de metales para la venta, desarme de baterías, fundición y quema de cables), mientras que, en el presente estudio, solo una familia mencionó este tipo de actividad. Esta diferencia en la condición laboral de las familias tal vez haya contribuido a disminuir la carga de plomo en el hogar.

A pesar de la reducción observada y considerando que no existe un nivel umbral de plumbemia por debajo del cual no se observen efectos adversos para la salud,^{4,21,22} es relevante que el 31% de los niños tengan niveles de plumbemia cuantificables y que casi el 13% supere el valor de referencia.

Con respecto al análisis de los FR, en el presente estudio, la edad fue el principal determinante para tener un nivel de plumbemia no deseada. El pico de plumbemia, habitualmente, se encuentra entre los 2 y los 3 años de edad,²³ que coincide con nuestros hallazgos. Otros factores que se asociaron a plumbemia no deseada fueron la presencia de anemia y el hábito de pica. A su vez, se encontró una asociación significativa entre edad ≤ 3 años con pica y con anemia, así como también se encontró una asociación significativa entre pica y anemia (datos no mostrados). La interrelación entre estas variables podría explicar

que solo la variable edad menor de tres años tuviera una significación estadística luego del análisis multivariable.

Como se describe en la literatura, el nivel socioeconómico de las familias es un factor determinante de exposición al plomo.²⁴ En el presente estudio, se halló una asociación entre plumbemia > 5 µg/dL con niños que habitaban hogares con piso de tierra, con hacinamiento y cuyas madres tenían escolaridad menor de 7 años.

Además, no se pudo identificar ningún FR relacionado con fuentes de plomo internas o externas a la vivienda, como se ha reportado en otros trabajos.^{9,11} Una explicación posible podría estar en la hipótesis de Bernard y McGehehin, quienes indican que los niveles de plumbemia entre 5 y 10 µg/dL, en general, no se explican por la presencia de fuentes puntuales de plomo, sino que son el resultado de múltiples contribuciones.²⁵ En este sentido, una debilidad del presente trabajo es no haber considerado la dieta como fuente importante de plomo en los niños.²⁶

Otra limitación del estudio es que los resultados podrían no ser generalizables a toda la población de niños de la región, ya que los participantes podrían tener características sociodemográficas particulares, debido a que fueron invitados a participar en CAPS.

Más allá de las limitaciones resaltadas, los resultados indican que los niños menores de tres años con una baja condición socioeconómica tienen mayor riesgo de tener plumbemia mayor de 5 µg/dL. Considerando que, además de los factores ambientales, están involucrados determinantes sociales y económicos, es claro que esta problemática requiere ser abordada por los responsables de la formulación de políticas públicas en conjunto con los profesionales de la salud. Por un lado, el mejoramiento de las condiciones socioeconómicas de la población estudiada podría tener un impacto en la reducción de los niveles de plomo, mientras que, por el otro, como estrategia de prevención más directa, se podría considerar la realización de un tamizaje de niveles de plomo en niños que presenten FR.

CONCLUSIONES

La mediana de plumbemia de la población estudiada fue de 2,2 µg/dL. Los principales FR de exposición al plomo identificados en la población estudiada fueron edad ≤ 3 años y hábito de pica. Otros factores menos relevantes fueron anemia, escolaridad materna menor de 7 años, hacinamiento y piso de tierra. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen a las autoridades municipales de cada localidad que autorizaron la realización del estudio, al equipo de salud de cada centro de salud que colaboró con la evaluación de los niños, a los padres o responsables de los niños y a los niños por la participación en el estudio. ■

REFERENCIAS

- Committee on Measuring Lead in Critical Populations. Measuring lead exposure in infants children and other sensitive populations. Washington DC: National Academy Press; 1993.
- Agency for Toxic Substances & Disease Registry. Toxicological profile for lead. Atlanta: ATSDR; 2007. [Acceso: 8 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=96&tid=22>.
- Martínez SA, Simonella L, Hansen C, Rivolta S, et al. Blood lead levels and enzymatic biomarkers of environmental lead exposure in children in Cordoba, Argentina, after the ban of leaded gasoline. *Hum Exp Toxicol* 2013;32(5):449-63.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Recommendations in "Low Level Lead Exposure Harms Children: a renewed call of primary prevention" [Internet]. Atlanta: CDC; 2013. [Acceso: 8 de junio de 2016]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/CDC_Response_Lead_Exposure_Recs.pdf.
- Bellinger DC. Lead. *Pediatrics* 2004;113(4 Suppl):1016-22.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica de las Intoxicaciones Ambientales Infantiles con Plomo. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2013. [Acceso: 10 de junio de 2016]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000293cnt-guia_intoxicaciones_con_plomo_2013.pdf.
- Varea A, Malpeli A, Etchegoyen G, Vojkovic M, et al. Short-term evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biol Trace Elem Res* 2011;143(3):1337-48.
- Lee MG, Chun OK, Song WO. Determinants of the blood lead level of US women of reproductive age. *J Am Coll Nutr* 2005;24(1):1-9.
- De Pietri DE, García S, Rico O. Modelos geo-espaciales para la vigilancia local de la salud. *Rev Panam Salud Publica* 2008;23(6):394-402.
- Roy A, Hu H, Bellinger DC, Palaniapan K, et al. Predictors of blood lead in children in Chennai, India (2005-2006). *Int J Occup Environ Health* 2009;15(4):351-9.
- Oulhote Y, Le Bot B, Poupon J, Lucas JP, et al. Identification of sources of lead exposure in French children by lead isotope analysis: a cross-sectional study. *Environ Health* 2011;10:75.
- Barberis S, Piñeiro A, López CM. Estudio sobre la contaminación ambiental por plomo en niños de la localidad de Abra Pampa (Jujuy-Argentina). *Acta Toxicol Argent* 2006;14(Supl):2-6.
- Martínez Riera N, Soria N, Feldman G, Riera N. Niveles de plumbemia y otros marcadores, en niños expuestos a una fundición de plomo en Lastenia, Tucumán Argentina. *Retel* 2006;11:12-22.
- García SI, Mercer R. Experiencia Latinoamericana. Salud infantil y plomo en Argentina. *Salud Pública Méx* 2003;45(Supl 2):S252-5.
- Disalvo L, Aab C, Pereyras S, Pattín J, et al. Plumbemia en niños de la ciudad de La Plata, Argentina y su relación con la deficiencia de hierro y los factores de exposición al plomo. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):300-6.
- Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Recomm Rep* 1998;47(RR-3):1-29.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. Mapa de necesidades básicas insatisfechas 2001. Buenos Aires: INDEC; 2003. [Acceso: 10 de junio de 2016]. Disponible en: http://www.indec.gov.ar/micro_sitios/webcenso/aquise cuenta/Aqui7.pdf.
- Centers for Disease Control and Prevention. Blood lead levels in children aged 1-5 years - United States, 1999-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(13):245-8.
- Oberman A, Mansilla M, Orellana L, Nacer y Pensar. Manual de la Escala Argentina de Inteligencia Sensoriomotriz (EAIS) de 6 meses a 2 años. Buenos Aires: Ediciones CIIPME-CONICET; 2002.
- Yoshinaga J. Lead in the Japanese living environment. *Environ Health Prev Med* 2012;17(6):433-43.
- Koller K, Brown R, Spurgeon A, Levy L. Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children. *Environ Health Perspect* 2004;112(9):987-94.
- Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005;113(7):894-9.
- Hornung RW, Lanphear BP, Dietrich KN. Age of greatest susceptibility to childhood lead exposure: a new statistical approach. *Environ Health Perspect* 2009;117(8):1309-12.
- Tong S, von Schirnding YE, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull World Health Organ* 2000;78(9):1068-77.
- Bernard SM, McGeehin MA. Prevalence of blood lead levels ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ among US children 1 to 5 years of age and socioeconomic and demographic factors associated with blood of lead levels 5 to 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$, Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics* 2003;112(6 PT 1):1308-13.
- European Food Safety Authority. Lead dietary exposure in the European population. *EFSA Journal* 2012;10(7):2831.

Blood lead levels in children aged between 1 and 6 years old in La Plata, Argentina. Identification of risk factors for lead exposure

Enrique Martins, Biochemist,^a Ana Varea, Biochemist,^a Karina Hernández, M.D.,^a Marisa Sala, M.D.,^a Ana Girardelli, M.D.,^b Victoria Fasano, Doctoral Degree in Mathematics,^a and Liliana Disalvo, Biochemist^a

Collaborators: Silvia Pereyras, Biochemist, Natalia Álvarez, Technician.

ABSTRACT

Introduction. Lead has neurotoxic effects in children, even at a very low level in blood. The risk factors (RFs) for lead exposure have not been adequately identified in La Plata. The objectives of this study were to determine mean blood lead levels and identify RFs in children aged 1 to 6 years old living in La Plata and the outskirts.

Population and methods. A cross-sectional study was conducted in children who attended primary health care centers for a health check-up. Blood lead levels were determined by atomic absorption spectroscopy, and a socioenvironmental survey was administered to outline RFs. The Mann-Whitney test was used to compare measurements. A multivariate statistical analysis was done to establish the most relevant RFs.

Results. A total of 319 children participated (51% were boys); the median (interquartile range) blood lead level was 2.2 µg/dL (1.1-3.6 µg/dL). Significant mean differences in blood lead levels were observed for age ≤ 3 years old, anemia, pica behavior, overcrowding, dirt floors, and maternal education < 7 years. Age ≤ 3 years old and pica behavior were both RFs with significant odds ratios (ORs). The ORs as adjusted by logistic regression was significant only for age ≤ 3 years old.

Conclusions. The median blood lead level in the studied population was 2.2 µg/dL. The main RFs identified for lead exposure were age ≤ 3 years old and pica behavior. Other less relevant RFs included anemia, maternal education < 7 years, overcrowding, and dirt floors.

Key words: lead, children, risk factors, environmental risk exposure.

distribution is mainly the result of its use as a gasoline anti-knock additive.² The prohibition of lead-based anti-knock additives has reduced blood lead levels in the worldwide population. In Argentina, the mean blood lead level in children from Cordoba was observed to decrease from 7.70 µg/dL in 1995-1996, when the prohibition was established, to 2.58 µg/dL in 2009-2010.³ In spite of the effectiveness of all these prevention efforts, human exposure to lead is still ongoing because lead does not degrade and is strongly adsorbed to soil,² making environmental dust one of its main sources.

Lead has neurotoxic effects in children, even at a very low level. It affects their intelligence quotient and behavior, and causes attention deficit disorder and a poor academic performance.⁴ Children are more susceptible to lead exposure than adults, mainly because of their exploratory activities, which increase their chance of swallowing lead-contaminated dust. In addition, gastrointestinal absorption of lead is greater in children than in adults, especially in children who have iron deficiency,^{5,6} a common nutritional deficiency in this region.⁷ Given that, in the past decade, sufficient evidence has demonstrated that blood lead levels below 10 µg/dL are harmful in children, in 2012 the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommended reducing the reference value from 10 µg/dL to 5 µg/dL.⁴

Several social and environmental risk factors may be considered as

- a. Pediatric Research and Development Institute (Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas, IDIP) "Prof. Dr. Fernando E. Viteri". Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata. Ministry of Health/Scientific Research Commission of the Province of Buenos Aires. La Plata.
- b. Department of Toxicology. Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata.

E-mail address:
Enrique Martins,
Biochemist,
enriquefmartins@
gmail.com

Funding:
This study was funded by the Health Research Scholarship granted by the National Ministry of Health of Argentina, and a scholarship granted by the Argentine Society of Pediatrics (Sociedad Argentina de Pediatría).

Conflict of interest:
None.

Received: 1-7-2016
Accepted: 6-8-2016

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.543>

INTRODUCTION

Lead is a naturally occurring metal found in the earth's crust. The harmful effects of lead poisoning have been known since ancient times. Humans have used lead since the Industrial Revolution and, up to the early 20th century, lead poisoning was only considered to be an occupational disease.¹ Its extended environmental

determinants of blood lead levels of concern,⁸ including living with people with an occupational exposure to lead, being part of a socially vulnerable and poorly educated population, and the presence of lead pipes and household dust accumulation. Different circumstances contribute to the latter factor, such as a house with chipped paint, dirt floors, and living close to dirt streets or high-traffic roads or near industries that involve lead management.^{9,11}

In addition, most studies conducted in Argentina have analyzed lead exposure in children from a specific source;^{9,12,13} only a few have approached this issue from the perspective of risk factors (RFs) for childhood lead exposure.^{3,14} A study done in 2006 in children from this region indicated that 1 out of every 10 clinically healthy children who attended a health check-up had a blood lead level $\geq 10 \mu\text{g}/\text{dL}$.¹⁵

Deepening the knowledge of this problem and identifying RFs will make it possible to design and establish prevention strategies. Therefore, the objective of this study was to determine mean blood lead levels and identify RFs for lead exposure in children aged 1 to 6 years old living in La Plata and the outskirts.

POPULATION AND METHODS

An observational, analytical, cross-sectional study was conducted in La Plata and the outskirts between 2009 and 2012. Participants were clinically healthy children aged 1 to 6 years old who attended a primary health care center (PHCC) for periodic check-ups in the city of Berisso and in two towns from La Plata: Arturo Seguí and Los Hornos. All PHCCs were located in areas far away from heavily populated urban centers and industrialized sectors.

Children with a diagnosis of chronic disease, acute disease and/or infection at the time of the study or whose mothers (or legal tutors) refused to participate in the study were excluded.

The sample size was calculated to estimate the prevalence of a blood lead level $> 5 \mu\text{g}/\text{dL}$ with a 95% confidence interval (CI) and a 0.05 margin of error. The estimated number of children was 283 children, with a 50% prevalence. The reason to use this value was that there were no previous estimations available given that the prevalence observed in the previous study¹⁵ had been estimated using the reference value recommended at that time ($10 \mu\text{g}/\text{dL}$).

A 5 mL blood sample was collected by venipuncture into two vials containing

lithium heparin and K3 EDTA, respectively (BD Vacutainer, Franklin Lakes, NJ, USA). Heparinized tubes were kept at -70°C until analysis. To determine the blood lead level, heparinized blood samples were diluted 1:10 in 15% nitric acid (Merck) and centrifuged; the supernatant was analyzed using an atomic absorption spectrophotometer with a graphite-coated furnace (Varian AA 240Z, Programmable Sample Dispenser 120, Zeeman-background correction, Mulgrave, Australia). The internal quality control (IQC) was done using the Lyphochek Whole Blood Metals Control from BIO-RAD Laboratories, $8.03 \mu\text{g}/\text{dL}$, with a percent coefficient of variation (CV%) of 6.8% between runs. IQC materials prepared at the laboratory were also used based on whole blood added with lead nitrate $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (Merck), with a mean level of $5.1 \mu\text{g}/\text{dL}$ and a CV% of 8.8% between runs. In addition, we participated in an external quality control (EQC) program called G-EQUAS (German External Quality Assessment Scheme, Erlangen, Germany, Environmental Medical Field). The percent relative error at the level reported by our laboratory, compared to the consensus value, was at a range of 7.3%-11.0%, i.e. within the acceptability range of the EQC scheme. The limit of detection (LOD) with this method was $1.6 \mu\text{g}/\text{dL}$, and the limit of quantification (LOQ) was $3.3 \mu\text{g}/\text{dL}$. The blood lead level reference value used in this study was $5 \mu\text{g}/\text{dL}$, as recommended by the CDC.⁴

Hemoglobin was determined using a hematology counter (ABX, Pentra 60, Montpellier, France). Children were considered to have anemia if they had an hemoglobin level below $11 \text{g}/\text{dL}$.¹⁶

RFs for lead exposure in children were collected using a questionnaire administered by trained staff. Questions were grouped into five areas: sociodemographic characteristics, child habits, determinants of internal and external household lead exposure, and other RFs. The sociodemographic area included questions about the child's age and sex, the geographic location of the family house, family composition (number of members and their relationship), parental employment status (formally or informally active, inactive, unemployed), and parental level of education (number of years of education completed), housing conditions (building material, floor type, presence and/or location of a bathroom, number of rooms), access to water and health services. Based on these data, we also developed the unmet basic needs (UBNs)

indicator according to the methodology described by the National Statistics and Censuses Institute of Argentina (*Instituto Nacional de Estadísticas y Censos*, INDEC).¹⁷ Questions included in the child habits area made it possible to record data on pica behavior and the habits of putting their fingers or objects in their mouths, playing on the floor, and washing hands before eating.

The determinants of internal lead exposure included chipped paint, lead pipes, property under construction or repair, dirt floors, and hobbies or home activities that may report lead exposure, such as battery refilling or the manufacture of lead or ceramic glaze objects.

The determinants of external lead exposure included the presence, less than 100 meters away, of a gas station (fuel distribution), a car repair and/or car paint shop, a blacksmith's workshop, bus stops, high traffic roads, dirt streets, garbage dumps, or polluted streams. Other RFs included in the study were anemia and living with smokers.

The research protocol was approved by the Institutional Research Protocol Review Committee (*Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación*, CIRPI) of the Pediatric Research and Development Institute of Hospital de Niños Sor María Ludovica from La Plata, and the parents and/or legal tutors of the children participating in the study signed an informed consent in the presence of a witness.

The SPSS 18 software for Windows was used for data analysis. Mean blood lead levels, standard deviations (SDs), and 95% CIs were estimated. Given that blood lead levels were not normally distributed, the median blood lead level and the interquartile range (IQR) were estimated. Blood lead levels below the LOD were replaced by the $1.13 \mu\text{g}/\text{dL}$ value, obtained from the following equation: $\text{LOD}/(2)^{1/2}$ (LOD divided by the square root of 2).¹⁸ Following a descriptive analysis of the family's sociodemographic characteristics, the Mann-Whitney test was used to compare mean blood lead levels corresponding to the groups with and without RFs. Children's age was separated into two categories; the cut-off point was set at 3 years old considering that most children at that age are past the need to explore objects with their mouths.¹⁹ The association between blood lead levels above $5 \mu\text{g}/\text{dL}$ and RFs was studied by estimating the odds ratio (OR) and the χ^2 test. Lastly, a logistic regression model was adjusted for $> 5 \mu\text{g}/\text{dL}$ as a dependent outcome measure, and for RFs with a significant

mean difference and confounding variables (sex and passive smoking) as independent outcome measures. Outcome measures were selected using the backward stepwise method, with the adjustment criterion based on the lowest number of parameters possible as per Akaike Information Criterion (AIC). A value of $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

A total of 319 children aged 1 to 6 years old participated in the study. *Table 1* shows the sociodemographic characteristics of children included in the study and their families. The prevalence of anemia among children was 24.6%, 47% of children were exposed to tobacco smoke, 47% lived in precarious housing conditions, and 12% lived in overcrowded conditions.

The mean \pm SD blood lead level was $2.9 \pm 2.4 \mu\text{g}/\text{dL}$ (95% CI: 2.6-3.2, range $< \text{LOD}$ -14.7). The median value (IQR) was $2.2 \mu\text{g}/\text{dL}$ (1.1-3.6). As shown in *Table 2*, 12.6% of children had a blood lead level above $5 \mu\text{g}/\text{dL}$, and 31.1% were above the LOQ.

Table 3 shows the median value and IQR of RFs with a significant mean difference: age ≤ 3 years old, pica behavior, anemia, maternal education < 7 years, overcrowding, and dirt floors.

After studying the relationship between blood lead level $> 5 \mu\text{g}/\text{dL}$ and the presence of RFs with a significant mean difference, a significant

TABLE 1. Sociodemographic characteristics of children and their families. La Plata and Greater La Plata, 2009-2012

Outcome measure		n (percentage)
Sex	F	156 (49)
	M	163 (51)
Age	≤ 3 years old	183 (57)
	> 3 years old	136 (43)
Maternal education < 7 years		32 (10)
Homes with UBNs		114 (36.3)
Maternal employment status*	Housewife	175 (57)
	Working outside the home	108 (35)
	Unemployed	23 (8)
Paternal employment status*	Formally active	38 (18)
	Informally active	175 (82)
	Inactive	6 (2)
	Unemployed	3 (1)

*Does not include "does not know/does not answer" responses. F: female; M: male; UBNs: unmet basic needs

association was observed only with age \leq 3 years old and pica behavior. After completing the final logistic regression model, only age \leq 3 years old and pica behavior were left. Based on this model, the corresponding ORs and 95% CIs for age \leq 3 years old and pica behavior were estimated, and age \leq 3 years old was observed to be statistically significant (Table 4).

DISCUSSION

The median blood lead level obtained in this study shows an exposure level similar to that published in developed countries, e.g., USA, France, and Japan.^{4,11,20} In Argentina, there are few ongoing studies that investigate blood lead levels in children. A study conducted in the city of Córdoba found a mean blood lead level of 2.96 $\mu\text{g}/\text{dL}$ in children aged 2-3 years old, and 1.83 $\mu\text{g}/\text{dL}$ in children aged 4-5 years old, similar to that observed in our study.³ Another study

done in 2006 in a population with characteristics similar to those of La Plata and Greater La Plata showed that children aged between 6 months and 5 years old had a geometric mean blood lead level of 4.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$.¹⁵ In that study, 10.8% of children had blood lead levels above 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$, which was the level of concern at that time. A repeat assessment of data in light of the updated recommendation indicates that 47% of those children had blood lead levels above the new reference value (5 $\mu\text{g}/\text{dL}$) whereas, in this study, 13% of children had levels above the reference value. These results evidence a reduction in blood lead levels over the years. These findings are consistent with those of the study conducted by Martínez et al. in 2012,³ which compared lead levels in the city of Córdoba from 1999 and 2010 and showed a reduction following the regulation and prohibition of lead in fuels and paints.

However, according to our study, other factors

TABLE 2. Blood lead level distribution among children in the study. La Plata and Greater La Plata, 2009-2012

Blood lead level ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	N	%	Accrued %
< LOD	113	35.4	100
LOD-LOQ	107	33.5	64.6
LOQ-5	59	18.5	31.1
5-10	31	9.8	12.6
> 10	9	2.8	2.8

LOD: limit of detection; LOQ: limit of quantification.

TABLE 3. No. of risk factors for lead exposure. La Plata and Greater La Plata, 2009-2012

Risk factor	N	Median (IQR) ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	p-value [†]
Age < 3 years old	Yes: 183 No: 136	2.54 (2.30-2.80) 1.95 (1.76-2.15)	0.001
Pica behavior	Yes: 83 No: 233	2.65 (2.26-3.10) 2.14 (1.97-3.32)	0.022
Anemia	Yes: 78 No: 239	2.69 (2.30-3.15) 2.15 (1.98-2.33)	0.012
Maternal education < 7 años	Yes: 32 No: 287	2.69 (2.18-3.38) 2.22 (2.06-2.40)	0.046
Overcrowding	Yes: 39 No: 267	2.83 (2.35-3.40) 2.21 (2.04-2.39)	0.008
Dirt floors	Yes: 9 No: 310	3.63 (2.20-6.01) 2.24 (2.08-2.41)	0.038

[†] P value obtained from comparing mean values using the Mann-Whitney test.

If the total number of cases does not add up to 319, it means the survey respondent selected "Does not know / does not answer."

IQR: interquartile range.

TABLE 4. Association between a blood lead level above 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ and risk factors with a significant mean difference in blood lead level. Result obtained from a logistic regression adjustment. La Plata and Greater La Plata, 2009-2012

Risk factor	PbB > 5.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$		Crude OR (95% CI)	OR (LR) (95% CI)
	N	%	p [†]	p ^{††}
<i>Age (years old)</i>				
\leq 3	31	17	2.88 (1.32-6.27)	2.54 (1.17-5.96)
> 3	9	7	0.006	0.022
<i>Pica behavior</i>				
Yes	17	21	2.35 (1.19-4.67)	1.9 (0.95-3.77)
No	23	10	0.013	0.066
<i>Anemia</i>				
Yes	14	18	1.79 (0.88-3.63)	
No	26	11	NS	
<i>Maternal education < 7 years</i>				
Yes	5	16	1.33 (0.48-3.69)	
No	35	12	NS	
<i>Overcrowding</i>				
Yes	6	15	1.29 (0.50-3.31)	
No	33	14	NS	
<i>Dirt floors</i>				
Yes	2	22	2.05 (0.41-10.2)	
No	38	12	NS	

* The percentage reflects the ratio of children with a PbB > 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$, within the group of children who had (or did not have) each risk factor.

[†] χ^2 test.

^{††} Adjusted OR (LR) and p estimated using logistic regression. PbB: blood lead level; OR: odds ratio; CI: confidence interval; LR: logistic regression; NS: not significant.

may have contributed to the observed reduction. Specifically, the study conducted by Disalvo et al. in 2009¹⁵ demonstrated that the factor most strongly associated with a blood lead level of concern was that related to activities involving lead handling as a source of household income. At that time, 20.4% of families who participated in the study were involved in polluting activities (e.g., collecting metals for sale, dismantling batteries, copper wire melting and burning) whereas in this study, only one family referred doing similar things. Such difference in working conditions may have contributed to reducing the household lead load.

In spite of the described reduction, and considering that there is no threshold for a blood lead level below which no adverse effects are observed,^{4,21,22} it is worth noting that 31% of children had quantifiable levels, and almost 13% were above the reference value.

In terms of RF analysis, in this study, age was the main determinant for a blood lead level of concern. The peak blood lead level is usually reached between 2 and 3 years old,²³ which is consistent with our findings. Other factors associated with a blood lead level of concern included anemia and pica behavior. In turn, a significant association was observed between age ≤ 3 years old and pica behavior and age ≤ 3 years old and anemia, together with a significant association observed between pica behavior and anemia (data not shown). The interrelation among these outcome measures may account for the fact that only age ≤ 3 years old was statistically significant after the multivariate analysis.

As described in the literature, the family socioeconomic level is a determinant factor of lead exposure.²⁴ This study found an association between a blood lead level $> 5 \mu\text{g}/\text{dL}$ and children living in a house with dirt floors, living in an overcrowded house, and whose mothers had completed less than 7 years of education.

In addition, we were not able to identify other RFs related to internal or external household lead sources, as reported in other studies.^{9,11} A possible explanation for this may be found in the hypothesis posed by Bernard and McGeehin, who indicated that, in general, a blood lead level between 5 and 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ is the result not of a specific lead source but of multiple factors.²⁵ In this regard, a potential weakness of this study is that it did not consider diet as a major source of lead in children.²⁶

Another limitation of this study was that

results may not be generalized to the entire population of children in the region because participants may have specific sociodemographic characteristics given that they were invited to participate while attending a PHCC.

Beyond the above mentioned limitations, results indicate that children younger than 3 years old from a low socioeconomic level are at a greater risk for a blood lead level above 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Considering that, in addition to environmental factors, there are other socioeconomic factors involved, it is clear that this problem should be addressed by public policymakers together with health care providers. On the one side, improving the socioeconomic conditions of the studied population may help to reduce lead levels; on the other side, a more direct prevention strategy should be considered, such as screening children who pose RFs for blood lead levels.

CONCLUSIONS

The median blood lead level in the studied population was 2.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$. The main RFs identified for lead exposure in the studied population were age ≤ 3 years old and pica behavior. Other less relevant RFs included anemia, maternal education < 7 years, overcrowding, and dirt floors. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank the municipal authorities for granting their permission to conduct the study, the health team of each health facility who helped with children assessment, parents and caregivers, and children for participating in this study.

REFERENCES

1. Committee on Measuring Lead in Critical Populations. Measuring lead exposure in infants, children and other sensitive populations. Washington DC: National Academy Press; 1993.
2. Agency for Toxic Substances & Disease Registry. Toxicological profile for lead. Atlanta: ATSDR; 2007. [Accessed on: June 08th, 2016]. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=96&tid=22>.
3. Martínez SA, Simonella L, Hansen C, Rivolta S, et al. Blood lead levels and enzymatic biomarkers of environmental lead exposure in children in Cordoba, Argentina, after the ban of leaded gasoline. *Hum Exp Toxicol* 2013;32(5):449-63.
4. Centers for Disease Control and Prevention. CDC response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Recommendations in "Low Level Lead Exposure Harms Children: a renewed call of primary prevention" [Internet]. Atlanta: CDC; 2013. [Accessed on: June 08th, 2016]. Available at: http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/CDC_Response_Lead_Exposure_Recs.pdf.
5. Bellinger DC. Lead. *Pediatrics* 2004;113(4 Suppl):1016-22.

6. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica de las Intoxicaciones Ambientales Infantiles con Plomo. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2013. [Accessed on: June 10th, 2016]. Available at: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000293cnt-guia_intoxicaciones_con_plomo_2013.pdf.
7. Varea A, Malpeli A, Etchegoyen G, Vojkovic M, et al. Short-term evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biol Trace Elem Res* 2011;143(3):1337-48.
8. Lee MG, Chun OK, Song WO. Determinants of the blood lead level of US women of reproductive age. *J Am Coll Nutr* 2005;24(1):1-9.
9. De Pietri DE, García S, Rico O. Modelos geo-espaciales para la vigilancia local de la salud. *Rev Panam Salud Publica* 2008;23(6):394-402.
10. Roy A, Hu H, Bellinger DC, Palaniapan K, et al. Predictors of blood lead in children in Chennai, India (2005-2006). *Int J Occup Environ Health* 2009;15(4):351-9.
11. Oulhote Y, Le Bot B, Poupon J, Lucas JP, et al. Identification of sources of lead exposure in French children by lead isotope analysis: a cross-sectional study. *Environ Health* 2011;10:75.
12. Barberis S, Piñeiro A, López CM. Estudio sobre la contaminación ambiental por plomo en niños de la localidad de Abra Pampa (Jujuy-Argentina). *Acta Toxicol Argent* 2006;14(Supl):2-6.
13. Martínez Riera N, Soria N, Feldman G, Riera N. Niveles de plumbemia y otros marcadores, en niños expuestos a una fundición de plomo en Lastenia, Tucumán Argentina. *Retel* 2006;11:12-22.
14. García SI, Mercer R. Experiencia Latinoamericana. Salud infantil y plomo en Argentina. *Salud Pública Méx* 2003;45(Supl 2):S252-5.
15. Disalvo L, Aab C, Pereyras S, Pattín J, et al. Plumbemia en niños de la ciudad de La Plata, Argentina y su relación con la deficiencia de hierro y los factores de exposición al plomo. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):300-6.
16. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Recomm Rep* 1998;47(RR-3):1-29.
17. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Mapa de necesidades básicas insatisfechas 2001. Buenos Aires: INDEC; 2003. [Accessed on: June 10th, 2016]. Available at: http://www.indec.gov.ar/micro_sitios/webcenso/aquise cuenta/Aqui7.pdf.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Blood lead levels in children aged 1-5 years - United States, 1999-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(13):245-8.
19. Oiberman A, Mansilla M, Orellana L. Nacer y Pensar. Manual de la Escala Argentina de Inteligencia Sensoriomotriz (EAIS) de 6 meses a 2 años. Buenos Aires: Ediciones CIIPME-CONICET; 2002.
20. Yoshinaga J. Lead in the Japanese living environment. *Environ Health Prev Med* 2012;17(6):433-43.
21. Koller K, Brown R, Spurgeon A, Levy L. Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children. *Environ Health Perspect* 2004;112(9):987-94.
22. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005;113(7):894-9.
23. Hornung RW, Lanphear BP, Dietrich KN. Age of greatest susceptibility to childhood lead exposure: a new statistical approach. *Environ Health Perspect* 2009;117(8):1309-12.
24. Tong S, von Schirnding YE, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull World Health Organ* 2000;78(9):1068-77.
25. Bernard SM, McGeehin MA. Prevalence of blood lead levels $\geq 5 \mu\text{g}/\text{dL}$ among US children 1 to 5 years of age and socioeconomic and demographic factors associated with blood of lead levels 5 to 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$, Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics* 2003;112(6 PT 1):1308-13.
26. European Food Safety Authority. Lead dietary exposure in the European population. *EFSA Journal* 2012;10(7):2831.

Inmunidad humoral a tétanos, sarampión y rubéola en niños con leucemia linfoblástica aguda luego del tratamiento quimioterápico

Humoral immunity to tetanus, measles and rubella in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy

Dra. Myriam Onoratelli^a, Dra. Claudia Botana^a, Dra. Laura Peralta^a, Dra. Magalí Rebollo^a, Dra. Silvina Ruvinsky^a, Dra. Myriam Gutter^a, Dra. María S. Felice^a, Dra. Mercedes Posadas^a, Dra. Silvina Evangelista^a, Dra. María V. Villar^a, Dra. Mariana Golluscio^a, Dra. Agustina Molina^a y Dra. Lidia Fraquelli^a

RESUMEN

Los regímenes de quimioterapia y los avances en el soporte clínico han mejorado la supervivencia de los niños con leucemia linfoblástica aguda. Son temas de preocupación las secuelas del tratamiento, entre ellas, el daño inmunológico inducido por la terapia inmunosupresora, que se refleja en la pérdida de niveles protectores de anticuerpos provistos por inmunizaciones previas.

Nuestro objetivo fue evaluar la presencia de títulos protectores de anticuerpos para sarampión, rubéola y tétanos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda luego de haber finalizado el tratamiento quimioterápico.

Se incluyeron 61 niños con leucemia linfoblástica aguda asistidos en el Hospital Garrahan, que habían finalizado el tratamiento, como mínimo, 6 meses antes y con vacunación completa previa al diagnóstico. Las tasas de anticuerpos protectores fueron sarampión: 46% (IC 32-59); tétanos: 53% (IC 40-67); rubéola: 60% (IC 47-63).

Estos resultados refuerzan la necesidad de reconsiderar la revacunación en este grupo de pacientes.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, inmunizaciones, inmunidad humoral, anticuerpos, quimioterapia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.549>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.549>

INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas, los regímenes intensificados de la quimioterapia y los avances en la implementación del soporte clínico lograron mejorar la supervivencia de los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA).¹

El número creciente de sobrevivientes plantea un desafío para los pediatras, especialmente en relación con el desarrollo de secuelas secundarias al tratamiento. Entre ellas, se encuentra el daño inmunológico inducido por la terapia inmunosupresora. Los niños con LLA tratados con quimioterapia sufren una inmunosupresión humoral y celular que puede durar meses o años después de haber finalizado el tratamiento.²⁻⁴

Las inmunizaciones constituyen una medida sumamente importante en la prevención de enfermedades infecciosas transmisibles. En este contexto, resulta relevante conocer el nivel de protección para enfermedades prevenibles por vacunas en estos pacientes, que recibieron las inmunizaciones en forma oportuna y luego realizaron quimioterapia.

Existe poca evidencia en la literatura acerca de la recuperación de los niveles protectores de anticuerpos provistos por inmunizaciones previas en los niños tratados por LLA que finalizaron tratamiento quimioterápico. Los estudios publicados difieren en los resultados reportados, de modo que no es posible realizar una recomendación definitiva sobre una política de revacunación.⁵ En nuestro medio, no existen datos publicados sobre este tema.

El objetivo de este estudio fue evaluar la presencia de títulos protectores de anticuerpos para sarampión, rubéola y tétanos en pacientes con LLA luego de haber finalizado el tratamiento quimioterápico.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo y observacional, de corte transversal.

Se incluyeron 61 pacientes con diagnóstico de LLA asistidos en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" durante el período comprendido entre junio de 2008 y enero de 2013. Los criterios de inclusión fueron haber

a. Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia: Dra. Myriam Onoratelli, onoratelli@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-12-2015

Aceptado: 28-7-2016

recibido tratamiento de primera línea según el protocolo en curso, niños de entre 1 y 17 años en el momento del diagnóstico, haber transcurrido entre 6 y 18 meses luego de haber finalizado el tratamiento al momento del estudio y que tuvieran vacunación completa, según el Calendario Nacional de Vacunación.

Los pacientes incluidos aceptaron participar en forma voluntaria e informada, mediante consentimiento y asentimiento si correspondía.

El tratamiento recibido fue el Protocolo 11-ALLIC/BFM-2002.⁶ Los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo (estándar, intermedio y alto) de acuerdo con parámetros clínicos, biológicos y respuesta al tratamiento. El tratamiento administrado difirió en intensidad según los grupos de riesgos.

El cumplimiento de la vacunación se corroboró con el carnet de vacunas.

Se excluyeron aquellos niños que habían recibido los refuerzos correspondientes por la edad para tétanos, sarampión o rubéola luego de la finalización de la quimioterapia, pacientes con alteraciones de la inmunidad previas al diagnóstico de LLA y aquellos que no habían recibido algún refuerzo correspondiente a la edad por estar bajo quimioterapia.

Las principales variables de resultado fueron los títulos de anticuerpos para rubéola, sarampión y tétanos obtenidos luego del ingreso al estudio.

El dosaje de anticuerpos se realizó después de 6 a 18 meses de haber finalizado la quimioterapia, por lo que la situación se definió como "ausencia" de niveles protectores y no de "pérdida", ya que no se realizó el dosaje previo a la quimioterapia. Si bien estos resultados no se compararon con los niveles de anticuerpos previos al tratamiento quimioterápico, se tuvo en cuenta que, en la población general con esquema de vacunación completa, la prevalencia de niveles protectores de anticuerpos contra las enfermedades estudiadas fue entre el 90% y el 95%.⁷⁻¹⁰

Los dosajes de inmunoglobulina G (IgG) para rubéola se determinaron mediante un método cuantitativo basado en ensayo de inmunoenzima de micropartículas (*microparticle enzyme immunoassay*; MEIA, por sus siglas en inglés) de Laboratorios Abbott®.

Para el dosaje de IgG para sarampión, se utilizó un método cualitativo que asociaba el método inmunoenzimático *sandwich* en dos etapas a una detección final por fluorescencia (*enzyme linked fluorescent assay*; ELFA, por sus siglas en inglés) de Laboratorios Biomerieux®.

El dosaje de títulos de anticuerpos para toxoide tetánico se realizó en el laboratorio de inmunología utilizando el test de ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés).

Adicionalmente, se consignó, en cada caso, edad del niño al momento del diagnóstico, tiempo (en meses) transcurrido desde la finalización de la quimioterapia y grupo de riesgo de LLA.

En todos los casos, se realizó una única determinación a través de una extracción de sangre por venopunción solicitada junto con el control oncológico que habitualmente se realiza en estos pacientes. No se realizaron extracciones adicionales para este estudio.

El estudio fue aprobado para su desarrollo por el Comité Revisor de Investigación y el Comité de Ética Hospitalario.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de las variables continuas, se usaron, como medidas de resumen, media, mediana y desvío estándar, según correspondiera a la distribución de los datos. Las variables categóricas se midieron en valor absoluto y porcentual.

Las tasas de protección se expresaron como porcentajes e IC 95% para reportar la precisión del valor obtenido.

Además, se analizó la relación entre la presencia o no de títulos protectores y grupos de riesgos de LLA, edad en el momento del diagnóstico y tiempo de finalizado el tratamiento. Para el análisis, se utilizó el programa estadístico STATA 9.0 (StataCorp USA).

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 61 niños, 31 mujeres y 30 varones. En la *Tabla 1*, se describen las principales características de la población.

Tabla 1. Características generales de la población evaluada (n= 61)

Sexo masculino, n (%)	30 (49)
Edad en años en el momento del dosaje de anticuerpos; mediana (rango)	10,3 (3,6-19,1)
Grupo de riesgo LLA, n (%)	
Estándar	16 (26)
Intermedio	39 (64)
Alto	6 (10)
Tiempo en meses de finalizada la quimioterapia; mediana (rango)	9 (6,2-17)

LLA: leucemia linfoblástica aguda.

La tasa de anticuerpos protectores fue, para sarampión, 46% (IC 95%: 32-59); para tétanos, 53% (IC 95%: 40-67); y, para rubéola, 60% (IC 95%: 47-63).

La presencia de anticuerpos protectores según los grupos de riesgo fue la siguiente:

- para sarampión, en el 53% de los pacientes de riesgo estándar, 50% de los de riesgo intermedio y ninguno de los 6 pacientes de riesgo alto.
- para rubéola, en el 53% de los niños de riesgo estándar, 65% de los de riesgo intermedio y 50% de los de riesgo alto.
- para tétanos, en el 53% de los niños de riesgo estándar, 57% de los correspondientes a riesgo intermedio y 33% de los de riesgo alto.

En el análisis descriptivo de nuestros resultados, no se observó diferencia entre la presencia de anticuerpos protectores y la mediana de edad en el momento del diagnóstico o la mediana en meses de tiempo transcurrido luego de haber finalizado el tratamiento (*Tablas 2 y 3*).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, se observó que, dependiendo del anticuerpo evaluado, entre el 40% y el 54% de los niños con diagnóstico de LLA, que cumplieron tratamiento quimioterápico convencional, carecían de anticuerpos protectores para sarampión, rubéola y tétanos, inmunizaciones recibidas según el Calendario Nacional de Vacunación, antes de comenzar el tratamiento.

Los niños con LLA tratados con quimioterapia sufren una inmunosupresión humoral y celular

que puede durar meses o años después de haber finalizado el tratamiento.^{2,4} La inmunidad humoral expresada por la función de células B puede ser evaluada midiendo los niveles séricos de inmunoglobulinas. Se ha observado que, al finalizar la quimioterapia, estos niveles están cercanos al percentilo 10 y alcanzan valores normales dentro de los 6 meses de haber finalizado el tratamiento inmunosupresor.^{2,4}

Sin embargo, existe poca evidencia en la literatura acerca de la recuperación de los niveles protectores de anticuerpos provistos por inmunizaciones recibidas previamente al tratamiento quimioterápico.

Nilsson et al.,¹¹ analizaron los niveles de anticuerpos en 43 niños después de la quimioterapia y demostraron la persistencia de los niveles de protección contra el sarampión y la rubéola en el 60% y el 72% de los pacientes, respectivamente. Brodtman et al.,¹² estudiaron los títulos de anticuerpos para varias vacunas en 100 niños con LLA y observaron que el porcentaje de niños con LLA que tenían títulos protectores fue notablemente inferior al previsto para los sujetos de control inmunizados. En el estudio de Von der Hardt et al.,¹³ más de 50% de los pacientes carecían de inmunidad protectora contra la difteria y tétanos después del tratamiento quimioterápico.

Los estudios publicados difieren en los resultados y, si bien muchos de ellos demuestran reducción en los niveles protectores de anticuerpos, en algunos, se cuestiona su diseño.

En la única revisión sistemática realizada por Van Tilburg et al.,⁵ los resultados fueron

TABLA 2. Presencia de títulos protectores para sarampión, rubéola y tétanos según edad al momento del diagnóstico (n= 61)

Títulos protectores de anticuerpos		Edad al momento del diagnóstico de LLA	
		X DE	(IC 95%)
Anticuerpos contra sarampión	+	6,9 ± 4,5	(5,1-8,6)
	-	6,9 ± 4,2	(5,5-8,4)
Anticuerpos contra tétanos	+	7,2 ± 3,8	(5,9-8,6)
	-	6,7 ± 5	(4,9-8,5)
Anticuerpos contra rubéola	+	7,2 ± 4,3	(5,7-8,6)
	-	6,7 ± 4,4	(4,9-8,4)

LLA: leucemia linfoblástica aguda;

X DE: mediana desvío estándar; IC: intervalo de confianza.

+ Presencia de títulos protectores de anticuerpos;

- Ausencia de títulos protectores de anticuerpos.

TABLA 3. Presencia de títulos protectores para sarampión, rubéola y tétanos según meses de finalizado el tratamiento quimioterápico (n= 61)

Títulos protectores de anticuerpos		Meses de finalizado el tratamiento	
		X DE	(IC 95%)
Anticuerpos contra sarampión	+	8,9 ± 2,5	(7,9-9,9)
	-	9,2 ± 2,5	(8,4-10,1)
Anticuerpos contra tétanos	+	8,7 ± 2,2	(7,9-9,5)
	-	9,4 ± 2,7	(8,4-10,4)
Anticuerpos contra rubéola	+	9,5 ± 2,6	(8,6-10,4)
	-	8,6 ± 2,3	(7,6-9,5)

X DE: mediana desvío estándar; IC: intervalo de confianza.

+ Presencia de títulos protectores de anticuerpos;

- Ausencia de títulos protectores de anticuerpos.

presentados en rangos de valores de tasas de protección, lo que parecía apropiado dada la diversidad de los estudios. El amplio rango en niveles de anticuerpos protectores entre los estudios, que puede ser explicado por su heterogeneidad y el tamaño limitado en la muestra, no permitió realizar un metaanálisis. Por lo tanto, no se pudo adoptar una recomendación definitiva sobre una política de revacunación.⁵

En el Reino Unido y en España, se recomienda la administración de una dosis de refuerzo de las vacunas recibidas luego de 6 meses de haber finalizado el tratamiento quimioterápico. Estas recomendaciones se basan, principalmente, en la opinión de expertos y un número limitado de estudios publicados.^{14,15}

Algunos estudios han demostrado que, en los pacientes de menor edad, se observa una mayor incidencia de disminución en los niveles de anticuerpos protectores.¹¹

En el análisis descriptivo de nuestros resultados, no se observó diferencia entre la presencia de anticuerpos protectores y la mediana de edad al momento del diagnóstico o la mediana en meses de tiempo transcurrido luego de haber finalizado el tratamiento.

Con respecto a los grupos de riesgo de LLA, si bien se describe el porcentaje de anticuerpos protectores en los diferentes grupos de riesgo, una de las limitaciones de estos resultados es que, en el grupo de alto riesgo, solo tuvimos 6 pacientes.

Por lo tanto, si bien se observó que ninguno de los pacientes de alto riesgo tenía anticuerpos protectores para sarampión, el tamaño pequeño de la muestra no permite detectar una diferencia significativa.

Es interesante resaltar que, aún los pacientes de riesgo estándar, no presentaron anticuerpos protectores en un alto porcentaje.

Por lo tanto, los resultados hallados refuerzan la necesidad de reconsiderar las políticas de revacunación en los pacientes que reciben tratamientos de quimioterapia para LLA, aún de aquellos que pertenecen a los grupos de riesgo estándar o intermedio y reciben tratamientos de menor intensidad, y, sin dudas, especialmente en el grupo de pacientes de alto riesgo, que reciben esquemas de mayor intensidad. ■

Agradecimientos

Se agradece la colaboración en la confección y realización de este trabajo a la Dra. Susana Patricia Rodríguez* y a la Dra. Stella Carchio.**

* Directora asociada de Docencia e Investigación, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

** Jefa de Área de Laboratorio.

REFERENCIAS

- Smith MA, Ries LA. Childhood cancer: incidence, survival, and mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2002. Págs.1-12.
- Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cáncer* 1992;69(6):1481-6.
- Alanko S, Salmi TT, Pelliniemi TT. Recovery of blood T-cell subsets after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11(3):281-92.
- Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, McCracken GH, et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(5):451-7.
- Van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM, Wolfs TF, et al. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia* 2006;20(10):1717-22.
- Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174-84.
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
- Pachón I, Amela C, De Ory F. Age specific seroprevalence of poliomyelitis, diphtheria and tetanus antibodies in Spain. *Epidemiol Infect* 2002;129(3):535-41.
- Pedranti MS, Adamo MP, Macedo R, Zapata MT. Prevalencia de anticuerpos antirrubéola y antiparvovirus B19 en embarazadas de la ciudad de Córdoba y en mujeres en edad fértil de la ciudad de Villa Mercedes, San Luis. *Rev Argent Microbiol* 2007;39(1):47-50.
- Pichichero ME, Anderson EL, Rennels MB, Edwards KM, et al. Fifth vaccination with diphtheria, tetanus and acellular pertussis is beneficial in four- to six-year-olds. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(4):427-33.
- Nilsson A, De Milito A, Engström P, Nordin M, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002;109(6):e91.
- Brodman DH, Rosenthal DW, Redner A, Lanzkowsky P, et al. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr* 2005;146(5):654-61.
- Von der Hardt K, Jüngert J, Beck JD, Heining U. Humoral immunity against diphtheria, tetanus and poliomyelitis after antineoplastic therapy in children and adolescents - a retrospective analysis. *Vaccine* 2000;18(26):2999-3004.
- Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). Immunization of the immunocompromised child: Best Practice Statement. United Kingdom: RCPCH; 2002.
- Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, Hernández-Sampelayo Matos, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Insectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)* 2011;75(6):413.e1-22.

Prevalencia y evolución clínica del síndrome urémico hemolítico típico entre hermanos

Prevalence and clinical course of typical hemolytic uremic syndrome among siblings

Dr. Alfredo Eymann^a, Dra. Paula Coccia^b, Dra. Claudia Raddavero^b, Dra. Gabriela Lafi^b, Dra. Verónica Ferraris^b, Dr. José Ramírez^b y Dr. Jorge Ferraris^b

RESUMEN

Introducción. El síndrome urémico hemolítico (SUH) es una entidad infectocontagiosa producida por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.

El objetivo fue evaluar el riesgo de contagio y evolución clínica entre hermanos con SUH típico.

Población y métodos. Se analizaron las historias clínicas de los niños con SUH típico desde 1997 a 2012. Se utilizó, como criterio de inclusión, a parejas de hermanos. Se definió un puntaje de gravedad.

Resultados. Se registraron 133 pacientes con SUH; 40 tenían hermanos y 4 progresaron a SUH (10%). La edad media de los 4 pares de hermanos fue de 29,3 meses (DE \pm 11,5) y 5 (62,5%) eran niñas. El tiempo medio entre casos fue de 5,7 días (DE \pm 3). El SUH presentó un mayor puntaje de gravedad en los hermanos que se enfermaron en segundo lugar.

Conclusión. El riesgo para desarrollar SUH entre hermanos fue 10% y la evolución clínica del segundo hermano fue más desfavorable.

Palabras clave: síndrome urémico hemolítico, hermanos, *Escherichia coli*, riesgo, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.553>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.553>

INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico (SUH) se define clínicamente por la tríada clínica de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda, y se caracteriza por la presencia de microangiopatía trombótica en los estudios anatomopatológicos. El Dr. Carlos Gianantonio, en 1964, publicó una serie de casos en niños argentinos y realizó la descripción completa de los aspectos clínicos y la evolución de este síndrome.¹

La sobrevida del SUH mejoró con la diálisis peritoneal intermitente en la fase aguda y el trasplante renal en la fase crónica. Sin embargo, continúa siendo un problema importante de salud en la Argentina. Es la principal causa de insuficiencia renal aguda y la segunda de la enfermedad renal crónica, lo que representa, aproximadamente, el 20% de los trasplantes renales pediátricos.²

El SUH se produce, en el 90% de los casos, por la infección de *Escherichia coli* variedad enterohemorrágica productora de toxina Shiga (*Shiga toxin-producing Escherichia coli*; STEC, por sus siglas en inglés); es decir que se trata de una entidad infectocontagiosa y se denomina SUH típico. La tasa de incidencia es variable, pero, en la Argentina, la incidencia anual es de entre 10 y 12 casos cada 100 000 niños menores de 5 años de edad; es la tasa mundial más alta reportada.³

Los factores de riesgo que se han vinculado al desarrollo del SUH típico son comer carne fuera del domicilio, comer carne mal cocida, vivir en un lugar con animales de granja o visitarlo y el contacto con niños menores de 5 años de edad con diarrea.⁴

El reservorio de STEC es el ganado vacuno, y la contaminación fecal de los alimentos y agua potable por el ganado es, a menudo, la fuente de la enfermedad en nuestro país.

La infección secundaria a través del contacto de persona a persona también puede ocurrir.⁵ Se ha descrito que los contactos familiares de niños con SUH típico son comúnmente colonizados con STEC y se identificó con frecuencia la toxina Shiga en miembros de una misma familia.^{6,7} El desarrollo y la gravedad en el contagio de persona a persona podrían depender, entre otros factores, de la cantidad de inóculo ingerido y la susceptibilidad de cada individuo.

El objetivo fue evaluar el riesgo de contagio y evolución clínica entre hermanos con SUH típico.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se analizaron las historias clínicas de los niños con SUH típico que ingresaron al Departamento

a. Servicio de Clínica Pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

b. Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. Alfredo Eymann, alfredo.eymann@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-4-2016

Aceptado: 4-8-2016

de Pediatría de nuestra Institución entre el 1 de marzo de 1997 y el 31 de diciembre de 2012. Se llamó telefónicamente a las familias para confirmar los datos registrados.

Se definió SUH típico como la tríada de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda luego de un episodio de diarrea con o sin sangre.

Todos los casos clínicos se notifican al Ministerio de Salud a partir del año 2000.

Todos los pacientes fueron estudiados con coprocultivo para la búsqueda de STEC y/o detección de verotoxina 1 y 2 en materia fecal por citotoxicidad específica en células Vero, enzoinmunoensayo o por test rápido inmunocromatográfico de acuerdo con el año de ingreso del paciente.

Se utilizó, como criterio de inclusión, a parejas de hermanos (de 6 meses a 6 años de edad) que hubieran presentado SUH típico en el mismo período epidemiológico (de 2 a 14 días).

Se definió compromiso renal al aumento de la creatinina sérica por encima del rango normal ajustado a la edad o a la presencia de hematuria y proteinuria en el sedimento de orina; trombocitopenia, como el recuento de plaquetas menor de $150 \times 10^9/L$; y compromiso neurológico, a letargia, irritabilidad, ataxia, convulsiones o coma.

Se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, fecha de comienzo de los signos clínicos y de laboratorio de SUH entre el primer y el segundo hermano, análisis de laboratorio al ingresar (recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, hematocrito, creatinina, sedimento de orina), características clínicas (oligoanuria, diálisis peritoneal intermitente, compromiso neurológico y evolución clínica).

Se definió un puntaje de gravedad basado en predictores de mortalidad y de compromiso renal crónico descritos por Oakes et al. en 2006 y 2008.^{8,9}

- Recuento de glóbulos blancos igual a 20 000 células por mm^3 o mayor (1 punto) y menor (0).
- Hematocrito igual a 23% o menor (0) y mayor (1).
- Oligoanuria igual a 5 días o mayor (2), menor (1) y sin oligoanuria (0).
- Presencia de compromiso neurológico (1) y ausencia (0).

El puntaje 0 se interpretó como menor gravedad y el 5, mayor gravedad.

Las variables categóricas se analizaron por frecuencias y las continuas con distribución normal, por la prueba *t* de Student. Una *p* con valor menor de 0,05 se consideró significativa.

RESULTADOS

Se registraron 133 pacientes con SUH típico. La media de edad fue de 24 meses (DE $\pm 9,4$);

TABLA 1. Características clínicas, análisis de laboratorio al ingresar y puntaje de gravedad de los 4 pares de hermanos con síndrome urémico hemolítico

Familia	1		2		3		4	
Año de diagnóstico	1997		1999		2002		2006	
Edad (meses)	25	10	23	43	31	47	28	28
Sexo	F	M	M	F	M	F	F	F
Diagnóstico	Inicial	Post	Inicial	Post	Inicial	Post	Inicial	Post
Intervalo para el desarrollo de SUH (días)	9		5		2		7	
Oligoanuria (días)	1	5	0	1	6	30	2	9
DPI (días)	0	6	0	0	5	32	0	9
Creatinina inicial (mg/dl)	2,1	3,5	0,8	1,2	3,4	1,2	1,7	3,7
Hematocrito (%)	21	25	30	29,6	23,6	31	21	26
Recuento de plaquetas (cel./ mm^3)	50000	17200	130000	29000	43700	53800	64300	74500
Recuento de glóbulos blancos (cel./ mm^3)	12300	13500	12000	14600	13800	36100	19500	24500
Compromiso neurológico	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí
Evolución	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	P e IRC	Normal	P
Puntaje de gravedad	2	4	1	2	3	5	1	5

SUH: síndrome urémico hemolítico. M: masculino; F: femenino. Normal: creatinina normal, normotenso y sin proteinuria. P: proteinuria; IRC: insuficiencia renal crónica. DPI: diálisis peritoneal intermitente. Post.: posterior.

58% eran niñas. La tasa de mortalidad fue de 1,8% y el compromiso neurológico fue la causa de muerte en todos los casos fatales.

Tenían hermanos 40 pacientes; 16 tuvieron diarrea y 4 progresaron a SUH (10%). Un par de hermanas eran mellizas.

La edad media de los 4 pares de hermanos fue de 29,3 meses (DE \pm 11,5) y 5 (62,5%) eran niñas. No hubo recurrencias de SUH en ninguno de los pacientes y no hubo casos entre los adultos. El tiempo medio entre el primer y el segundo hermano con SUH fue de 5,7 días (DE \pm 3) y la media de seguimiento fue 11 años (DE \pm 5,4).

En las parejas de hermanos diagnosticados en 2002 y 2006, se confirmó la presencia de STEC por el hallazgo de verotoxina en materia fecal.

Se describen las características clínicas y de laboratorio inicial de los pares de hermanos estudiados en la *Tabla 1*.

Los hermanos que desarrollaron SUH típico en segundo término presentaron mayor grado de gravedad, según los parámetros de mal pronóstico evaluados al inicio de la enfermedad, con mayor frecuencia de compromiso neurológico y falla renal prolongada.

La media del puntaje de gravedad de los hermanos que desarrollaron SUH típico en primer término fue 1,75 (DE \pm 0,95) y de los que lo desarrollaron en segundo término fue 4 (DE \pm 1,4) ($p < 0,03$).

DISCUSIÓN

El 10% de los hermanos de los pacientes desarrollaron SUH típico y la evolución clínica del segundo hermano fue más desfavorable.

Los contactos familiares de niños con SUH son comúnmente colonizados con STEC y la seroconversión ocurre, con frecuencia, en los familiares de los niños con la enfermedad.^{5,6}

A pesar de que los síntomas del tracto gastrointestinal en los contactos fueron poco frecuentes en nuestro estudio, se ha reportado que alrededor del 40% de los contactos domésticos de niños con SUH presentan toxina libre en materia fecal.^{6,7}

Los brotes pueden ser originados por la exposición simultánea de varios individuos a una fuente de origen alimentario común, aunque la transmisión secundaria de persona a persona puede producirse en pequeñas comunidades o familias.^{6,7}

En nuestro estudio, los pacientes que se enfermaron en segundo término tuvieron una evolución más grave. Esta evolución podría estar

asociada con factores de virulencia, con la vía de transmisión o con un mayor inóculo.

Los niños que presentan SUH típico con compromiso del sistema nervioso central, intestinal o miocárdico presentan mayor morbilidad y mortalidad durante la fase aguda de la enfermedad.⁸⁻¹⁰

El 20% y el 30% de los pacientes evolucionan con secuelas renales a largo plazo, tales como proteinuria, hipertensión arterial y disminución de la tasa de filtración glomerular.^{2,10-12}

Varios estudios han intentado determinar predictores de mal pronóstico en cuanto a mortalidad y progresión de la enfermedad renal en pacientes con SUH típico.^{8,9}

Los estudios de Oakes et al., en 2006 y 2008, demostraron que la leucocitosis y anemia leve al ingreso al hospital se asociaron con mortalidad y la duración de la oliguria y/o anuria fueron predictores de morbilidad renal a largo plazo.^{8,9}

En las regiones endémicas, muchos de los casos familiares de SUH se deben a toxina Shiga. Los segundos casos se manifestaron dentro de 4 semanas en el 3,4% de las familias estudiadas en la región estadounidense de Utah.¹³

Estudios previos informaron que cepas de STEC serotipo O157 causaron casos esporádicos de SUH típico en la Argentina y que distintos miembros de una misma familia se infectaron sintomática o asintomáticamente con STEC. Se encontraron signos de infección en el 31,6% de los miembros de las familias estudiadas y los padres tuvieron mayor tasa de infección que los hermanos.⁶

Dado el período de incubación de este patógeno (mediana de ocho días), es muy difícil establecer la distinción entre casos coprimarios y transmisión secundaria entre los miembros de la familia con antecedentes de exposición común.

Un estudio de cohorte retrospectivo que evaluó un brote de infección por STEC O157 en el sur de Gales y Reino Unido en el otoño de 2005 refirió que la presencia de un hermano y la edad de menos de 5 años del caso primario fueron predictores independientes para los grupos familiares en los que se produjeron casos secundarios. También demostró que la hospitalización de los casos STEC reduce el riesgo de transmisiones del hogar.¹⁴

Se han informado casos familiares de SUH que se asocian con mutaciones genéticas o deficiencias adquiridas en la regulación del complemento. Este tipo de SUH se denomina SUH atípico, que suele ser recurrente y, en general, no se

relaciona con la exposición a toxina Shiga, aunque algunas familias en las cuales se han encontrado mutaciones del sistema del complemento presentaron, como desencadenante del SUH, infección por STEC concomitante.¹⁵

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones, tales como el diseño retrospectivo y el pequeño número de hermanos estudiados. Sin embargo, los resultados muestran la prevalencia de SUH típico entre hermanos en el período y la población estudiada. La evolución del segundo caso podría ser más grave.

Consideramos que, ante el diagnóstico de SUH típico, es necesario realizar una estrecha vigilancia epidemiológica en los hermanos de los niños afectados por este síndrome. ■

REFERENCIAS

- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu J, Rutty A, et al. The Hemolytic-Uremic Syndrome. *J Pediatr* 1964;64: 478-91.
- Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, et al. Childhood hemolytic uremic syndrome in argentina: long term follow up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997;11(2):156-60.
- Agencia Gubernamental de Control. ¿Qué es el síndrome urémico hemolítico o suh? [Acceso: 4 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.agcontrol.gob.ar/pdf/AGC_InformeSUH.pdf.
- Rivas M, Sosa-Estani S, Rangel J, Caletti MG, et al. Risk Factors for Sporadic Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* Infections in Children, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2008;14(5):763-71.
- Boudailliez B, Berquin P, Mariani-Kurkdjian P, Ilef D, et al. Possible person-to-person transmission of *Escherichia coli* O111-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11(1):36-9.
- Lopez EL, Diaz M, Devoto S, Grinstein S, et al. Evidence of infection with organisms producing Shiga-like toxins in household contacts of children with the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(1):20-4.
- Rivas M, Voyer L, Tous M, De Mena M, et al. Verocytotoxin producing *Escherichia coli* infection in family members of children with hemolytic uremic syndrome. *Medicina (B Aires)* 1996;56(2):119-25.
- Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pyscher T, et al. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2006;117(5):1656-62.
- Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23(8):1303-8.
- Rahman RC, Cobeñas CJ, Drut R, Amoreo OR, et al. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(2):229-33.
- Gianviti A, Tozzi AE, De Petris L, Caprioli A, et al. Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18(12):1229-35.
- Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, et al. Long term renal outcome of childhood hemolytic uremic syndrome. *BMJ* 1991;303(6801):489-92.
- Siegler RL, Sherbotie JR, Denkers ND, Pavia AT. Clustering of post-diarrheal (shiga toxin mediated) hemolytic uremic syndrome in families. *Clin Nephrol* 2003;60(2):74-9.
- Werber D, Mason BW, Evans MR, Salmon RL. Preventing household transmission of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection: promptly separating siblings might be the key. *Clin Infect Dis* 2008;46(8):1189-96.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015;35(5): 421-47.

Humoral immunity to tetanus, measles and rubella in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy

Myriam Onoratelli, M.D.^a, Claudia Botana, M.D.^a, Laura Peralta, M.D.^a, Magalí Rebollo, M.D.^a, Silvina Ruvinsky, M.D.^a, Myriam Gutter, M.D.^a, María S. Felice, M.D.^a, Mercedes Posadas, M.D.^a, Silvina Evangelista, M.D.^a, María V. Villar, M.D.^a, Mariana Golluscio, M.D.^a, Agustina Molina, M.D.^a, and Lidia Fraquelli, M.D.^a

ABSTRACT

Chemotherapy regimens and clinical support advances have improved survival in children with acute lymphoblastic leukemia. The after-effects of treatment are a reason for concern, including damage to the immune system induced by immunosuppressive therapy which is reflected in the loss of antibody protection provided by prior immunizations.

Our goal was to assess the presence of measles, rubella, and tetanus protective antibody titers among patients with acute lymphoblastic leukemia after completing chemotherapy.

Sixty-one children with acute lymphoblastic leukemia seen at the Hospital Garrahan were included; patients had finished their chemotherapy at least 6 months earlier and had a complete immunization schedule before diagnosis. The rates of protective antibodies were 46% (CI: 32-59) for measles, 53% (CI 40-67) for tetanus, and 60% (CI 47-63) for rubella.

These results strengthen the need to reconsider revaccination in this group of patients.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, immunizations, humoral immunity, antibodies, chemotherapy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.549>

INTRODUCTION

Over the past two decades, intensified chemotherapy regimens and advances in clinical support implementation have improved survival among children with acute lymphoblastic leukemia (ALL).¹

The increasing number of survivors poses a challenge for pediatricians, especially in relation to the development of sequelae secondary to treatment. These include damage to the immune system induced by immunosuppressive therapy. Children with ALL who are treated with chemotherapy suffer from humoral and

cellular immunosuppression, which may last for months, or even years, after they have finished treatment.²⁻⁴

Immunizations are highly important for the prevention of communicable infectious diseases. In this context, it is relevant to know the level of protection against vaccine-preventable diseases in these patients, who received immunizations in a timely manner and then underwent chemotherapy.

There is little evidence in the literature regarding the recovery of antibody protective levels provided by prior immunizations in children treated for ALL who completed their chemotherapy. Published studies report different results, so it is not possible to make a definite recommendation on a revaccination policy.⁵ In our setting, no data have been published in this regard.

The objective of this study was to assess the presence of measles, rubella, and tetanus antibody protective titers among patients with ALL after chemotherapy.

POPULATION AND METHODS

We conducted a descriptive, observational, cross-sectional study.

Sixty-one patients diagnosed with ALL and seen at the Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan between June 2008 and January 2013 were included. Inclusion criteria were having received first-line treatment as per the ongoing protocol, being 1 to 17 years old at the time of diagnosis, having completed chemotherapy 6 to 18 months before the study, and having received every vaccine indicated in the national immunization schedule.

Patients included in the study agreed to participate in a voluntary and informed manner and gave their consent and assent, if applicable.

Treatment corresponded to Protocol 11-ALLIC/BFM-2002.⁶ Patients were classified into three risk groups (standard, intermediate and high) as per clinical, biological and treatment response parameters. Treatment intensity differed across risk groups.

a. Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address: Myriam Onoratelli, M.D.: onoratelli@yahoo.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-13-2015

Accepted: 7-28-2016

Compliance with immunizations was confirmed by checking the patients' vaccination card.

Children who had received the corresponding booster doses of tetanus, measles or rubella vaccine for their age after chemotherapy, patients with immune disorders prior to ALL diagnosis, and those who missed the corresponding booster doses for their age because they were receiving chemotherapy were excluded.

The main outcome measures were rubella, measles and tetanus antibody titers.

Antibody titers were measured 6 to 18 months after chemotherapy completion; for this reason, and given that no measurement was done prior to chemotherapy, the situation was defined as "absence" of protective levels instead of "loss." Although these results were not compared to antibody levels prior to chemotherapy, it was considered that, in the general population who have completed their immunization schedule, the prevalence of antibody protective titers against the studied diseases ranged between 90% and 95%.⁷⁻¹⁰

Immunoglobulin G (IgG) titers for rubella were determined using a quantitative method based on the microparticle enzyme immunoassay (MEIA) from Abbott® Laboratories.

IgG titers for measles were determined using a qualitative method which associated the two-step sandwich enzyme immunoassay to the enzyme linked fluorescent assay (ELFA) from bioMérieux®.

Antibody titers against the tetanus toxoid were determined at the immunology laboratory using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

In addition, for each case, the child's age at the time of diagnosis, time (in months) elapsed after chemotherapy, and ALL risk group were recorded.

In all cases, a single determination was made from a blood sample drawn from a vein, which was requested together with the routine cancer control of these patients. No additional blood draws were made for the purpose of this study.

The study was approved by the Research Review Committee and the Ethics Committee of the hospital.

Statistical analysis

For the descriptive analysis of continuous outcome measures, mean, median and standard deviation were used as summary statistics

based on data distribution. Categorical outcome measures were established as absolute and percent values.

Protective rates were expressed as percentage and 95% confidence interval (CI) to report on the accuracy of the value obtained.

The relationship among the presence or absence of protective titers and ALL risk groups, age at the time of diagnosis, and time elapsed after chemotherapy was also analyzed. The STATA 9.0 (StataCorp USA) statistical software was used for analysis.

RESULTS

Sixty-one children were included in the study: 31 girls and 30 boys. *Table 1* describes the main characteristics of the population.

The rate of protective antibodies was 46% (95% CI: 32-59) for measles, 53% (95% CI: 40-67) for tetanus, and 60% (95% CI: 47-63) for rubella.

The presence of protective antibodies by risk group was as follows:

- Measles: 53% in patients who had a standard risk, 50% in those who had an intermediate risk, and none in the six patients who had a high risk.
- Rubella: 53% in patients who had a standard risk, 65% in those who had an intermediate risk, and 50% in those who had a high risk.
- Tetanus: 53% in patients who had a standard risk, 57% in those who had an intermediate risk, and 33% in those who had a high risk.

The descriptive analysis of our results did not show a difference in the presence of protective antibodies and median age at the time of diagnosis or median time (in months) elapsed after chemotherapy completion (*Tables 2 and 3*).

TABLE 1. General characteristics of the studied population (n= 61)

Male sex, n (%)	30 (49)
Age (years old) at the time of antibody titer measurement; median (range)	10.3 (3.6-19.1)
ALL risk group, n (%)	
Standard	16 (26)
Intermediate	39 (64)
High	6 (10)
Time (months) elapsed after chemotherapy; median (range)	9 (6.2-17)

ALL: acute lymphoblastic leukemia.

DISCUSSION

In our study, it was observed that, depending on the antibody assessed, between 40% and 54% of children diagnosed with ALL who completed conventional chemotherapy lacked protective antibodies against measles, rubella and tetanus, although they had received these vaccines in accordance with the national immunization schedule before they started chemotherapy.

Children with ALL who are treated with chemotherapy suffer from humoral and cellular immunosuppression, which may last for months or even years after they have finished treatment.^{2,4} Humoral immunity expressed by B cell function may be assessed measuring immunoglobulin serum levels. It has been observed that, at the end of chemotherapy, these levels are close to the 10th percentile and reach normal values within six months after completing immunosuppressive therapy.^{2,4}

However, there is little evidence in the literature regarding the recovery of antibody protective levels provided by immunizations received prior to chemotherapy.

Nilsson et al.¹¹ analyzed antibody titers in 43 children after chemotherapy and demonstrated the persistence of protection against measles and rubella in 60% and 72% of patients, respectively. Brodtman et al.¹² studied antibody titers provided by several vaccines in 100 children with ALL and observed that the percentage of these children who had protective titers was remarkably lower than that expected for immunized control subjects. In the study conducted by Von der Hardt et al.,¹³ more than 50% of patients lacked

protective immunity to diphtheria and tetanus after chemotherapy.

Published studies describe different results and, although many show reduced protective antibody titers, some are under scrutiny due to their design.

Only one systematic review has been done, by Van Tilburg et al.,⁵ and its results were described as protective rate ranges, which seemed adequate given study variety. The wide range of protective antibody titers among studies, which may be explained by their heterogeneity and limited sample size, prevented the chance of doing a meta-analysis. So it was not possible to make a definite recommendation on a revaccination policy.⁵

The United Kingdom and Spain recommend the administration of a booster dose of all vaccines received six months after completing chemotherapy. These recommendations are mainly based on expert opinions and a limited number of published studies.^{14,15}

Some studies have demonstrated that the incidence of reduced protective antibody titers is higher among younger patients.¹¹

The descriptive analysis of our results did not show a difference between the presence of protective antibodies and median age at the time of diagnosis or the median time (in months) elapsed after chemotherapy completion.

Although the percentage of protective antibodies has been described for the different ALL risk groups, one of the limitations of these results is that the high risk group included only six patients.

TABLE 2. Presence of protective titers against measles, rubella and tetanus by age at the time of diagnosis (n= 61)

Antibody protective titers		Age at diagnosis of ALL	
		X SD	(95% CI)
Measles antibodies	+	6.9 ± 4.5	(5.1-8.6)
	-	6.9 ± 4.2	(5.5-8.4)
Tetanus antibodies	+	7.2 ± 3.8	(5.9-8.6)
	-	6.7 ± 5	(4.9-8.5)
Rubella antibodies	+	7.2 ± 4.3	(5.7-8.6)
	-	6.7 ± 4.4	(4.9-8.4)

ALL: acute lymphoblastic leukemia.
 X SD: median and standard deviation. CI: confidence interval.
 + Presence of antibody protective titers.
 - Absence of antibody protective titers.

TABLE 3. Presence of protective titers against measles, rubella and tetanus by months elapsed after chemotherapy (n= 61)

Antibody protective titers		Months elapsed after chemotherapy	
		X SD	(95% CI)
Measles antibodies	+	8.9 ± 2.5	(7.9-9.9)
	-	9.2 ± 2.5	(8.4-10.1)
Tetanus antibodies	+	8.7 ± 2.2	(7.9-9.5)
	-	9.4 ± 2.7	(8.4-10.4)
Rubella antibodies	+	9.5 ± 2.6	(8.6-10.4)
	-	8.6 ± 2.3	(7.6-9.5)

X SD: median and standard deviation. CI: confidence interval.
 + Presence of antibody protective titers.
 - Absence of antibody protective titers.

Therefore, although none of the high risk patients were observed to have protective antibodies against measles, the small sample size prevents us from detecting a significant difference.

It is worth noting that even patients with a standard risk did not evidence a high percentage of protective antibodies.

Therefore, the results of our study strengthen the need to reconsider revaccination policies for patients who receive chemotherapy for ALL, including those who are in the standard or intermediate risk group and receive a less intense chemotherapy regimen, and especially those who have a high risk and receive an intensified regimen. ■

Acknowledgments

We would like to thank Susana Patricia Rodríguez, M.D.,* and Stella Carchio, M.D.** for their help to prepare and produce this article.

* Associated Director of Research and Teaching of Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

** Head of Laboratory.

REFERENCES

- Smith MA, Ries LA. Childhood cancer: incidence, survival, and mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2002. Págs.1-12.
- Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1992;69(6):1481-6.
- Alanko S, Salmi TT, Pelliniemi TT. Recovery of blood T-cell subsets after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11(3):281-92.
- Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, McCracken GH, et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(5):451-7.
- Van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM, Wolfs TF, et al. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia* 2006;20(10):1717-22.
- Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174-84.
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
- Pachón I, Amela C, De Ory F. Age specific seroprevalence of poliomyelitis, diphtheria and tetanus antibodies in Spain. *Epidemiol Infect* 2002;129(3):535-41.
- Pedranti MS, Adamo MP, Macedo R, Zapata MT. Prevalencia de anticuerpos antirrubéola y antiparvovirus B19 en embarazadas de la ciudad de Córdoba y en mujeres en edad fértil de la ciudad de Villa Mercedes, San Luis. *Rev Argent Microbiol* 2007;39(1):47-50.
- Pichichero ME, Anderson EL, Rennels MB, Edwards KM, et al. Fifth vaccination with diphtheria, tetanus and acellular pertussis is beneficial in four- to six-year-olds. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(4):427-33.
- Nilsson A, De Milito A, Engström P, Nordin M, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002;109(6):e91.
- Brodman DH, Rosenthal DW, Redner A, Lanzkowsky P, et al. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr* 2005;146(5):654-61.
- Von der Hardt K, Jüngert J, Beck JD, Heininger U. Humoral immunity against diphtheria, tetanus and poliomyelitis after antineoplastic therapy in children and adolescents - a retrospective analysis. *Vaccine* 2000;18(26):2999-3004.
- Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). Immunization of the immunocompromised child: Best Practice Statement. United Kingdom: RCPCH; 2002.
- Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, Hernández-Sampelayo Matos, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Insectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)* 2011;75(6):413.e1-22.

Prevalence and clinical course of typical hemolytic uremic syndrome among siblings

Alfredo Eymann, M.D.^a, Paula Coccia, M.D.^b, Claudia Raddavero, M.D.^b, Gabriela Lafi, M.D.^b, Verónica Ferraris, M.D.^b, José Ramírez, M.D.^{b†} and Jorge Ferraris, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction. Hemolytic uremic syndrome (HUS) is an infectious disease caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. The objective of this study was to assess the risk of transmission and clinical course between siblings with typical HUS.

Population and methods. Medical records of children with typical HUS between 1997 and 2012 were reviewed. Sibling pairs were established as inclusion criteria. A severity score was defined.

Results. A total of 133 patients with HUS were recorded; 40 had siblings and 4 progressed to HUS (10%). The mean age of the 4 sibling pairs was 29.3 months old (SD ± 11.5); 5 (62.5%) were girls. The mean time between each case was 5.7 days (SD ± 3). HUS was more severe in the siblings who became infected in the second place.

Conclusion. The risk of HUS transmission between siblings was 10%, and the clinical course of the second sibling was less favorable.

Key words: hemolytic uremic syndrome, siblings, *Escherichia coli*, risk, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.553>

INTRODUCTION

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is clinically defined by the clinical triad of thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and acute kidney failure, and is characterized by the presence of thrombotic microangiopathy in the pathological examination. In 1964, Carlos Gianantonio, M.D., published a series of cases in Argentine children and provided a full description of the clinical aspects and course of HUS.¹

Survival of HUS patients improved with intermittent peritoneal dialysis in the acute phase and with kidney transplantation in the chronic stage. However, HUS is still a major health problem in Argentina. It is the leading cause of acute kidney failure and the second cause of chronic kidney disease, which accounts for approximately 20% of kidney transplants in children.²

HUS is caused, in 90% of cases, by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC); this means it is an infectious disease, and is called typical HUS. Its incidence rate is variable, but in Argentina, the annual HUS incidence ranges between 10 and 12 cases every 100 000 children younger than 5 years old; and it is the highest rate reported worldwide.³

Risk factors associated with the development of typical HUS include eating meat outside the house, eating undercooked meat, living in or visiting a place with farm animals, and contact with children younger than 5 years old with diarrhea.⁴

Cattle are the primary reservoir for STEC, and food or water contaminated with cattle feces is often the most common source of infections in Argentina.

Secondary infection through person-to-person transmission may also occur.⁵ It has been described that family members who come in contact with children with typical HUS commonly have STEC colonization, and Shiga toxin has been frequently identified in the members of the same family.^{6,7} The development and severity of person-to-person transmission may also depend on other factors, such as the amount of inoculum ingested and individual susceptibility.

Our objective was to assess the risk of transmission and clinical course between siblings with typical HUS.

POPULATION AND METHODS

The medical records of children with typical HUS admitted to the Department of Pediatrics of Hospital Italiano between March 1st, 1997 and December 31st, 2012 were reviewed. Their

a. Department of Clinical Pediatrics of Hospital Italiano de Buenos Aires.

b. Department of Pediatric Nephrology of Hospital Italiano de Buenos Aires.

E-mail address: Alfredo Eymann, M.D.: alfredo.eymann@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 4-14-2016

Accepted: 8-4-2016

families were contacted by telephone to check recorded data.

Typical HUS was defined as the triad of thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and acute kidney failure after a bloody or non-bloody diarrhea episode.

As of 2000, all cases are reported to the Ministry of Health.

All patients had a stool culture to look for STEC and/or detect verotoxin-1 and -2 in feces using specific cytotoxicity of Vero cells, an enzyme immunoassay, or an immunochromatographic rapid test, depending on the year of patient admission.

Sibling pairs (6 months to 6 years old) who had typical HUS in the same epidemiological period (2-14 days) were established as inclusion criteria.

Kidney involvement was defined as an increase in serum creatinine above the normal range adjusted for age or the presence of hematuria and proteinuria in urinary sediment; thrombocytopenia was defined as a platelet count below $150 \times 10^9/L$; and neurological involvement was established as lethargy, irritability, ataxia, seizures, or coma.

The following outcome measures were assessed: age, sex, date of onset of clinical and lab HUS signs between the first and the second

siblings, lab tests at admission (white blood cell count, platelet count, hematocrit, creatinine, urinary sediment), clinical characteristics (oligoanuria, intermittent peritoneal dialysis, neurological involvement, and clinical course).

A severity score was established based on the mortality and chronic kidney involvement predictors described by Oakes et al.^{8,9} in 2006 and 2008:

- White blood cell count equal to 20 000 cells per mm^3 or higher (1) and lower (0).
- Hematocrit equal to 23% or lower (0) and higher (1).
- Oligoanuria equal to 5 days or longer (2) or shorter (1), and no oligoanuria (0).
- Presence (1) and absence (0) of neurological involvement.

A score of 0 was considered less severe, whereas 5 accounted for a more severe case.

Categorical outcome measures were analyzed by frequency and continuous outcome measures with normal distribution were studied using Student's t test. A *p* value below 0.05 was considered significant.

RESULTS

A total of 133 patients with typical HUS were recorded. Their mean age was 24 months old ($SD \pm 9.4$); 58% were girls. The mortality rate was

TABLE 1. Clinical characteristics, lab tests at the time of admission and severity score in the 4 pairs of siblings with hemolytic uremic syndrome

Family	1		2		3		4	
Year of diagnosis	1997		1999		2002		2006	
Age (months)	25	10	23	43	31	47	28	28
Sex	F	M	M	F	M	F	F	F
Diagnosis	Inicial	Subs	Inicial	Subs	Inicial	Subs	Inicial	Subs
Time until HUS development (days)	9		5		2		7	
Oligoanuria (days)	1	5	0	1	6	30	2	9
IPD (days)	0	6	0	0	5	32	0	9
Baseline creatinine (mg/dL)	2.1	3.5	0.8	1.2	3.4	1.2	1.7	3.7
Hematocrit (%)	21	25	30	29.6	23.6	31	21	26
Platelet count (cells/ mm^3)	50000	17200	130000	29000	43700	53800	64300	74500
White blood cell count (cells/ mm^3)	12300	13500	12000	14600	13800	36100	19500	24500
Neurological involvement	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes
Course	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	P and CKF	Normal	P
Severity score	2	4	1	2	3	5	1	5

HUS: hemolytic uremic syndrome. M: male; F: female. Normal: normal creatinine, normal blood pressure and no proteinuria. P: proteinuria. CKF: chronic kidney failure. IPD: intermittent peritoneal dialysis. Subs: subsequent.

1.8%, and neurological involvement was the cause of death in all fatal cases.

Forty patients had siblings; 16 had diarrhea and 4 progressed to HUS (10%). There was a pair of twin girls.

The mean age of the 4 sibling pairs was 29.3 months old (SD \pm 11.5); 5 (62.5%) were girls. No patient had HUS recurrence, and no case occurred in adults. The mean time between HUS transmission from the first to the second sibling was 5.7 days (SD \pm 3), and the mean follow-up time was 11 years (SD \pm 5.4).

The pairs of siblings diagnosed between 2002 and 2006 had STEC, which was confirmed by identification of verotoxin in feces.

The baseline clinical and lab characteristics of sibling pairs are described in *Table 1*.

Siblings who developed typical HUS in second place had a more severe score, as per the poor prognosis parameters assessed at disease initiation, with a higher frequency of neurological involvement and prolonged kidney failure. The mean severity score of siblings who developed typical HUS first was 1.75 (SD \pm 0.95) and that of siblings who had the disease in second place was 4 (SD \pm 1.4) ($p < 0.03$).

DISCUSSION

Ten percent of siblings of primary patients developed typical HUS, and the clinical course of the second sibling was less favorable.

Family members who are in contact with children with HUS are usually colonized by STEC and seroconversion frequently occurs in the family members of these children.^{5,6}

Although gastrointestinal symptoms in family contacts were less common in our study, it has been reported that approximately 40% of household contacts of children with HUS have the free toxin identified in their feces.^{6,7}

HUS outbreaks may start due to simultaneous exposure of several individuals to a common food source, although secondary person-to-person transmission may occur within small communities or families.^{6,7}

In our study, patients who became sick in the second place had a more severe clinical course. This may be associated with virulence factors, the mode of transmission or a greater amount of inoculum.

Children with typical HUS and central nervous system, gastrointestinal or myocardial involvement have a higher morbidity and mortality rate during the acute phase of HUS.⁸⁻¹⁰

Between 20% and 30% of patients have long-

term kidney sequelae, including proteinuria, high blood pressure, and a reduced glomerular filtration rate.^{2,10-12}

Several studies have attempted to establish predictors of a poor prognosis in terms of mortality and kidney disease progression in patients with typical HUS.^{8,9}

The studies conducted by Oakes et al. in 2006 and 2008 demonstrated that leukocytosis and mild anemia at the time of admission to the hospital were associated with mortality, and the duration of oliguria and/or anuria were predictors of kidney morbidity in the long term.^{8,9}

In endemic regions, many family cases of HUS are caused by the Shiga toxin. Cases occurring in the second sibling appeared within 4 weeks in 3.4% of studied families in Utah, USA.¹³

Prior studies reported that strains of STEC O157 caused sporadic typical HUS cases in Argentina, and that different members of the same family became infected with symptomatic or asymptomatic STEC. Signs of infection were observed in 31.6% of members of studied families, and parents had a higher infection rate than siblings.⁶

Given STEC's incubation period (median: 8 days), it is very difficult to establish a difference between co-primary cases and secondary transmission across family members with a history of common exposure.

A retrospective cohort study assessed a STEC O157 outbreak in South Wales and the United Kingdom in the fall of 2005 and observed that the presence of a sibling and a difference in age of less than 5 years with the primary case were independent predictors for families with secondary cases. It was also demonstrated that hospitalization of STEC cases reduces the risk of household transmission.¹⁴

Family cases of HUS have been reported to be associated with genetic mutations or acquired deficiencies in complement regulation. This type is called atypical HUS; it is usually recurrent and, in general, is not related to exposure to the Shiga toxin, although some families with observed mutations in the complement system had a concomitant STEC infection which had triggered HUS.¹⁵

Our study poses several limitations, including its retrospective design and the small number of sibling pairs included. However, our results show the prevalence of typical HUS among siblings in the studied period and population. The course of the second case may be more severe.

We believe that, in the case of typical HUS diagnosis, it is necessary to provide close epidemiological surveillance of the siblings of children with HUS. ■

REFERENCES

- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu J, Rutty A, et al. The Hemolytic-Uremic Syndrome. *J Pediatr* 1964;64: 478-91.
- Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, et al. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long term follow up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997;11(2):156-60.
- Agencia Gubernamental de Control. ¿Qué es el síndrome urémico hemolítico o suh? [Accessed on: August 4th, 2016]. Available at: http://www.agcontrol.gob.ar/pdf/AGC_InformeSUH.pdf.
- Rivas M, Sosa-Estani S, Rangel J, Caletti MG, et al. Risk Factors for Sporadic Shiga Toxin-producing Escherichia coli Infections in Children, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2008;14(5):763-71.
- Boudailliez B, Berquin P, Mariani-Kurkdjian P, Ilf D, et al. Possible person-to-person transmission of Escherichia coli O111-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11(1):36-9.
- Lopez EL, Diaz M, Devoto S, Grinstein S, et al. Evidence of infection with organisms producing Shiga-like toxins in household contacts of children with the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(1):20-4.
- Rivas M, Voyer L, Tous M, De Mena M, et al. Verocytotoxin producing Escherichia coli infection in family members of children with hemolytic uremic syndrome. *Medicina (B Aires)* 1996;56(2):119-25.
- Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysker T, et al. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2006;117(5):1656-62.
- Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23(8):1303-8.
- Rahman RC, Cobañas CJ, Drut R, Amoreo OR, et al. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(2):229-33.
- Gianviti A, Tozzi AE, De Petris L, Caprioli A, et al. Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18(12):1229-35.
- Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, et al. Long term renal outcome of childhood hemolytic uremic syndrome. *BMJ* 1991;303(6801):489-92.
- Siegler RL, Sherbotie JR, Denkers ND, Pavia AT. Clustering of post-diarrheal (shiga toxin mediated) hemolytic uremic syndrome in families. *Clin Nephrol* 2003;60(2):74-9.
- Werber D, Mason BW, Evans MR, Salmon RL. Preventing household transmission of Shiga toxin-producing Escherichia coli O157 infection: promptly separating siblings might be the key. *Clin Infect Dis* 2008;46(8):1189-96.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015;35(5): 421-47.

Un nuevo desafío para el mundo: la erradicación de la poliomielitis

A new challenge for the world: the eradication of polio

Dra. Ángela Gentile^a y Dr. Héctor Abate^b

RESUMEN

El poliovirus infecta al 100% de las personas susceptibles y produce parálisis flácida aguda en un caso cada 200 infecciones. El tipo 1 causa poliomielitis epidémica; el tipo 2 está erradicado a nivel mundial; y el tipo 3, al borde de la erradicación. En la región, el último caso de enfermedad por virus salvaje fue en Perú, en 1991. Quedan dos países endémicos: Afganistán y Pakistán, pero países sin circulación de virus salvaje notificaron casos importados de poliomielitis. En mayo de 2012, la Asamblea Mundial de la Salud declaró que la erradicación del poliovirus era una emergencia programática para la salud pública mundial y, en respuesta, se elaboró el Plan Estratégico para la Erradicación de la Poliomielitis y la fase final 2013-2018. Los objetivos son los siguientes: 1) Detectar e interrumpir la transmisión de poliovirus y mantener la vigilancia de parálisis flácida aguda en < 15 años. 2) Fortalecer los sistemas de inmunización y retirar la vacuna antipoliomielítica oral hasta el primer trimestre de 2016. Cambiar la vacuna trivalente oral por bivalente oral, que contiene poliovirus tipo 1 y 3, e introducir la vacuna inactivada en todos los programas de vacunación para mantener la inmunidad contra poliovirus 2. 3) Contener los poliovirus y certificar la interrupción de su transmisión. 4) Planificar el aprovechamiento de esta lucha y su impacto en la salud pública. Este plan espera alcanzar su objetivo en 2018, después de lo cual todo el uso de la vacuna antipoliomielítica oral será detenido. El cambio en los esquemas de vacunación necesitará del pediatra que aconseje y oriente a las familias en las diferentes situaciones de la práctica diaria.

Palabras clave: poliomielitis, erradicación, vacunación.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.557>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.557>

- a. Epidemiología del Hospital de Niños R. Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Miembro del Comité Regional para la Erradicación de la Poliomielitis.
- b. Comité Nacional de Infectología SAP.

Correspondencia:

Dra. Ángela Gentile,
angelagentile21@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 22-2-2016

Aceptado: 4-4-2016

El virus de la poliomielitis pertenece a la familia *Picornaviridae* del género *Enterovirus*. Son tres tipos: el tipo 1, que causa, con más frecuencia, poliomielitis epidémica; el tipo 2, erradicado a nivel mundial; y el tipo 3, de circulación más limitada geográficamente y al borde de la erradicación.¹

Es un virus muy contagioso. Por lo general, infecta al 100% de las personas susceptibles y, especialmente, a los menores de 5 años de edad. La parálisis flácida aguda (PFA) asimétrica, con arreflexia del miembro involucrado, sin afectación del sensorio, se da solamente en 1 caso de cada 200 infecciones primarias.² La proporción de los casos de polio paralítica, con respecto al número de infecciones, varía según los tipos de poliovirus: el tipo 1, 1:190 infecciones; el tipo 2, 1:1886; y el tipo 3, 1:1149. La vía de transmisión más frecuente es la fecal-oral, en especial, en los países en vías de desarrollo por las deficiencias higiénicas y sanitarias. El período de incubación (de la infección al comienzo de la parálisis) oscila, normalmente, entre los 7 y los 21 días (3-35 días) y es de propagación rápida. La excreción del virus es mayor antes del comienzo de la parálisis y durante las 2 primeras semanas, cuando se encuentra presente en la garganta y en altas concentraciones en las heces. En algunos individuos, la excreción puede durar hasta 2 meses.³

Siempre se pensó que la poliomielitis era erradicable, teniendo en cuenta que no hay reservorio animal. La aplicación de una herramienta eficaz de prevención, como es la vacuna antipoliomielítica (oral e inactivada), redujo drásticamente la poliomielitis paralítica y se transformó en uno de los programas de salud pública más exitosos a escala mundial.⁴ Además, el virus no sobrevive con facilidad en el medio ambiente, lo que lo hace vulnerable. Sin embargo, el hecho de que la infección es altamente asintomática (72%) y de que hay otras enfermedades con los mismos síntomas ha planteado dificultades adicionales.

El último caso de esta enfermedad causado por el virus salvaje de la poliomielitis (*wild poliovirus*; WPV, por sus siglas en inglés) en la región se detectó en 1991, en Perú. En 1994, la Comisión Internacional para la Certificación de la Erradicación de la Poliomielitis revisó las pruebas disponibles en cada país o territorio y concluyó que se había interrumpido la circulación autóctona del WPV en el continente, con lo que las Américas se convirtieron en la primera región en lograr esta meta en el mundo.⁵

En los años siguientes, otras tres regiones recibieron la certificación de la erradicación: la región del Pacífico occidental en el año 2000; la región de Europa en junio de 2002; y la región del sudeste de Asia (que incluye la India) en marzo de 2014. En la actualidad, solo quedan dos países endémicos: Afganistán y Pakistán. Sin embargo, hay países no endémicos que, después de varios años sin circulación de WPV, notificaron casos importados de poliomielitis que generaron casos secundarios.^{6,7}

En mayo de 2012, la Asamblea Mundial de la Salud declaró que la erradicación del poliovirus era una emergencia programática para la salud pública mundial e hizo un llamado para implementar una estrategia integral para la fase final de la erradicación de la poliomielitis. En respuesta a ello, se elaboró el Plan estratégico para la erradicación de la poliomielitis y la fase final 2013-2018.^{8,9}

El plan presenta un enfoque integral para completar la erradicación, que incluye la eliminación de todas las enfermedades poliomielíticas, tanto las causadas por el WPV como las relacionadas con la vacuna. Este plan estratégico, **que se aplicará simultáneamente en todo el mundo**, tiene cuatro objetivos:

1. Detectar e interrumpir la transmisión de los virus de la poliomielitis

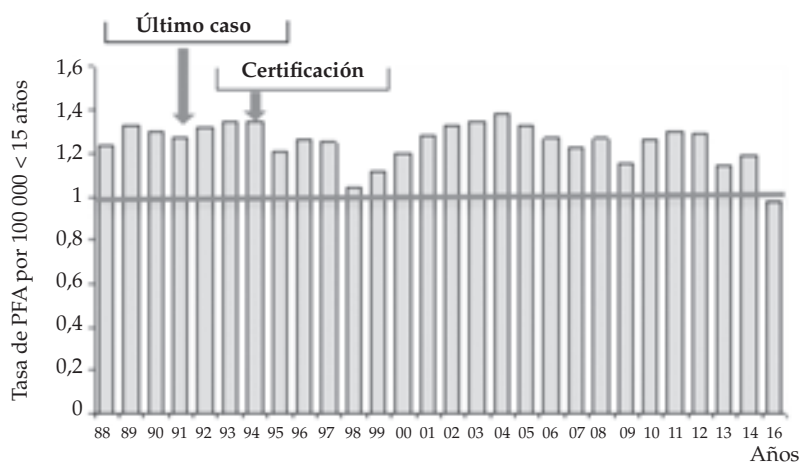
La estrategia del sistema de vigilancia epidemiológica es informar y estudiar todos los casos de PFA en niños menores de 15 años, como se hace habitualmente, con el objetivo de detectar la circulación de los WPV o demostrar su ausencia o mostrar que la vigilancia cumple con los requisitos de rendimiento para obtener la certificación.

La Vigilancia de PFA seguirá siendo el mecanismo prioritario para la detección de la circulación de los poliovirus. Una buena vigilancia epidemiológica, con datos de calidad, guía las actividades de inmunización. Para ello, es fundamental el cumplimiento de los indicadores de la vigilancia en cada país.¹⁰

Los dos indicadores clave del rendimiento de la vigilancia son los siguientes:

- Tasa de PFA no poliomielítica en niños < 15 años: meta mínima $\geq 1/100\,000$ en población < 15 años; o bien, para países endémicos, donde hay brotes o en aquellos donde hay riesgo de

FIGURA 1: Tasa de notificación de parálisis flácida aguda por 100 000 < 15 años. Región de las Américas, 1988-2015



Fuente: ISIS, PESS o informe de los países a FGL-IM/OPS.

PFA: parálisis flácida aguda. PESS: Sistema de Seguimiento de la Erradicación de Polio. ISIS: Sistema Integrado de Información de Vigilancia.

importación, $\geq 2/100\,000$ en población < 15 años. La tasa de notificación de casos ha sido alcanzada en la región desde 1988.

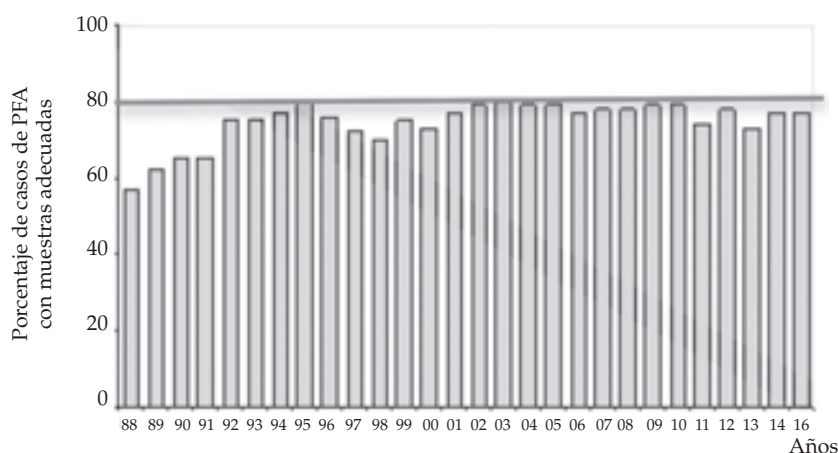
- b. Muestras de materia fecal adecuadas: tomadas en un intervalo de, por lo menos, 24 horas, en menos de 14 días después del comienzo de la parálisis. Meta mínima: $\geq 80\%$. El porcentaje de casos de PFA con muestras adecuadas y la investigación en 48 horas no han sido alcanzados en los últimos años, salvo en algunos países de la región (Figuras 1, 2, 3).

2. Fortalecer los sistemas de inmunización y retirar la vacuna antipoliomielítica oral (oral polio vaccine; OPV, por sus siglas en inglés)

Las vacunas que contienen virus vivos atenuados son muy efectivas contra el WPV, pero, en algunos pocos casos, pueden provocar PFA mediante dos mecanismos:^{11,12}

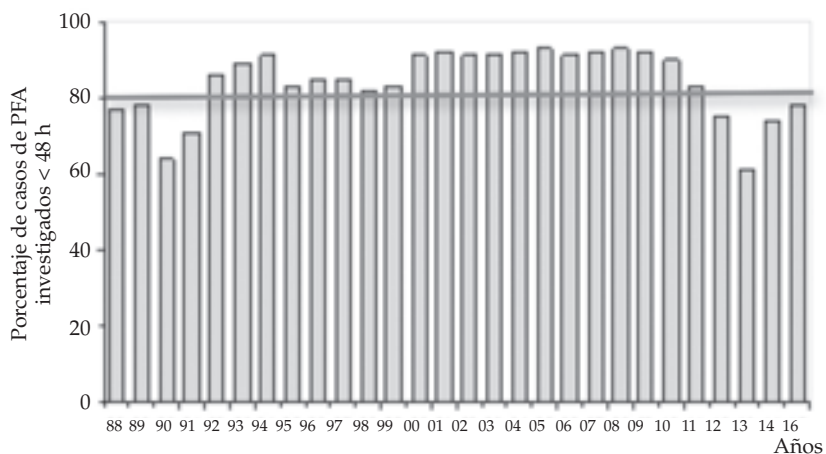
1. *Readquisición de la neurovirulencia*: los virus vivos atenuados de la OPV pueden, a través de la replicación prolongada en un individuo con inmunodeficiencia o en una comunidad

FIGURA 2: Porcentaje de casos de parálisis flácida aguda con muestras adecuadas. Región de las Américas, 1988-2015



Fuente: ISIS, PESS o informe de los países a FGL-IM/OPS.
 PFA: parálisis flácida aguda. PESS: Sistema de Seguimiento de la Erradicación de Polio. ISIS: Sistema Integrado de Información de Vigilancia.

FIGURA 3: Porcentaje de casos de parálisis flácida aguda investigados < 48 h. Región de las Américas, 1988-2015



Fuente: ISIS, PESS o informe de los países a FGL-IM/OPS.
 PFA: parálisis flácida aguda.

con baja cobertura de vacunación, readquirir la neurovirulencia y la transmisibilidad características de los WPV. Estos virus derivados de la vacuna pueden causar casos o brotes de poliomielitis paralítica. La divergencia genética de los virus de la poliomielitis tipo 1 y tipo 3 debe ser mayor de 1%, mientras que, para el virus tipo 2, debe ser mayor de 0,6%.

Los poliovirus derivados de la vacuna se subdividen en tres categorías:

- a. Virus derivados de la vacuna de circulación comunitaria (*circulating vaccine derived poliovirus*; cVDPV, por sus siglas en inglés): cuando hay evidencia de transmisión de persona a persona en la comunidad. Fueron reconocidos por primera vez en el año 2000 durante un brote en la isla La Española (Haití y República Dominicana). La experiencia reciente indica que la baja cobertura de vacunación es un importante factor de riesgo para los brotes provocados por cVDPV. Estos virus tienen la capacidad de convertirse en endémicos, como se observó en La Española, Nigeria y Egipto.¹³
 - b. Virus derivados de la vacuna relacionados con casos de inmunodeficiencia (*immunodeficiency-related vaccine-derived poliovirus*; iVDPV, por sus siglas en inglés): principalmente, en inmunodeficiencias de linfocitos B.¹ La excreción del virus en personas con problemas del sistema inmunitario es prolongada; se ha informado de casos en que la excreción de virus persiste durante 10 años o más.
 - c. Virus derivados de la vacuna ambiguos: aislamientos clínicos a partir de personas sin inmunodeficiencia conocida o aislamientos a partir de aguas residuales de origen desconocido.
2. *Mutación hacia la neurovirulencia*: este mecanismo es la causa de la poliomielitis paralítica asociada con la vacuna (*vaccine-associated paralytic polio*; VAPP, por sus siglas en inglés). Se trata de un evento poco frecuente, asociado con la administración de la OPV, causado por virus que sufrieron una mutación que provocó el retorno de su neurovirulencia. En la región de las Américas, el riesgo estimado de VAPP en un receptor de la vacuna o en un contacto cercano es de 1/7,68 millones de dosis administradas (con un intervalo de confianza de 95% de 1/6,73 a 1/8,95 millones de dosis administradas). Se

estima que, en todo el mundo, hay de 250 a 500 casos de VAPP por año; de ellos, cerca de 40% se deben al componente del tipo 2 de la vacuna oral trivalente (*trivalent oral polio vaccine*; tOPV, por sus siglas en inglés).^{11,12,13}

Los pasos por seguir son los siguientes:

- a. A fines del año 2015 y hasta el primer trimestre de 2016, siempre antes del cambio o "switch", o en forma simultánea, se debe introducir, al menos, 1 dosis de la vacuna inactivada de polio (*inactivated polio vaccine*; IPV, por sus siglas en inglés) en todos los programas de vacunación de rutina. Es decir, antes del cambio de la tOPV a la vacuna bivalente oral contra la poliomielitis (*bivalent oral polio vaccine*; bOPV, por sus siglas en inglés), que contiene los poliovirus de tipo 1 y 3.¹⁴ En este punto, han sido fundamentales los estudios encarados en Latinoamérica sobre la inmunogenicidad de la vacuna bOPV luego de una o más dosis de IPV. En un estudio de O'Ryan y col., se investigaron las tasas de seroconversión contra los poliovirus 1 y 3, y la proporción de niños con anticuerpos protectores, y se compararon esquemas secuenciales que contenían IPV y bOPV con esquemas que contenían solo IPV. Se comprobó que una o dos dosis de bOPV, luego de esquemas con IPV, no arrojaban títulos ni porcentajes de niños protegidos diferentes. Al estudiar la inmunogenicidad de 1 vs. 2 vs. 3 dosis de IPV en esquema secuencial con bOPV, se observó que 2 o 3 dosis de IPV obtenían mejor seroconversión y que 1 dosis proveía protección e inducción de inmunidad si luego se exponía al virus vacunal. Al estudiar si había algún efecto de IPV sobre la excreción del poliovirus en las heces, se observó mayor impacto en la excreción si bOPV se administraba en el niño ya vacunado con IPV que cuando se daban 3 dosis de IPV sin bOPV.¹⁵ Estos estudios permiten a las autoridades de salud cierta flexibilidad al elegir un esquema de vacunación con una o dos dosis de IPV seguida de bOPV.
- b. En la última quincena del mes de abril del año 2016, se debe cambiar de la tOPV a la bOPV (que no contiene el virus de tipo 2) en la vacunación de rutina y en las campañas de vacunación contra la poliomielitis.¹⁴
- c. Se debe planificar el retiro eventual de todas las OPV.¹⁴

La introducción de la IPV es un elemento clave del plan para la fase final de erradicación y la preparación mundial para la reducción de los riesgos asociados con la retirada del componente tipo 2 de la OPV. Es fundamental introducir, al menos, una dosis de IPV para finales de 2015. En el caso de Argentina, se introducirán dos dosis a partir del 1 de mayo de 2016.

El rol principal de la IPV será mantener la inmunidad contra el poliovirus de tipo 2 mientras se retira, del mercado mundial, el poliovirus de tipo 2 de la OPV. Más específicamente, es necesario introducir la IPV por las siguientes razones:

- *Para reducir riesgos.* Una vez que la OPV tipo 2 se retire del mercado mundial, habrá una acumulación sin precedentes de susceptibles a este tipo de poliovirus. El uso de la IPV ayudará a mantener la inmunidad y a prevenir la emergencia de los virus tipo 2, en caso de reintroducción. Por lo tanto, una región con la población inmunizada con IPV tendría un menor riesgo de reemergencia o reintroducción del WPV de tipo 2 o derivado de la vacuna.
- *Para interrumpir la transmisión en caso de brotes.* En caso de que se requiriera el uso de la OPV monovalente (*monovalent oral polio vaccine; mOPV*, por sus siglas en inglés) tipo 2 para controlar un brote, será más fácil alcanzar los niveles de inmunidad necesarios para detener la transmisión en una población previamente vacunada con IPV. Por lo tanto, la introducción de la IPV podría facilitar el control de brotes en el futuro.

Si bien el WPV de tipo 2 ha sido erradicado y ha sido anunciado oficialmente por los miembros de la Comisión Global el 20 de septiembre de 2015,¹⁶ los virus de tipo 2 relacionados con la vacuna continúan causando la mayoría de los brotes de cVDPV y muchos casos de VAPP. Por lo tanto, la OPV tipo 2 ahora conlleva un mayor riesgo que beneficio y dificulta los esfuerzos mundiales de erradicación de la poliomielitis. Por esta razón, la tOPV será reemplazada por la bOPV, que continuará actuando contra los tipos de poliovirus restantes 1 y 3. Una vez que estos tipos sean erradicados, la bOPV también será retirada del mercado.

El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (*Strategic Advisory Group of Experts; SAGE*, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud ha hecho un llamado para que, durante 2016, se retire del mercado mundial la tOPV, que contiene el

tipo 2. Esto creará las condiciones para poner fin al uso de la bOPV en 2019-2020, después de la erradicación mundial. Como medida de mitigación de riesgos, el SAGE recomienda que, antes del cambio de la tOPV a la bOPV, todos los países que actualmente solo usan la OPV en sus programas de vacunación de rutina introduzcan, al menos, 1 dosis de la IPV en sus esquemas de rutina, es decir, hasta el final de 2015.

Los países ubicados en niveles de riesgo más bajo harán el cambio a IPV con posterioridad al “switch” por el déficit de disponibilidad de IPV. Argentina, ubicada en este último grupo, realizará el cambio a IPV y el “switch” en el mismo momento.

En todo este proceso, es fundamental mantener adecuadas coberturas de vacunación, por lo menos, una cobertura del 95% global y más del 90% en cada departamento o municipio.

3. Contener los virus de la poliomielitis y certificar la interrupción de su transmisión

La 68.^a Asamblea Mundial de Salud pide a los países que confinen apropiadamente los WPV de tipo 2 en instalaciones esenciales antes del final de 2015 y los poliovirus Sabin tipo 2 en el plazo de tres meses a partir de la retirada mundial del componente de tipo 2 de la OPV, en abril de 2016 (Resolución WHA68.3 del 26 de mayo de 2015).

Los objetivos son reducir al mínimo el riesgo de reintroducción después de la erradicación y la contención de los WPV, el cese secuencial de la OPV de rutina y la introducción del uso de IPV-tipo específico, mediante la reducción del número de laboratorios que contengan poliovirus que realicen funciones esenciales en la producción de la vacuna, diagnóstico, referencia e investigación y que cumplan todas las garantías necesarias.

Se realizó una encuesta nacional de laboratorios o instalaciones y un inventario de materiales infecciosos o potencialmente infecciosos de WPV o bOPV. En instalaciones no esenciales, se consensuó la destrucción de materiales innecesarios o potencialmente infecciosos de WPV o de bOPV. Las instalaciones esenciales de poliovirus se definirán por designación de las autoridades de salud y con certificación nacional para asegurar su adecuada contención.

4. Planificar el aprovechamiento del legado de esta lucha y su impacto en la salud pública

La región puede contribuir con la documentación global compartiendo experiencias

y lecciones aprendidas. El objetivo es determinar el impacto que el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) y la erradicación de la polio tienen sobre los sistemas de salud de las Américas, fundamentalmente la participación de la comunidad y el fortalecimiento de la gestión en cada nivel de acción en salud pública.¹⁷

Es importante la tarea del pediatra en este proceso, sobre todo en las acciones de vigilancia epidemiológica y vacunación. La notificación de toda PFA en forma inmediata permitirá monitorear todo este proceso y detectar rápidamente los casos de pacientes con cVDPV o situaciones de brote.

El cambio en los esquemas de vacunación necesitará del pediatra que aconseje y oriente a las familias en las diferentes situaciones de la práctica diaria. Estamos viviendo un momento histórico, tal como el que vivieron nuestros maestros en la erradicación de la viruela. Todos los países del mundo, incluso el nuestro, enfrentan los mismos desafíos, la articulación de los sectores para la provisión de IPV, la destrucción masiva y simultánea de tOPV y su reemplazo por bOPV, el mantener una buena vigilancia epidemiológica con indicadores de calidad y, lo más importante, el compromiso y la vocación que nos debe unir a todos en este desafío. ■

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics. Infecciones por el virus de la Polio. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: Informe 2015 del Comité sobre Enfermedades Infecciosas*. 30.ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Págs.644-50.
2. Sutter RW, Kew OM, Cochi SL, Aylward B. Poliovirus vaccine-live. En Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 6th ed. Edinburgh: Elsevier-Saunders; 2013. Págs.598-645.
3. Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol* 2010;172(11):1213-29.
4. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Progress towards interrupting wild poliovirus transmission worldwide, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(18):545-50.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). International Notes Certification of Poliomyelitis Eradication the Americas, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43(39):720-2.
6. Sánchez AL. La erradicación de la poliomiéltis en la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud. *Rev Esp Salud Pública* 2013;87(5):507-16.
7. Obregón R, Chitnis K, Morry C, Feek W, et al. Achieving polio eradication: a review of health communication evidence and lessons learned in India and Pakistan. *Bull World Health Organ* 2009;87(8):624-30.
8. World Health Organization. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018. Geneva, 2013. [Acceso: 24 de julio de 2015]. Disponible en: <http://www.polioeradication.org/Resourcelibrary/Strategyandwork.aspx>.
9. Aylward B, Tangermann R. The global polio eradication initiative: lessons learned and prospects for success. *Vaccine* 2011;29(Suppl 4):D80-5.
10. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia y Red Mundial de Laboratorios Antipoliomielíticos. Vigilancia para detectar los casos de Poliomiéltis. Ginebra, 2016. [Acceso: 5 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/poliomyelitis/surveillance/es/>.
11. Platt LR, Estivariz CF, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis* 2014;210(Suppl 1):S380-9.
12. Diop OM, Burns CC, Sutter RW, Wassilak SG, et al. Update on Vaccine-Derived Polioviruses - Worldwide, January 2014-March 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(23):640-6.
13. Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpyroux F, et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ* 2004;82(1):16-23.
14. World Health Organization. Polio vaccines: WHO position paper, January 2014-recommendations. *Vaccine* 2014;32(33):4117-8.
15. O’Ryan M, Bandyopadhyay AS, Villena R, Espinoza M, et al. Inactivated poliovirus vaccine given alone or in a sequential schedule with bivalent oral poliovirus vaccine in Chilean infants: a randomised, controlled, open-label, phase 4, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(11):1273-82.
16. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Geneva, 2015. Report Nro 50, 2015, 90.
17. Orenstein WO. Eradicating polio: how the world’s pediatricians can help stop this crippling illness forever. *Pediatrics* 2015;135(1):196-202.

A new challenge for the world: the eradication of polio

Ángela Gentile, M.D.^a and Héctor Abate, M.D.^b

ABSTRACT

Poliovirus infects 100% of susceptible individuals and causes acute flaccid paralysis in one out of 200 infections. Type 1 causes epidemic poliomyelitis; type 2 has been eradicated worldwide; and type 3 is close to being eradicated. In this region, the last case of wild poliovirus occurred in Peru in 1991. There are still two endemic countries: Afghanistan and Pakistan, but countries where there is no circulation of the wild poliovirus have also reported imported cases of polio. In May 2012, the World Health Assembly declared the polio eradication a programmatic emergency for global public health and, as a result, developed the Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018. The Plan has four objectives: 1) Detect and interrupt all poliovirus transmission and maintain surveillance of acute flaccid paralysis in children < 15 years. 2) Strengthen immunization systems and withdraw oral polio vaccine by the first trimester of 2016. Replace the trivalent oral polio vaccine with the bivalent oral vaccine, containing serotypes 1 and 3, and introduce the inactivated polio vaccine in all immunization schedules to maintain immunity against poliovirus type 2. 3) Contain poliovirus and certify interruption of transmission. 4) Plan the exploitation of the fight against polio and its impact on public health. The plan is expected to reach its goals by 2018; all use of the oral polio vaccine will be interrupted thereafter. Change in immunization schedules will require pediatricians to provide advice and guidance to families depending on the varied situations of everyday practice.

Key words: poliomyelitis, eradication, immunization.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.557>

Poliovirus belongs to the *Enterovirus* genus of the *Picornaviridae* family. There are three types: type 1, which most commonly causes epidemic poliomyelitis; type 2, which has been eradicated worldwide; and type 3, which has geographically limited circulation and is close to being eradicated.¹

Poliovirus is highly contagious. It generally infects 100% of susceptible individuals, especially children younger than 5 years old. Asymmetric acute flaccid paralysis (AFP), with areflexia

in the affected extremity but no sensory deficit, occurs only in 1 out of 200 primary infections.² The paralytic polio case/infection ratio varies depending on poliovirus type: type 1, 1/190 infections; type 2, 1/1886; and type 3, 1/1149. The main route of transmission is fecal-oral transmission, especially in developing countries due to poor hygienic and sanitary conditions. The incubation period (from infection to paralysis onset) usually ranges from 7 to 21 days (3-35 days), and the virus spreads rapidly. Virus excretion is greater before the onset of paralysis and during the first two weeks, when it is present in the throat and in high concentration in feces. In some people, excretion may last up to two months.³

Poliomyelitis was always supposed to be an eradicable disease because it has no animal reservoir. The implementation of an effective prevention tool, the oral and the inactivated polio vaccines, dramatically reduced paralytic poliomyelitis and became one of the most successful public health programs worldwide.⁴ Besides, the virus does not easily survive in the environment, making it vulnerable. However, given that the infection is highly symptomatic (72%) and that there are other diseases with similar symptoms, other difficulties have been identified.

The last case of wild poliovirus (WPV) in this region was detected in Peru in 1991. In 1994, the Global Commission for the Certification of the Eradication of Poliomyelitis reviewed the evidence available in every country or territory and concluded that endemic WPV circulation had stopped across the continent, making the Americas the first region to achieve this goal worldwide.⁵

- a. Division of Epidemiology of Hospital de Niños R. Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires. Member of the Regional Committee for the Eradication of Polio.
- b. National Committee on Infectious Diseases of the Argentine Society of Pediatrics.

E-mail address:
Ángela Gentile, M.D.:
angelagentile21@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-22-2016

Accepted: 4-04-2016

In the following years, other three regions were certified to be polio-free: the Western Pacific region in 2000; the European region in June 2002; and the South-East Asia region (including India) in March 2014. At present, there are only two endemic countries: Afghanistan and Pakistan. However, some non-endemic countries have reported, after several years of no WPV circulation, imported cases of polio that resulted in secondary cases.^{6,7}

In May 2012, the World Health Assembly declared the polio eradication a programmatic emergency for global public health and called to implement a comprehensive endgame strategy for polio eradication. As a result, the Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018 was developed.^{8,9}

The plan offers a comprehensive approach to fully achieve eradication, including the elimination of all polio diseases, either caused by WPV or related to the vaccine. This strategic plan, **which will be simultaneously implemented worldwide**, has four objectives:

1. Detect and interrupt all poliovirus transmission

The strategy of the epidemiological surveillance system is to report and study all cases of AFP in children younger than 15 years of age, as usual, in order to detect WPV circulation, or demonstrate its absence, or to prove that surveillance meets

the performance requirements to obtain the certification.

AFP surveillance will continue to be the priority mechanism to detect poliovirus circulation. An adequate epidemiological surveillance, with good-quality data, serves as guidance for immunization activities. For this reason, compliance with each country's surveillance indicators is critical.¹⁰

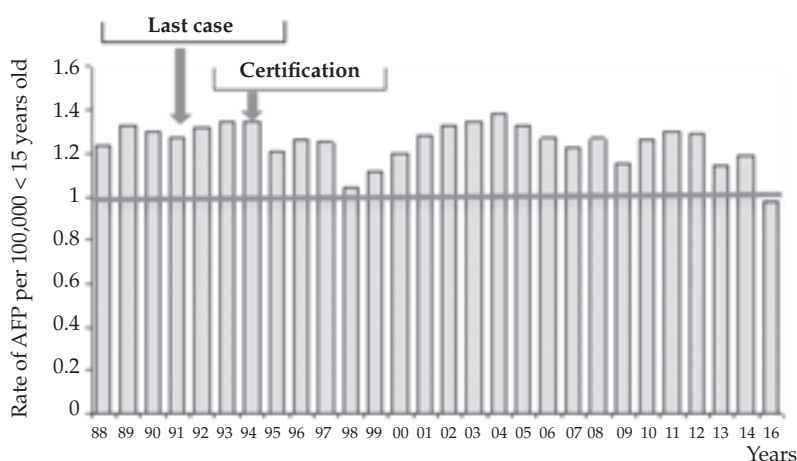
The two key indicators of surveillance performance are:

- Non-poliomyelitis AFP in children < 15 years: minimum goal $\geq 1/100,000$ in the < 15-year-old population; or, in endemic countries with outbreaks or at risk for imported polio cases, $\geq 2/100,000$ in the < 15-year-old population. The rate of case reporting has been achieved in the region since 1988.
- Adequate stool samples: collected at least 24 hours apart and within 14 days of the onset of paralysis. Minimum goal: $\geq 80\%$. The percentage of AFP cases with adequate samples and testing within 48 hours were not reached in the past recent years, except in some countries of the region (Figures 1, 2, 3).

2. Strengthen immunization systems and withdraw oral polio vaccine (OPV)

Vaccines containing live attenuated viruses are highly effective against WPV but, in rare cases, may cause AFP by means of two different mechanisms:^{11,12}

FIGURE 1: Rate of acute flaccid paralysis reported per 100,000 < 15 years old. Region of the Americas, 1988-2015



Source: ISIS, PESS or reported by countries to the FGL-IM/PAHO.

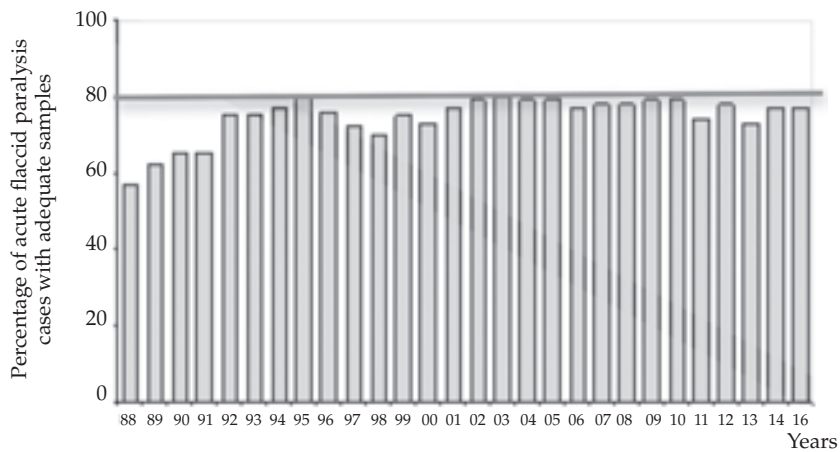
AFP: acute flaccid paralysis. PESS: Polio Eradication Surveillance System. ISIS: Integrated Surveillance and Informatics Services.

1. *Reacquisition of neurovirulence*: live attenuated viruses contained in the OPV may, by means of prolonged replication in an immunosuppressed individual or a community with a low immunization coverage, reacquire the neurovirulence and transmissibility typical of WPV. Such viruses may cause paralytic poliomyelitis cases or outbreaks. Genetic divergence of type 1 and type 3 poliomyelitis should be higher than 1% while that of type 2 should be higher than 0.6%.

Vaccine-derived polioviruses are sub-divided into three categories:

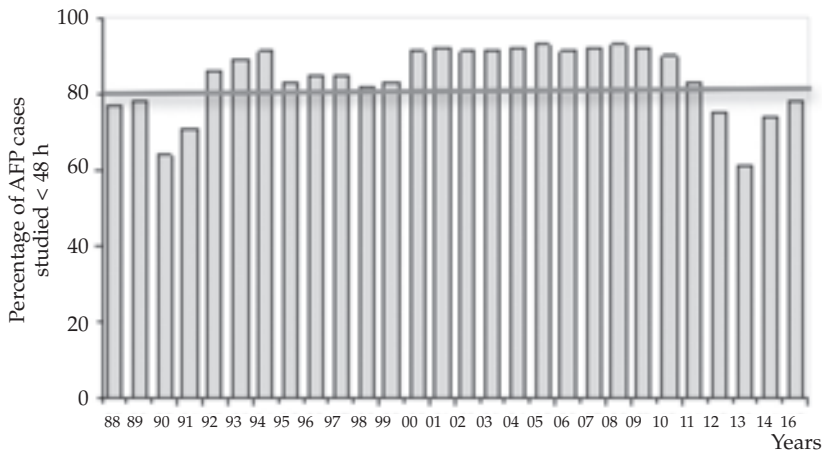
- a. Circulating vaccine-derived poliovirus (cVDPV): when there is evidence of person-to-person transmission in the community. cVDPV was first described in 2000 during an outbreak on the island of Hispaniola (Haiti and Dominican Republic). Recent experience indicates that a low immunization coverage is a major risk factor for cVDPV outbreaks. These

FIGURE 2: Percentage of acute flaccid paralysis cases with adequate samples. Region of the Americas, 1988-2015



Source: ISIS, PESS or reported by countries to the FGL-IM/PAHO. AFP: acute flaccid paralysis. PESS: Polio Eradication Surveillance System. ISIS: Integrated Surveillance and Informatics Services.

FIGURE 3: Percentage of acute flaccid paralysis cases studied < 48 h. Region of the Americas, 1988-2015



Source: ISIS, PESS or reported by countries to the FGL-IM/PAHO. AFP: acute flaccid paralysis.

viruses are capable of becoming endemic, as observed in the island of Hispaniola, Nigeria, and Egypt.¹³

- b. Immunodeficiency-related vaccine-derived poliovirus (iVDPV): this mainly occurs in cases of B-cell immunodeficiency.¹ Virus excretion in people with immune system impairment is prolonged; cases of virus excretion for 10 or more years have been reported.
 - c. Ambiguous vaccine-derived poliovirus: either isolated from people with no known immunodeficiency, or isolated from sewage whose ultimate source is unknown.
2. *Mutation associated with neurovirulence*: this mechanism is the cause of vaccine-associated paralytic polio (VAPP). This is an uncommon event, associated with the administration of the OPV, and caused by a mutated virus that regained its neurovirulence. In the region of the Americas, the estimated risk of VAPP in a vaccine receptor or a close contact is 1/7.68 million doses administered (95% confidence interval of 1/6.73-1/8.95 million doses administered). Worldwide, there are 250-500 estimated VAPP cases per year; out of these, nearly 40% are caused by type 2 contained in the trivalent oral polio vaccine (tOPV).^{11,12,13}

Steps are as follows:

- a. At the end of 2015 and up to the first trimester of 2016, always before the switch or at the same time, it is necessary to introduce at least one dose of the inactivated polio vaccine (IPV) in all routine immunization schedules. That is to say, before switching from the tOPV to the bivalent oral polio vaccine (bOPV), which contains type 1 and type 3 poliovirus.¹⁴ At this stage, studies conducted in Latin America on bOPV immunogenicity following one or more IPV doses have been crucial. A study conducted by O’Ryan et al. investigated seroconversion rates against type 1 and type 3 poliovirus, and the proportion of children with protective antibodies; also sequential regimens containing IPV and bOPV were compared to those containing only IPV. It was established that one or two bOPV doses, following IPV regimens, did not provide different titers or percentages of protected children. In a study of immunogenicity of one versus two versus three IPV doses

in a sequential regimen with bOPV, it was observed that two or three IPV doses provided a better seroconversion, and that one dose provided protection and induced immunity if followed by exposure to the vaccine virus. The study of an IPV effect on poliovirus excretion in stools showed a greater impact on excretion when the bOPV was administered to a child who had already received the IPV than when three IPV doses were administered without the bOPV.¹⁵

These studies allow health authorities certain flexibility when choosing an immunization schedule with one or two IPV doses followed by the bOPV.

- b. In the second fortnight of April 2016, the tOPV should be switched to the bOPV (which does not contain type 2 poliovirus) in routine immunization schedules and in polio immunization campaigns.¹⁴
- c. Eventual withdrawal of all OPV should be planned.¹⁴

The introduction of the IPV is key for the eradication and endgame plan and for the worldwide preparation towards risk reduction in association with the withdrawal of the type 2 component in the OPV. It is critical to introduce at least one IPV dose by the end of 2015. In Argentina, two doses will be introduced as of May 1st, 2016.

The main role of the IPV will be to maintain immunity against type 2 poliovirus while the type 2 poliovirus component in the OPV is withdrawn from the market worldwide. More specifically, IPV introduction is necessary for the following reasons:

- *To reduce risks*. Once type 2 OPV is withdrawn from the market globally, there will be an unprecedented accumulation of individuals susceptible to this type of poliovirus. Using the IPV will help to maintain immunity and prevent type 2 poliovirus emergency, if this is reintroduced. Therefore, a region where the population has gained immunity through the IPV would have a lower risk for re-emergence or reintroduction of the type 2 WPV or vaccine-derived WPV.
- *To interrupt transmission in case of an outbreak*. If it is necessary to use the type 2 monovalent oral polio vaccine (mOPV) to control an outbreak, it will be easier to reach immunity levels required to interrupt transmission in a population that has already received the IPV.

Therefore, introducing the IPV may facilitate the management of future outbreaks.

Although type 2 WPV has been eradicated, and this has been officially announced by members of the Global Commission on September 20th, 2015,¹⁶ vaccine-related type 2 viruses continue causing most cVDPV outbreaks and VAPP cases. Therefore, type 2 OPV brings more risks than benefits, and hinders global efforts to eradicate poliomyelitis. For this reason, the tOPV will be replaced with the bOPV, which will continue to fight type 1 and type 3 poliovirus. Once these types are eradicated, the bOPV will also be withdrawn from the market.

The World Health Organization's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization has called for the withdrawal of the tOPV, which contains type 2 poliovirus, during 2016. This will set the stage for ending bOPV use by 2019-2020, once worldwide eradication has been achieved. As a risk mitigation measure, the SAGE recommends that before switching from the tOPV to the bOPV, every country currently using the OPV in their routine immunization schedules should introduce at least one IPV dose in their routine schedules, i.e., by the end of 2015.

Countries with lower risk levels will change to the IPV after the planned switch due to a low IPV availability. Argentina, which is in the latter group, will switch to the IPV and replace the tOPV with the bOPV at the same time.

Throughout this process it is critical to maintain adequate vaccine coverage levels: at least a 95% global coverage and a higher than 90% coverage in each district or municipality.

3. Contain poliovirus and certify interruption of transmission

The 68th World Health Assembly calls countries to adequately confine type 2 WPV in essential facilities before the end of 2015 and type 2 Sabin poliovirus strains within three months as of the global withdrawal of the type 2 component in the OPV, in April 2016 (WHA68.3 resolution dated May 26th, 2015).

The objectives include reducing the risk of reintroduction to a minimum following eradication and containment of WPV, the sequential interruption of routine OPV use, and the introduction of the specific-type IPV by reducing the number of laboratories where polioviruses are contained and that play critical roles in vaccine production, diagnosis, referral and research, in compliance with all necessary warranties.

A national survey was conducted among laboratories and laboratory facilities and an inventory was made of infectious or potentially infectious WPV or bOPV materials. Non-essential facilities agreed to destroy all unnecessary or potentially infectious WPV or bOPV materials. Essential facilities retaining polioviruses will be defined by health authorities and be certified nationwide to ensure adequate containment.

4. Plan the exploitation of the fight against polio and its impact on public health

The region may help with global documentation by sharing its experience and lessons learned. The goal is to establish the impact caused by the Expanded Programme on Immunization (EPI) and polio eradication on the Americas' health systems, specifically community involvement and management strengthening at each level of public health.¹⁷

In this process, pediatricians' role is important, especially in terms of epidemiological surveillance and immunization actions. Immediately reporting all AFP cases will allow to monitor this process and quickly detect all cases of patients with cVDPV or outbreaks.

Change in immunization schedules will require pediatricians to provide advice and guidance to families depending on the varied situations of everyday practice. This is a historical time, just like when our predecessors witnessed the eradication of smallpox. Every country worldwide, including Argentina, faces the same challenges: coordinating sectors for the provision of the IPV, carrying out a massive and simultaneous destruction of the tOPV and replacing it with the bOPV, maintaining an adequate epidemiological surveillance with good-quality indicators and, most importantly, reaching commitment and vocation for union among everyone involved in this challenge. ■

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics. Infecciones por el virus de la Polio. In Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: Informe 2015 del Comité sobre Enfermedades Infecciosas*. 30.a ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Pp.644-50.
2. Sutter RW, Kew OM, Cochi SL, Aylward B. Poliovirus vaccine-live. In Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 6th ed. Edinburgh: Elsevier-Saunders; 2013. Pp.598-645.
3. Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol* 2010;172(11):1213-29.
4. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Progress towards interrupting wild poliovirus transmission worldwide, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(18):545-50.

5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). International Notes Certification of Poliomyelitis Eradication the Americas, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43(39):720-2.
6. Sánchez AL. La erradicación de la poliomiélitis en la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud. *Rev Esp Salud Pública* 2013;87(5):507-16.
7. Obregón R, Chitnis K, Morry C, Feek W, et al. Achieving polio eradication: a review of health communication evidence and lessons learned in India and Pakistan. *Bull World Health Organ* 2009;87(8):624-30.
8. World Health Organization. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018. Geneva, 2013. [Accessed on: July 24th, 2015. Available at: <http://www.polioeradication.org/ResourceLibrary/Strategyandwork.aspx>.
9. Aylward B, Tangermann R. The global polio eradication initiative: lessons learned and prospects for success. *Vaccine* 2011;29(Suppl 4):D80-5.
10. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia y Red Mundial de Laboratorios Antipoliomielíticos. Vigilancia para detectar los casos de Poliomiélitis. Ginebra, 2016. [Accessed on: April 5th, 2016. Available at: <http://www.who.int/topics/poliomyelitis/surveillance/es/>.
11. Platt LR, Estivariz CF, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis* 2014;210(Suppl 1):S380-9.
12. Diop OM, Burns CC, Sutter RW, Wassilak SG, et al. Update on Vaccine-Derived Polioviruses - Worldwide, January 2014-March 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(23):640-6.
13. Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ* 2004;82(1):16-23.
14. World Health Organization. Polio vaccines: WHO position paper, January 2014-recommendations. *Vaccine* 2014;32(33):4117-8.
15. O’Ryan M, Bandyopadhyay AS, Villena R, Espinoza M, et al. Inactivated poliovirus vaccine given alone or in a sequential schedule with bivalent oral poliovirus vaccine in Chilean infants: a randomised, controlled, open-label, phase 4, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(11):1273-82.
16. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Geneva, 2015. Report Nro 50, 2015, 90.
17. Orenstein WO. Eradicating polio: how the world’s pediatricians can help stop this crippling illness forever. *Pediatrics* 2015;135(1):196-202.

Enfermedad hepática grasa no alcohólica: una nueva epidemia en la edad pediátrica

Non-alcoholic fatty liver disease: a new epidemic in children

Dra. Mirta Ciocca^a, Dra. Margarita Ramonet^b y Dr. Fernando Álvarez^c

RESUMEN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es considerada una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática en adultos y niños, lo que coincide con el aumento de la prevalencia de obesidad en ambas poblaciones, en el mundo. Es una enfermedad multifactorial que involucra un amplio espectro de afecciones hepáticas, que van desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis, caracterizada por hallazgos histopatológicos de inflamación y fibrosis. La patogenia y la progresión están aún incompletamente comprendidas y un conocimiento más cabal de ellas podrá contribuir al desarrollo de pruebas diagnósticas no invasivas y nuevas terapéuticas. La biopsia hepática representa el patrón para el diagnóstico de la fase evolutiva. Aunque las modificaciones del estilo de vida constituyen el objetivo central del tratamiento, el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos podría ser promisorio para pacientes que no responden a la terapia de primera línea.

Palabras clave: enfermedad del hígado graso no alcohólico, obesidad infantil, esteatosis hepática.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.563>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.563>

- a. Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico. Hospital Alemán. Buenos Aires.
- b. Miembro titular del Comité Nacional de Hepatología, Sociedad Argentina de Pediatría (SAP). Miembro del Comité Permanente de la International Pediatric Association (IPA).
- c. Departamento de Pediatría. CHU Sainte-Justine. Universidad de Montreal. Canadá.

Correspondencia:

Dra. Mirta Ciocca,
mciocca@intramed.net

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 18-3-2016

Aceptado: 4-5-2016

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (*non-alcoholic fatty liver disease*; NAFLD, por sus siglas en inglés) consiste en la infiltración grasa de más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo de alcohol, enfermedades hepáticas inducidas por virus, autoinmunes, metabólicas, drogas, etc.; mientras que la esteatohepatitis no alcohólica (*non-alcoholic steatohepatitis*; NASH, por sus siglas en inglés) se caracteriza, además, por hallazgos histopatológicos inflamatorios o fibrosis.¹⁻³

Epidemiología

La NAFLD está considerada, durante las tres últimas décadas, como una de las causas más frecuentes

de enfermedad hepática en adultos y niños, lo que coincide con el aumento en la prevalencia de obesidad en ambas poblaciones.⁴

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad es una enfermedad crónica compleja y multifactorial que se presenta cuando el consumo de alimentos calóricos supera el gasto energético durante un período suficientemente prolongado. Se inicia, con frecuencia, en la infancia o en la adolescencia y está caracterizada por el aumento de grasa corporal, cuya magnitud y distribución condicionan la salud del individuo.

Es el trastorno nutricional crónico más frecuente en países desarrollados; su prevalencia global es del 16% en edades de entre los 6 y los 12 años. El incremento en las últimas décadas varió entre 2 y 4 veces.

Los niños obesos en edad preescolar tienen 5 veces más probabilidad de presentar sobrepeso en la adolescencia. El 40% de los niños de 7 años y el 70% de los adolescentes con obesidad mantienen la enfermedad en la adultez.⁵

La prevalencia de la NAFLD está influenciada por varios factores que se originan en una interacción genética y ambiental. Existe una fuerte relación con determinantes ambientales, particularmente en el ámbito familiar, que es el origen de factores que condicionan el balance energético en los niños pequeños. Los padres desempeñan un rol muy importante en la etiología de la obesidad: el estado socioeconómico, el nivel de educación, el trabajo de ambos, el sobrepeso, las relaciones intrafamiliares, la comunicación intrafamiliar, así como la elección de los alimentos y la práctica de actividad física.

El sobrepeso y la obesidad constituyen problemas generalizados en el mundo, específicamente, en América Latina y, sobre todo, en América del Norte y el Caribe, que indican que el sobrepeso afecta a un 23% de los adultos y a un 7% de los niños en edad preescolar.⁶ En la región, los países del Caribe muestran la más alta prevalencia en adultos. Los países con más obesos son San Cristóbal y Nieves (40,9%), seguido de Bahamas (35%) y Barbados (33,4%). En Latinoamérica, México es el país con mayor tasa de obesidad, que afecta al 32,8% de los adultos; en Venezuela, el 30,8%; en Argentina, el 29,4%; y, en Chile, el 29,1%. En el año 2013, más de 42 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso en el mundo, de los cuales más del 80% vivía en países en desarrollo.⁷

¿Cuál es la causa del aumento de los índices de sobrepeso y obesidad infantil en los últimos años?

El crecimiento mundial de la obesidad infantil es producto de múltiples factores, entre los que se destacan los siguientes:

- El aumento del consumo de alimentos industrializados de bajo costo, ricos en grasa, azúcares y sal, pero pobres en fibra y otros nutrientes.
- Los elevados precios de las frutas, los vegetales frescos y otros alimentos de alta calidad nutricional.
- Las estrategias de las corporaciones para aumentar la disponibilidad y el acceso a los alimentos procesados y sus acciones de *marketing* para promover el consumo de alimentos no saludables y bebidas azucaradas en la infancia.
- La disminución de la actividad física, debida a los estilos de vida cada vez más sedentarios y a las características de la vida urbana.⁷

A causa del aumento de la incidencia de la obesidad, entre el 20% y el 30% de los adultos y entre el 3% y el 10% de los niños, con una relación masculino-femenino de 2:1 (países occidentales), pueden sufrir de NAFLD. Alcanzan, aproximadamente, del 70% al 80% si consideramos la población de niños obesos.⁸

En un estudio realizado en San Diego (EE. UU.), de 742 autopsias en una población de 2 a 19 años, entre 1993 y 2003, el 9,6% presentaba NAFLD, que se incrementó al 38% en niños obesos. En relación con las etnias, se observaron los siguientes porcentajes: hispánicos, 12%; asiáticos, 10,2%; anglosajones, 8,6%; y afroamericanos, 1,5%.⁹

La prevalencia de la NAFLD aumenta con

la edad; es más frecuente entre los 11 y los 13 años, en asociación con los cambios hormonales y el desarrollo de una resistencia periférica a la insulina.¹⁰

Feldstein y col., en un estudio sobre la historia natural de la NAFLD, en una población de 66 niños, con una edad promedio de $13,9 \pm 3,9$ años, durante un período de 20 años, hallaron que, en cuatro niños, la enfermedad se desarrollaba hacia la cirrosis y la enfermedad hepática terminal, con la necesidad de un trasplante hepático en su evolución.¹¹

Patogenia

La patogenia y la progresión de la NAFLD están aún comprendidas de manera incompleta. Fue considerada clásicamente como un proceso en dos etapas. Durante la primera etapa, se produce acumulación de grasa en el hígado (esteatosis), hiperinsulinemia e insulinoresistencia, influenciada por la existencia de susceptibilidad genética, mecanismos epigenéticos, un estilo de vida sedentario y dietas hipercalóricas. La esteatosis obedece a la liberación aumentada por el tejido adiposo, una lipogénesis aumentada y el metabolismo de los ácidos grasos alterado. Los triglicéridos acumulados en el hígado derivan, mayormente, de la lipólisis del tejido adiposo (60%) y lipogénesis hepática *de novo* (26%), y el aporte de la dieta como quilomicrones es mínimo (14%).

La acumulación de lípidos hepáticos exacerba la resistencia a la insulina al interferir en la fosforilación de los receptores de insulina. Esta situación predispone a la segunda etapa, caracterizada por la producción de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, alteración de citoquinas proinflamatorias y activación de las células estrelladas. Estos fenómenos van a conducir a la producción de necrosis, inflamación y fibrosis intrahepática.

Recientemente, se ha propuesto que una afectación de la microbiota y el aumento de la permeabilidad intestinal incrementan la exposición del hígado a productos bacterianos derivados de este, tales como los lipopolisacáridos. Estos productos estimulan los receptores del sistema inmune innatos, los cuales conducen a la activación de los procesos de inflamación y fibrogénesis hepática.

Las células estrelladas del hígado son consideradas la principal fuente productora de matriz extracelular durante el desarrollo de NASH. Además, el compartimento de células

hepáticas progenitoras está expandido en niños con NAFLD y su activación participa en la respuesta hepática al estrés oxidativo, en la progresión de la enfermedad y el desarrollo de fibrosis.

Las adipocitoquinas están involucradas en la progresión de esteatosis simple a NASH. Los adipocitos o las células inflamatorias (fundamentalmente, los macrófagos), que infiltran el tejido adiposo en situación de resistencia a la insulina, son responsables de la secreción de adipocitoquinas. La expansión del tejido adiposo, particularmente de la grasa visceral, está asociada con una disminución en la liberación de citoquinas antiinflamatorias y un incremento de moléculas proinflamatorias.

En los últimos años, las teorías fisiopatológicas de la NAFLD se han complementado con el descubrimiento de nuevos polimorfismos genéticos, que podrían promover el desarrollo de NAFLD y luego la progresión a NASH. Cada polimorfismo participa de una etapa diferente, y, en el futuro, la fisiopatología podría considerarse como una "hipótesis de múltiples etapas".^{1,8,12-14}

Clínica

La mayor parte de los niños con NAFLD no presentan síntomas. En algunos casos, se describen síntomas inespecíficos, como dolor abdominal y fatiga. Al momento del examen físico, se observa una circunferencia abdominal aumentada, estrías cutáneas y la presencia de acantosis nigricans en los pliegues cutáneos, las axilas y el cuello, signo característico de resistencia a la insulina. La hepatomegalia se puede detectar en el 50% de los casos, mientras que la esplenomegalia es menos frecuente y se asocia con signos de enfermedad hepática avanzada.

Los niveles de alanina transaminasa (ALT), fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa pueden estar elevados. La resistencia a la insulina, dislipidemia e hiperuricemia son parámetros orientadores del síndrome metabólico.^{12,15,16}

La medición de la circunferencia abdominal (medida sobre las crestas ilíacas superiores) representa un parámetro antropométrico importante para identificar la adiposidad central, y su incremento puede predecir el riesgo de resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.

El índice de masa corporal (IMC) es una herramienta simple, de bajo costo y fácilmente disponible de la relación entre el peso y la talla, que se utiliza, con frecuencia, para identificar el sobrepeso y la obesidad.⁸

La complejidad del proceso multifactorial y la variedad de los hallazgos histopatológicos de la NAFLD dificultan los esfuerzos para diseñar una adecuada intervención terapéutica.

La aplicación de un algoritmo pediátrico puede ayudar a unificar criterios diagnósticos y a la derivación oportuna de estos pacientes⁴ (Figura 1).

Diagnóstico

Debe sospecharse NAFLD en pacientes con sobrepeso u obesidad que presentan hallazgos ultrasonográficos compatibles o ALT elevada (de 2 a 3 veces el límite superior normal). Sin embargo, la ALT no es ni sensible ni específica de NAFLD, ya que los valores pueden fluctuar y hasta ser normales en pacientes con NAFLD, NASH y aun cirrosis.^{8,12,17}

La biopsia hepática se considera el patrón para el diagnóstico de NAFLD y puede distinguir la esteatosis simple de la NASH, definir el grado de fibrosis y colaborar en el diagnóstico diferencial. No obstante, es un procedimiento invasivo, relativamente costoso y asociado a un número infrecuente pero significativo de complicaciones. Además, hay que considerar el error de muestreo al representar una mínima porción del órgano (aproximadamente, 1/50 000), en una patología con distribución desigual.^{1-3,8}

Debido a la elevada prevalencia de la NAFLD, las limitaciones y dificultades de la biopsia hepática, surge la necesidad de contar con modalidades diagnósticas no invasivas. Para este fin, se estudiaron numerosos biomarcadores, pero ninguno resultó suficientemente preciso hasta el momento.^{7,8,12,16}

La ultrasonografía hepática es uno de los estudios de imágenes más utilizado; es la prueba inicial en los pacientes en los que se sospecha NAFLD. Constituye un estudio muy atractivo por su disponibilidad amplia, bajo costo y ausencia de radiación. Sin embargo, no resulta efectiva para detectar esteatosis leve (aproximadamente, < 20% de infiltración grasa), por lo cual un hallazgo normal no descarta NAFLD. Además, depende del operador y del intérprete, con acuerdo intra- e interobservador subóptimo. Su eficiencia también está limitada en pacientes con obesidad mórbida.¹²⁻¹⁶

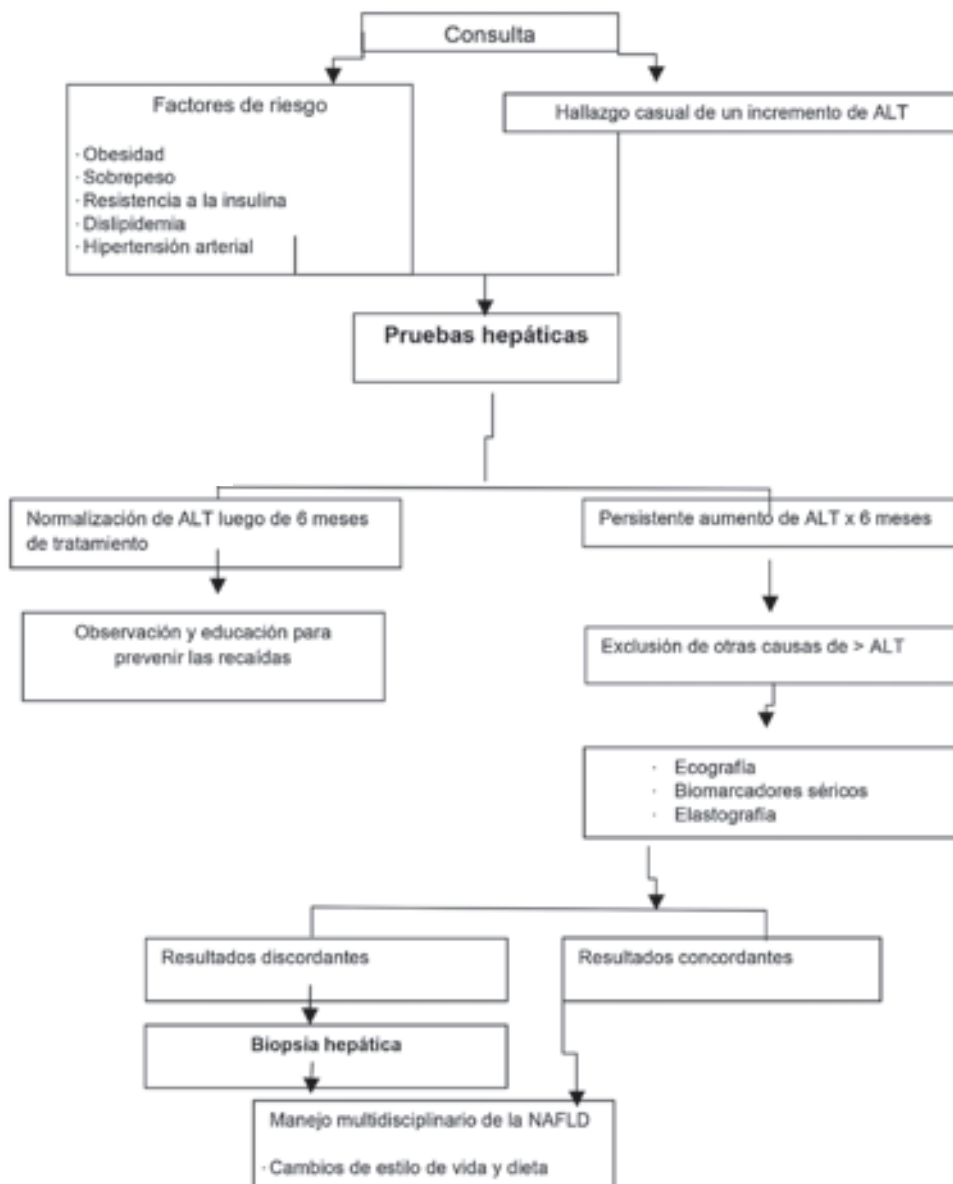
La tomografía computada puede contribuir al diagnóstico de esteatosis hepática. Tiene mayor especificidad que la ultrasonografía, pero no se aconseja su uso rutinario, debido a la exposición a radiación que genera.^{12,15-18}

La resonancia nuclear magnética (RNM) puede proporcionar una medida cuantitativa de la grasa infiltrada, aunque existen escasos estudios vinculados con su utilización en la población pediátrica. Puede detectar hasta un 3% de esteatosis y está sometida a menor variabilidad, lo que le otorga mayor sensibilidad que la ultrasonografía. Sus limitaciones radican en el elevado costo, el

prolongado tiempo de realización del escaneo y la frecuente necesidad de sedación en niños pequeños.^{12,16,18-20}

La espectroscopía de RNM es el método de imágenes más preciso para la detección y cuantificación de la esteatosis. En adultos, demostró una sensibilidad y especificidad del 100% y 97%, respectivamente. Sin embargo, este método tiene las mismas limitaciones que la

FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico. Alisi, A.,⁴ adaptado por los autores



ALT: alanina transaminasa; NAFLD: enfermedad hepática grasa no alcohólica.

RNM y necesita un equipo específico, disponible solamente en centros especializados.^{10,12,16}

La elastografía es una técnica aprobada en EE. UU. por la *Food and Drug Administration* (FDA) para adultos. Consiste en la medición de la velocidad de propagación de ondas elásticas a través del hígado y sirve para evaluar el grado de fibrosis hepática en el paciente de forma no invasiva. En la edad pediátrica, hay estudios de investigación en marcha que nos van a permitir definir su utilidad en esta etapa.^{10,12,16}

Diagnóstico diferencial

La presencia de transaminasas aumentadas en un paciente con sobrepeso u obesidad no es diagnóstico de NAFLD/NASH. Es necesario descartar otras enfermedades musculares o hepáticas antes de vincular al niño/adolescente con dicho diagnóstico.

La NAFLD, por lo general, no ocurre en niños muy pequeños (menores de 3 años) y es rara en menores de 10 años. Para establecer el diagnóstico diferencial, debemos considerar, primero, el cuadro clínico, luego, los hallazgos humorales y, finalmente, la biopsia hepática.

La presencia de esteatosis microvesicular debe alertar acerca de los siguientes diagnósticos posibles: enfermedades mitocondriales, defectos de la oxidación de ácidos grasos, trastornos del ciclo de la urea, deficiencia de lipasa ácida lisosomal (enfermedades de Wolman y de almacenamiento de ésteres de colesterol) y hepatotoxicidad por valproato de sodio. Si estamos frente a una enfermedad hepática crónica con esteatosis hepática que necesitamos diferenciar de NAFLD/NASH, debemos pensar en enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, hepatitis C crónica, fibrosis quística, deficiencia de alfa-1-antitripsina, etc. En la *Tabla 1*, se completan los diagnósticos diferenciales más frecuentes de esta entidad.^{12,16,18}

Tratamiento

Considerando que la NAFLD puede progresar a enfermedad hepática avanzada y cirrosis, los pacientes deben ser tratados tempranamente.

• Dieta y modificaciones del estilo de vida

El objetivo principal del tratamiento es la implementación de modificaciones del estilo de vida para lograr una pérdida de peso gradual. Una pérdida de peso rápida puede acelerar el proceso inflamatorio a nivel hepático. Al reducir el aporte alimentario e incrementar la actividad física, los pacientes pueden ir perdiendo peso paulatinamente. Se ha demostrado que una reducción del 5% en el IMC se asocia con cambios significativos en la circunferencia abdominal y descenso de los niveles de colesterol, triglicéridos y resistencia a la insulina en niños y disminución de las enzimas hepáticas en adultos. El impacto en la resistencia a la insulina se asocia con la mejoría de la NAFLD. Además, con los cambios en el estilo de vida luego de 24 meses, puede observarse una mejoría histológica notable.

Las dietas infantiles deben estar bien balanceadas para promover un crecimiento armónico. Es aconsejable una reducción en el consumo de hidratos de carbono de liberación rápida (alimentos con fructosa), no solo para mejorar la resistencia a la insulina y reducir la lipogénesis, sino también para contrarrestar los efectos fibrogénicos y proinflamatorios de la fructosa.

En el tratamiento de la obesidad infantil, es fundamental el compromiso de los padres. Se ha demostrado que un cambio de conducta en la familia debe ser el principal objetivo del tratamiento del niño obeso.

Futuros estudios podrán definir el grado de descenso ponderal necesario en el niño para lograr una importante mejoría histológica, como

Tabla 1. Causas de esteatosis hepática en niños

Genético-metabólicas	Nutricionales	Sistémicas	Farmacológicas
Deficiencia de alfa-1-antitripsina	Obesidad	Hepatitis autoinmune	Glucocorticoides
Déficit de lipasa ácida lisosomal	Nutrición parenteral total	Enfermedad celíaca	Metotrexato
Desórdenes congénitos de la glicosilación		Fibrosis quística	Toxinas (alcohol, pesticidas, etc.)
Defectos de oxidación de ácidos grasos		Diabetes tipo I	Valproato
Galactosemia		Hepatitis C	
Enfermedades por depósito de glucógeno		Enfermedad inflamatoria intestinal	
Fructosemia		Síndrome de Reye	
Tirosinemia tipo I			
Enfermedad de Wilson			

así también cuál es la dieta más apropiada para lograr este objetivo.^{8,12,14,17,21-23}

• Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la NAFLD ha sido un área de investigación en los últimos años. Ninguno de los fármacos estudiados ha demostrado ser útil en la edad pediátrica.

Los pacientes con NASH y diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad hepática más agresiva. Entre los agentes capaces de aumentar la sensibilidad a la insulina en la edad pediátrica, se ha estudiado solamente la metformina, que resultó segura y efectiva en el tratamiento de la diabetes infantil. No se recomienda el uso de este fármaco en pacientes no diabéticos, fuera del campo de la investigación clínica.

Debido a que el estrés oxidativo es considerado un participante potencial en el desarrollo de NASH, se han estudiado una serie de antioxidantes como tratamientos posibles. Un estudio pediátrico, controlado, aleatorizado comparó los tratamientos con vitamina C, vitamina E y placebo, y demostró que 2 años de tratamiento en pacientes con NAFLD con antioxidantes no produjo más mejoría histológica que la dieta y el ejercicio.

Considerando el rol potencial de la flora microbiana en la patogenia de la NAFLD, la modificación de la microbiota intestinal puede colaborar en la prevención y desarrollo de esteatohepatitis. Los resultados preliminares de estudios que utilizan prebióticos y probióticos son promisorios.^{8,12,14,16,23}

• Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica puede disminuir el grado de esteatosis, inflamación hepática y fibrosis en NAFLD. El *bypass* gástrico en Y de Roux es un procedimiento seguro y efectivo para adolescentes extremadamente obesos. Se debe considerar en pacientes seleccionados, con un IMC > 40 kg/m² con comorbilidades graves, tales como NAFLD, o en aquellos con un IMC > 50 kg/m² con comorbilidades más leves. En su indicación pediátrica, es necesario considerar la madurez física y psicológica del paciente, el deseo personal de ser sometido a este, los intentos previos destinados a disminuir el peso y la capacidad de cumplir con el seguimiento necesario.^{24,25}

CONCLUSIONES

- La NAFLD es considerada la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adolescentes.
- Es fundamental su detección y tratamiento tempranos para evitar la progresión hacia una enfermedad hepática terminal.
- El sobrepeso y la obesidad constituyen hoy una verdadera epidemia, como consecuencia de una conducta esencialmente sedentaria, con actividad física insuficiente y el acompañamiento de una dieta hipercalórica y desequilibrada.
- Los Gobiernos, las asociaciones internacionales, las sociedades científicas, la sociedad civil, las organizaciones no gubernamentales y el sector privado tienen una función crucial en la prevención de la obesidad y, por ende, de la NAFLD.
- Los pediatras desempeñan un rol primordial en el reconocimiento oportuno de esta patología y en la implementación de las medidas adecuadas para su prevención. ■

REFERENCIAS

1. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010;5:145-71.
2. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(4):195-203.
3. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42(3):641-9.
4. Alisi A, Feldstein AE, Vilani A, Raponi M, et al. Pediatric nonalcoholic liver disease: a multidisciplinary approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(3):152-61.
5. Nader PR, O'Brien M, Houts R, Bradley R, et al. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics* 2006;118(3):e594-601.
6. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional en América Latina y el Caribe 2013. [Acceso: 5 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/019/i3520s/i3520s.pdf>.
7. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2015. [Acceso: 5 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
8. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(5):700-13.
9. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118(4):1388-93.
10. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58(11):1538-44.
11. Berardis S, Sokol E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur J Pediatr* 2014;173(2):131-9.
12. Fusillo S, Rudolph B. Nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Rev* 2015;36(5):198-205.

13. Marzuillo P, Grandone A, Perrone L, Miraglia del Giudice E. Understanding the pathophysiological mechanisms in the pediatric non-alcoholic fatty liver disease: the role of genetics. *World J Hepatol* 2015;7(11):1439-43.
14. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? *J Hepatol* 2007;46(6):1133-42.
15. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(2):190-5.
16. Feldstein AE, Patton-Ku D, Boutelle KN. Obesity, nutrition and liver disease in children. *Clin Liver Dis* 2014;18(1):219-31.
17. Mann JP, Goonetilleke R, McKiernan P. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: a practical overview for non-specialists. *Arch Dis Child* 2015;100(7):673-7.
18. Marzuillo P, Grandone A, Perrone L, Miraglia del Giudice E. Controversy in the diagnosis of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015;21(21):6444-50.
19. Vos MB. Is it time to advance pediatric NAFLD diagnosis to the magnetic resonance imaging era? *Hepatology* 2015;61(6):1779-80.
20. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, Newton KP, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015;61(6):1887-95.
21. Koot BG, van der Baan-Slootweg OH, Tamminga-Smeulders CL, Rijcken TH, et al. Lifestyle intervention for non-alcoholic fatty liver disease: prospective cohort study of its efficacy and factors related to improvement. *Arch Dis Child* 2011;96(7):669-74.
22. De Bruyne RM, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fatty liver disease in children: eat now pay later. *Hepatol Int* 2010;4(1):375-85.
23. Gibson PS, Lang S, Gilbert M, Kamat D, et al. Assessment of diet and physical activity in paediatric non-alcoholic fatty liver disease patients: a United Kingdom case control study. *Nutrients* 2015;7(12):9721-33.
24. Vos MB. NAFLD in the transition from adolescence to young adulthood. *Clin Liver Dis* 2014;4(4):93-5.
25. Nobili V, Vajro P, Dezsöfi A, Fischler B, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(4):550-61.



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

ARCH DIS CHILD 2016. [Epub ahead of print]

¿Son los antihistamínicos efectivos en niños? (De Bruyne P, et al. *Are antihistamines effective in children? A review of the evidence*).

Comentario: Dra. Cintia Cruz, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" y Dr. Facundo García Bournissen, Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas (IMIPP), Consejo Nacional de Investigaciones en Ciencia y Tecnología (CONICET).

PEDIATRICS 2016;137(3):e2015-3013

Un modelo de acompañamiento de los padres para la atención del niño sano en comunidades de bajos recursos: estudio aleatorizado y controlado (Coker TR, et al. *A parent coach model for well-child care among low-income children: a randomized controlled trial*)

Comentario: Lic. en Antropología, Andrea Solans, UBA. Instituto Universitario del Hospital Italiano.

PEDIATR PULMONOL 2016;51:868-876

Eficacia del uso de corticoides orales en el tratamiento de episodios agudos de sibilancias en niños asmáticos en edad pre-escolar: revisión sistemática con meta-análisis (Castro-Rodriguez JA, et al. *Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: systematic review with meta-analysis*)

Comentario: Dr. Santiago Assaf, Unidad de Epilepsia y Trastornos del Sueño, Hospital Pte. Dr. Nicolás Avellaneda, Ciudad de Tucumán.

N ENGL J MED 2016;374(25):2430-40

Índice de masa corporal en 2.3 millones de adolescentes y muerte de causa cardiovascular en la adultez (Twig G, et al. *Body-Mass Index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood*)

Comentario: Dr. Pablo Durán, CLAP-OPS, Montevideo, Uruguay.

ARCH DIS CHILD 2016;101(8):701-8

Estrés moral en unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricos (Prentice T, et al. *Moral distress within neonatal and paediatric intensive care units: a systematic review*)

Comentario: Dr. Jorge O. Selandari, UCIP y miembro del Comité Hospitalario de Ética, Hospital de Pediatría Prof. J.P. Garrahan, Jefe de Pediatría y Terapia Intensiva Pediátrica del Sanatorio Güemes. Buenos Aires.

PEDIATR PULMONOL 2016 Jul 5. [Epub ahead of print]

Residencia rural, ambiente agropecuario y enfermedades alérgicas en adolescentes argentinos (Han YY, et al. *Rural residence, farming environment, and allergic diseases in Argentinean adolescents*)

Comentario: Dr. Alejandro Lozano, Profesor de Inmunología. Universidad Católica de Córdoba.

Non-alcoholic fatty liver disease: a new epidemic in children

Mirta Ciocca, M.D.,^a Margarita Ramonet, M.D.,^b and Fernando Álvarez, M.D.^c

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease is considered one of the most common causes of liver disease in adults and children, consistent with the increased prevalence of obesity in both populations worldwide. It is a multifactorial condition involving a broad spectrum of liver diseases that range from simple steatosis to steatohepatitis, and characterized by histological findings of inflammation and fibrosis. Its pathogenesis and progression are not fully understood yet, and a more complete understanding of liver disease may aid in developing new therapies and non-invasive diagnostic tools. Liver biopsy remains the gold standard for disease staging. Although lifestyle and diet modifications are the keys in non-alcoholic fatty liver disease treatment, the development of new drugs may be promising for patients failing first-line therapy.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, childhood obesity, hepatic steatosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.563>

INTRODUCTION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined by hepatic fat infiltration of more than 5% of hepatocytes, in the absence of alcohol intake, or viral, autoimmune, metabolic, drug-induced or other type of liver disease; whereas non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is also characterized by an histopathological pattern of inflammation or fibrosis.¹⁻³

Epidemiology

Over the past three decades, NAFLD has been considered one of the most common causes of liver disease in adults and children, consistent with the increased prevalence of obesity in both populations.⁴

According to the World Health Organization (WHO), obesity is a multifactorial and complex chronic disease occurring when calories consumed exceed energy expenditure over a long enough period. It usually

develops during childhood or adolescence, and is characterized by an increase in body fat, whose size and distribution have an impact on the subject's health.

Obesity is the most common nutritional disorder in developed countries. Its overall prevalence is 16% among children aged between 6 and 12 years old. Over the past decades, it has increased two- to fourfold.

Preschool obese children are five times more likely to be overweight during adolescence. Forty percent of 7-year-old children and 70% of adolescents with obesity become obese adults.⁵

The prevalence of NAFLD is affected by the interaction of several genetic and environmental factors. It is strongly related to environmental determining factors, especially in the family environment, which is where factors affecting energy balance in young children originate. Parents play a very important role in obesity etiology: socioeconomic level, education level, parental employment status, overweight, intra-familial relationships, intra-familial communication, food choice, and physical activity.

Overweight and obesity have become a generalized problem worldwide, especially in Latin America, and above all, in North America and the Caribbean, where 23% of adults and 7% of preschool children are overweight.⁶

In that region, Caribbean countries have the highest prevalence among adults. The countries with the highest obese population are Saint Kitts and Nevis (40.9%), followed by The Bahamas (35%), and Barbados (33.4%). In Latin America, Mexico is the country with the highest obesity

- a. Division of Hepatology and Pediatric Liver Transplant Hospital Alemán. Buenos Aires.
- b. Member of the National Committee of Hepatology, Argentine Society of Pediatrics (Sociedad Argentina de Pediatría, SAP). Member of the Standing Committee of the International Pediatric Association (IPA).
- c. Department of Pediatrics. CHU Sainte-Justine. University of Montreal. Canada.

E-mail address:
Mirta Ciocca, M.D.,
mciocca@intramed.net

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-18-2016
Accepted: 5-04-2016

rate, affecting 32.8% of adults; followed by Venezuela with 30.8%, Argentina with 29.4%, and Chile with 29.1%. In 2013, more than 42 million children younger than 5 years of age worldwide were overweight; of them, more than 80% lived in developing countries.⁷

What is the cause of the increasing rates of childhood overweight and obesity over the past years?

The worldwide increase in childhood obesity is the result of multiple factors, especially the following:

- There is an increased consumption of low-cost, industrial food rich in fat, sugar and salt, but poor in fiber and other nutrients.
- Fruit, fresh vegetables and other highly-nutritious food are costly.
- Corporations implement strategies to increase access to and availability of processed food and marketing actions aimed at promoting unhealthy food and sugar-sweetened beverages consumption during childhood.
- The level of physical activity has decreased due to a more sedentary lifestyle and urban life characteristics.⁷

Due to the increase in obesity, between 20% and 30% of adults and between 3% and 10% of children, at a 2:1 male:female ratio (Occidental countries), may develop NAFLD. They account for approximately 70-80% of the obese child population.⁸

In a study conducted in San Diego (USA), out of 742 autopsies done between 1993 and 2003 in the 2- to 19-year-old population, 9.6% had NAFLD, which increased to 38% among obese children. In relation to ethnicity, the following percentages were observed: Hispanic, 12%; Asian, 10.2%; Anglo-Saxon, 8.6%; and African American, 1.5%.⁹

NAFLD prevalence increases with age; it is more common among children aged 11 to 13 years old, in association with hormonal changes and the development of peripheral insulin resistance.¹⁰

Feldstein et al., in a study on the natural history of NAFLD conducted over a 20-year period in a population of 66 children, whose average age was 13.9 ± 3.9 years old, found that four children having NAFLD progressed to cirrhosis and end-stage liver disease and required a liver transplant.¹¹

Pathogenesis

NAFLD pathogenesis and progression are not fully understood yet. It has been typically

considered a two-stage disease. During the first stage, fat accumulates in the liver (steatosis), resulting in hyperinsulinemia and insulin resistance, influenced by genetic susceptibility, epigenetic mechanisms, a sedentary lifestyle, and a high-calorie diet. Steatosis is the consequence of an increased release by adipose tissue, an increased lipogenesis, and an altered fatty acid metabolism. The accumulation of triglycerides in the liver mostly results from adipose tissue lipolysis (60%) and hepatic *de novo* lipogenesis (26%), and their dietary contribution in terms of chylomicrons is minimal (14%).

Lipid accumulation in the liver exacerbates insulin resistance by interfering with the phosphorylation of insulin receptors. This leads to the second stage, which is characterized by the production of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, altered proinflammatory cytokine levels, and stellate cell activation. These processes lead to necrosis, inflammation, and intrahepatic fibrosis.

Recently, it has been proposed that an affected microbiota and increased intestinal patency deepen liver exposure to liver-derived bacterial products, such as lipopolysaccharides. These products stimulate innate immune system receptors, leading to the activation of the inflammatory process and hepatic fibrogenesis.

Hepatic stellate cells are considered the main source of the extracellular matrix during NASH development. In addition, the hepatic progenitor cell compartment is expanded in children having NAFLD, and its activation is involved in liver response to oxidative stress, disease progression, and fibrosis development.

Adipocytokines are involved in simple steatosis progression to NASH. Adipocytes or inflammatory cells (mainly macrophages), which infiltrate adipose tissue during insulin resistance, are responsible for adipocytokine secretion. Adipose tissue expansion, particularly visceral fat, is associated with a reduced release of anti-inflammatory cytokines and an increased level of proinflammatory molecules.

Over the past years, the pathophysiological theories of NAFLD have been supplemented with the discovery of new genetic polymorphisms, which may promote the development of NAFLD and its progression to NASH. Each polymorphism is involved in a different stage and, in the future, this disease pathophysiology may be considered a "multiple stage hypothesis".^{1,8,12-14}

Clinical presentation

Most children with NAFLD have no symptoms. Some have non-specific symptoms such as abdominal pain and fatigue. The physical exam shows an increased waist circumference, stretch marks, and acanthosis nigricans on the neck, armpit and in skin folds, a typical sign of insulin resistance. Liver enlargement may be detected in 50% of cases, whereas spleen enlargement is less common and associated with advanced liver disease.

Alanine transaminase (ALT), alkaline phosphatase, and gamma-glutamyl transferase levels may be high. Insulin resistance, dyslipemia, and hyperuricemia may serve as guiding parameters for metabolic syndrome.^{12,15,16}

Waist circumference measurement (measured at the edge of the iliac crests) is an important anthropometric parameter to identify central fat accumulation and, if increased, it may predict the risk of insulin resistance and metabolic syndrome.

Body mass index (BMI) is a simple, low-cost, easily accessible tool to determine the weight to height ratio commonly used to identify overweight and obesity.⁸

The sophistication of this multifactorial process and the variety in NAFLD histopathological findings hinder efforts to design an adequate therapeutic intervention.

Using a pediatric algorithm may help to standardize diagnostic criteria and a timely referral of these patients⁴ (Figure 1).

Diagnosis

NAFLD should be suspected in overweight or obese patients with compatible ultrasound findings or a high ALT level (twice or thrice the upper limit of normal). However, an ALT finding is not sensitive or specific to NAFLD, given that its value may fluctuate and even be normal in patients with NAFLD, NASH, or cirrhosis.^{8,12,17}

A liver biopsy is the gold standard for NAFLD diagnosis and helps to differentiate simple steatosis from NASH, establish the degree of fibrosis, and make a differential diagnosis. However, it is an invasive, relatively costly procedure associated with an uncommon though significant number of complications. In addition, it is necessary to consider the sampling error because it accounts for a minimal portion of the organ (approximately 1/50 000), and an unevenly distributed disease.^{1-3,8}

Given the high prevalence of NAFLD, and the limitations and difficulties related to liver biopsy,

it is necessary to develop non-invasive diagnostic modalities. To this end, numerous biomarkers have been studied, but none has been accurate enough so far.^{7,8,12,16}

Liver ultrasound is one of the most commonly diagnostic imaging tests used; it is the initial test done in patients suspected of NAFLD. It is a very attractive study because there is no radiation involved. However, it is not effective to detect mild steatosis (approximately < 20% of fat infiltration), so a normal result does not rule out NAFLD. In addition, it depends on the operator and interpreter, with a suboptimal intra- and inter-observer agreement. Ultrasound effectiveness is limited in morbidly obese patients.¹²⁻¹⁶

A computed tomography (CT) may help to diagnose hepatic steatosis. A CT is more specific than an ultrasound, but it is not recommended for routine use because of radiation exposure.^{12,15-18}

A magnetic resonance imaging (MRI) may provide a quantitative measure of infiltrated fat, but few studies have investigated its use in the pediatric population. An MRI may detect up to 3% of steatosis and has a lower variability, making it more sensitive than an ultrasound. The limitations of an MRI include its high cost, a prolonged scanning time, and the frequent need for sedation in young children.^{12,16,18-20}

The magnetic resonance spectroscopy is the more accurate imaging technique for steatosis detection and quantification. In adults, it has demonstrated to have a 100% sensitivity and a 97% specificity. However, this method poses the same limitations as an MRI, and requires specific equipment, which is available only in specialized facilities.^{10,12,16}

An elastography is a technique that has been approved for adults by the US Food and Drug Administration (FDA). It consists in measuring the propagation speed of elastic waves through the liver and helps to assess the degree of liver fibrosis in a non-invasive manner. Ongoing research studies will allow to establish their usefulness in pediatric patients.^{10,12,16}

Differential diagnosis

An increased transaminase level in an overweight or obese patient does not account for a NAFLD/NASH diagnosis. It is necessary to rule out other muscle or liver diseases before making such diagnosis in children or adolescents.

In general, NAFLD does not occur in very young children (< 3 years old), and is rare in

children younger than 10 years old. To make a differential diagnosis, the clinical presentation should be considered first of all, then humoral findings, and finally, liver biopsy.

The presence of microvesicular steatosis should be considered a warning sign of the following potential diagnoses: mitochondrial diseases, disorders of fatty acid oxidation, urea cycle disorders, lysosomal acid lipase deficiency

(Wolman disease and cholesteryl ester storage disease), and hepatotoxicity caused by sodium valproate. In the case of chronic liver disease with hepatic steatosis that has to be differentiated from NAFLD/NASH, it is necessary to consider Wilson’s disease, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis C, cystic fibrosis, alpha-1 antitrypsin deficiency, etc. Table 1 shows the most common differential diagnoses in this condition.^{12,16,18}

FIGURE 1. Diagnostic algorithm. Alisi, A.,⁴ adapted by authors



ALT: alanine transaminase; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease.

Treatment

Considering that NAFLD may progress to advanced liver disease and cirrhosis, patients should receive early treatment.

- **Diet and lifestyle modifications**

The main goal of treatment is implementing lifestyle modifications for a progressive weight loss. A fast weight loss may accelerate the liver inflammatory process. By reducing food intake and increasing physical activity, patients may lose weight gradually. It has been demonstrated that a 5% BMI reduction is associated with significant changes in waist circumference and decreased cholesterol, triglyceride, and insulin resistance levels in children, and reduced liver enzymes in adults. The impact on insulin resistance is associated with improvements in NAFLD. Also, after 24 months of sustaining lifestyle modifications, histological findings improve significantly.

A pediatric diet should be adequately balanced to promote a harmonious development. Recommendations include reducing the intake of fast-release carbohydrates (fructose), not only to improve insulin resistance and reduce lipogenesis, but also to counteract the fibrogenic and proinflammatory effects of fructose.

Parental involvement is critical for the successful management of childhood obesity. It has been demonstrated that modifying family behavior should be the main goal in the treatment of obese children.

Future studies will probably define the necessary level of weight loss in children for a significant histological improvement and the most adequate diet to achieve such goal.^{8,12,14,17,21-23}

- **Drug treatment**

Drug treatment for NAFLD has been under

investigation for the past years. But none of the studied drugs has proven useful in pediatrics.

Patients having NASH and diabetes are at a higher risk for a more aggressive liver disease. Among the drugs that increase insulin sensitivity in pediatric patients, only metformin has been studied, which has been safe and effective to treat childhood diabetes. Metformin is not recommended in non-diabetic patients, outside the clinical research field.

Given that oxidative stress is considered to play a potential role in NASH development, a series of antioxidants has been studied as possible treatments. A randomized, controlled study conducted in pediatric patients comparing vitamin C, vitamin E, and placebo treatments demonstrated that treatment for two years in NAFLD patients was not better than diet and exercise in terms of histological improvement.

Considering the potential role of the microbial flora in NAFLD pathogenesis, changes in the gut microbiota may be useful for the prevention and development of steatohepatitis. Preliminary results from studies using prebiotics and probiotics are promising.^{8,12,14,16,23}

- **Bariatric surgery**

Bariatric surgery may reduce the level of steatosis, liver inflammation, and fibrosis in NAFLD. Roux-en-Y gastric bypass is a safe and effective procedure for extremely obese adolescents. It should be considered for selected patients who have a BMI > 40 kg/m² and severe comorbidities, such as NAFLD, or a BMI > 50 kg/m² and less severe morbidities. In the pediatric field, its indication should consider the patient's physical and emotional maturity, his/her personal desire to have the procedure, prior weight loss attempts, and his/her ability to comply with the necessary follow-up care.^{24,25}

TABLE 1. Causes of hepatic steatosis in children

Genetic/metabolic	Nutritional	Systemic	Pharmacological
Alpha-1 antitrypsin deficiency	Obesity	Autoimmune hepatitis	Glucocorticoids
Lysosomal acid lipase deficiency	Total parenteral nutrition	Celiac disease	Methotrexate
Congenital disorder of glycosylation		Cystic fibrosis	Toxins (alcohol, pesticides, etc.)
Disorders of fatty acid oxidation		Type 1 diabetes	Valproate
Galactosemia		Hepatitis C	
Glycogen storage disease		Inflammatory intestinal disease	
Fructosemia		Reye syndrome	
Type 1 tyrosinemia			
Wilson's disease			

CONCLUSIONS

- NAFLD is the most common cause of chronic liver disease in children and adolescents.
- Its early detection and management are critical to prevent progression to end-stage liver disease.
- Overweight and obesity have now become an epidemic as a result of a basically sedentary lifestyle, inadequate physical activity, and a high-calorie, imbalanced diet.
- Governments, international associations, scientific societies, the civil society, non-governmental organizations, and the private sector play a crucial role in the prevention of obesity and, therefore, NAFLD.
- Pediatricians play a key role in the timely recognition of this disease and in the implementation of adequate measures aimed at its prevention. ■

REFERENCES

1. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010;5:145-71.
2. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(4):195-203.
3. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42(3):641-9.
4. Alisi A, Feldstein AE, Vilani A, Raponi M, et al. Pediatric nonalcoholic liver disease: a multidisciplinary approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(3):152-61.
5. Nader PR, O'Brien M, Houts R, Bradley R, et al. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics* 2006;118(3):e594-601.
6. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional en América Latina y el Caribe 2013. [Accessed on: May 5th, 2016. Available at: <http://www.fao.org/docrep/019/i3520s/i3520s.pdf>.
7. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2015. [Accessed on: May 5th, 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
8. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(5):700-13.
9. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118(4):1388-93.
10. Feldstein AE, Charatcharoenwittaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58(11):1538-44.
11. Berardis S, Sokol E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur J Pediatr* 2014;173(2):131-9.
12. Fusillo S, Rudolph B. Nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Rev* 2015;36(5):198-205.
13. Marzuillo P, Grandone A, Perrone L, Miraglia del Giudice E. Understanding the pathophysiological mechanisms in the pediatric non-alcoholic fatty liver disease: the role of genetics. *World J Hepatol* 2015;7(11):1439-43.
14. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? *J Hepatol* 2007;46(6):1133-42.
15. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(2):190-5.
16. Feldstein AE, Patton-Ku D, Boutelle KN. Obesity, nutrition and liver disease in children. *Clin Liver Dis* 2014;18(1):219-31.
17. Mann JP, Goonetilleke R, McKiernan P. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: a practical overview for non-specialists. *Arch Dis Child* 2015;100(7):673-7.
18. Marzuillo P, Grandone A, Perrone L, Miraglia del Giudice E. Controversy in the diagnosis of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015;21(21):6444-50.
19. Vos MB. Is it time to advance pediatric NAFLD diagnosis to the magnetic resonance imaging era? *Hepatology* 2015;61(6):1779-80.
20. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, Newton KP, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015;61(6):1887-95.
21. Koot BG, van der Baan-Slootweg OH, Tamminga-Smeulders CL, Rijcken TH, et al. Lifestyle intervention for non-alcoholic fatty liver disease: prospective cohort study of its efficacy and factors related to improvement. *Arch Dis Child* 2011;96(7):669-74.
22. De Bruyne RM, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fatty liver disease in children: eat now pay later. *Hepatol Int* 2010;4(1):375-85.
23. Gibson PS, Lang S, Gilbert M, Kamat D, et al. Assessment of diet and physical activity in paediatric non-alcoholic fatty liver disease patients: a United Kingdom case control study. *Nutrients* 2015;7(12):9721-33.
24. Vos MB. NAFLD in the transition from adolescence to young adulthood. *Clin Liver Dis* 2014;4(4):93-5.
25. Nobili V, Vajro P, Dezsófi A, Fischler B, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(4):550-61.

Micronutrientes y neurodesarrollo: actualización

Micronutrients and neurodevelopment: An update

Dr. Horacio F. González^a y Bq. Silvana Visentin^a

RESUMEN

Los micronutrientes se incorporan a la estructura del sistema nervioso central y cumplen importantes roles funcionales: estimulan el desarrollo, la migración y la diferenciación de las células nerviosas.

El objetivo de este trabajo es revisar la literatura científica sobre el rol de los micronutrientes en el desarrollo de la estructura y función cerebral infantil. De esta manera, se busca aportar al pediatra mayor conocimiento sobre la importancia de la incorporación equilibrada de todos los nutrientes bajo el hilo conductor de la composición de la leche humana.

Fueron revisadas las bases de datos de MEDLINE vía PubMed, TRIP database y LILACS.

Un adecuado aporte de micronutrientes, como calcio, cobre, colina, cinc, hierro, ácido fólico, iodo y vitaminas, durante el embarazo, la lactancia y la alimentación complementaria impactará sobre el desarrollo cerebral y/o su funcionamiento.

Palabras clave: neurodesarrollo infantil, nutrición, leche humana, embarazo, micronutrientes.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.570>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.570>

INTRODUCCIÓN

El desarrollo del sistema nervioso central (SNC) es un proceso dinámico determinado genéticamente y modulado por un conjunto de factores epigenéticos.¹

Un aporte inadecuado de alguno de los micronutrientes puede tener un impacto negativo estructural o funcional del desarrollo cerebral.

En una revisión previa, abordamos el rol de los lípidos en el neurodesarrollo.²

El conocimiento de la composición de la leche materna permitió identificar los nutrientes específicos y sus funciones. También las deficiencias específicas en algunas poblaciones de niños malnutridos o estudios en animales de experimentación guiaron el conocimiento y su impacto en la función y/o estructura del SNC.^{3,4}

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura para actualizar el conocimiento de los beneficios potenciales y mecanismos de acción de los micronutrientes sobre el neurodesarrollo. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline vía PubMed, TRIP Database y LILACS de publicaciones entre los años 2000 y 2016.

Colina

Durante el desarrollo embrionario, las células progenitoras neuronales proliferan, se diferencian y migran. La colina participa en todo este proceso.⁵ Es un componente de la membrana fosfolipídica, fosfatidilcolina y esfingomielina y precursor del neurotransmisor acetilcolina.

Es la principal fuente de grupos metilos necesaria para la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) e histonas. Su metabolismo está íntimamente relacionado con el folato, vitaminas B6, B12 y metionina, y las alteraciones de una de estas vías metabólicas se asocian a cambios de las otras.⁶

Participa en la formación de metionina a partir de la homocisteína. Su deficiencia durante la gestación condiciona el desarrollo de espina bífida tanto en seres humanos como en animales de experimentación. El aporte de colina a la gestante aumenta en la descendencia la proliferación celular, disminuye la apoptosis en el hipocampo, aumenta el tamaño de las neuronas, mejora el aprendizaje y la memoria visuoespacial y auditiva. Su deficiencia induce efectos opuestos.^{7,8}

Hierro

La anemia por deficiencia de hierro (ADH) es un problema de salud pública que afecta a

a. Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP), Hospital de Niños de La Plata. Ministerio de Salud/Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires

Correspondencia:
Dr. Horacio F. González,
horaciogonzalez@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-6-2016
Aceptado: 5-7-2016

embarazadas y menores de 2 años, períodos de alta vulnerabilidad para el SNC.

Fue demostrado que lactantes con ADH presentaron resultados más bajos en las pruebas de desarrollo mental y psicomotor que los niños sin deficiencia. Se demostró que los niños con ADH moderada durante los primeros meses de vida, que se corregía luego de los 5 años, continuaban con bajo rendimiento en las pruebas de evaluación del neurodesarrollo.^{9,10}

En animales de experimentación, la ADH durante el crecimiento cerebral resulta en una reducción permanente del contenido de hierro cerebral. El hierro es esencial para la mielinización, y se demostró que la deficiencia producía hipomielinización y deficiencia permanente del número de receptores de dopamina y empeoramiento de la neurotransmisión.^{9,10} En niños con ADH, se halló una transmisión más lenta a través de la vía auditiva del tronco cerebral, relacionada con hipomielinización.¹¹

El metabolismo del hierro está íntimamente relacionado con el ácido docosahexaenoico (DHA) y tiene un impacto importante en el neurodesarrollo.¹²

La deficiencia de hierro influencia la actividad de la $\Delta 6$ desaturasa, es decir, síntesis de ácidos grasos esenciales. El hierro es un cofactor de la esteroil CoA desaturasa, que cataliza el paso de ácido palmítico (16:0) a ácido palmitoleico (16:1n-7) y de ácido esteárico (18:0) a ácido oleico (18:1n-9) y la etapa inicial y posteriores de la elongación de la síntesis de ácidos grasos esenciales, como el paso del α linolénico (18:3 n-3) a ácido eicosapentaenoico (*eicosapentaenoic acid*; EPA, por sus siglas en inglés) y DHA.¹³

La lactoferrina es una glicoproteína, rica en ácido siálico, transportadora de hierro en la leche. Está asociada a múltiples beneficios sobre la salud, que incluyen su capacidad para modular la función inmune. Pero es muy importante en la facilitación de la absorción del hierro de la leche. La leche humana contiene niveles de lactoferrina significativamente más altos que la leche bovina. Según una reciente revisión del rol de la lactoferrina en el neurodesarrollo, pareciera ser un nutriente importante para el desarrollo neurológico, la neuroprotección y la función cognitiva durante el período de crecimiento rápido del cerebro. Pero no se dilucidó aún su mecanismo de acción. Hay evidencias de beneficios específicos de esta molécula, más allá de las funciones específicas del hierro.¹⁴

Iodo

El iodo es un micronutriente importante requerido para la producción de hormona tiroidea (HT). La deficiencia grave de iodo es una de las principales causas, prevenibles, de retraso mental en el mundo.¹⁵

La deficiencia grave es de muy baja prevalencia por la fortificación con sales de iodo. Sin embargo, la deficiencia leve o moderada es considerada un problema preocupante de salud pública.^{16,17}

La mujer embarazada es susceptible a la deficiencia de iodo porque los requerimientos se duplican durante el embarazo.¹⁸ La T4 libre materna permite proveer T3 al cerebro fetal, necesario para el neurodesarrollo dependiente de la HT.¹⁸ Los receptores nucleares para la HT están presentes en el cerebro fetal a partir de la semana 8 o 9 de gestación y llegan a los niveles del adulto en la semana 18.¹⁹ Luego de la semana 9, se inicia la proliferación neuronal y su migración hacia el córtex cerebral, el hipocampo y la eminencia media ganglionar. Al inicio del segundo trimestre, se producen hormonas fetales, pero las reservas son muy bajas y las hormonas maternas completan las concentraciones necesarias hasta el nacimiento. La falta de iodo en la dieta materna genera baja concentración de T4 libre, hipotiroxinemia fetal y daño cerebral, que se agravará luego por hipotiroidismo fetal. La consecuencia más seria es el cretinismo, caracterizado por profundo retraso mental.¹⁷

Hay una evidencia inequívoca del daño cerebral producido por la deficiencia grave de iodo en el embarazo. Sin embargo, no se conoce con precisión el daño producido por la deficiencia leve o moderada, o el efecto de suplementaciones tardías en el embarazo. Algunos autores demostraron que se afectaba el coeficiente intelectual no verbal y la capacidad de lectura.¹⁵ Las madres lactantes que consumen sal iodada pueden transferir cantidades de iodo adecuadas a sus bebés a través de la leche materna. El destete es un período de riesgo de deficiencia porque los requerimientos son altos en la infancia. Los expertos no recomiendan sal (iodada o no) durante el primer año de vida ni leche de vaca (importante fuente de iodo). En este período, la deficiencia de iodo es de alta prevalencia y afecta el metabolismo de yodo.²⁰

Calcio

La vía más importante para la entrada de Ca^{++} en las células excitables son los canales de calcio

dependientes de voltaje (CCDV). Al abrirse, permiten el flujo selectivo de iones Ca^{++} a través del poro del canal, y se inicia una variedad de procesos intracelulares, entre los que se incluyen la secreción de neurotransmisores, la expresión génica, la modulación de la excitabilidad de la membrana, el crecimiento de neuritas. Los canales de Ca^{++} constituyen el enlace fundamental entre las señales eléctricas de la superficie de la membrana y las respuestas bioquímicas intracelulares.²¹

El Ca^{++} también participa, como segundo mensajero, en la transducción de las señales que controlan la producción de neuronas y células gliales. Los neuroblastos del neuroepitelio son los primeros precursores de las poblaciones gliales y neuronales, que, tras la inducción neural, deben crecer y proliferar para producir un gran número de células y así dar forma al sistema nervioso.²² Ellos expresan en su superficie a los receptores, que, al ser activados por su ligando, inducen la movilización del Ca^{++} intracelular y estimulan la proliferación celular.²³ La inhibición de estos receptores por sus antagonistas impide tanto la movilización de Ca^{++} como la proliferación de los neuroblastos.²⁴

Cinc

El cinc es un oligoelemento de gran importancia para el desarrollo prenatal y posnatal.²⁵ Sus funciones están relacionadas con la expresión de genes, el desarrollo y replicación de células, la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) y ADN, elementos críticos para el crecimiento celular, la diferenciación y el metabolismo.²⁶ Su deficiencia puede afectar el desarrollo cognitivo.^{27,28}

El cinc desempeña un papel estructural y regulador para numerosas enzimas, a través de la transducción de señales, polímeros presecretorios y sistemas de transcripción de genes, que son esenciales para el metabolismo, el crecimiento y la reproducción humana. Interviene en las principales vías metabólicas de macronutrientes, ácidos nucleicos, síntesis del heme, recambio de tejido conjuntivo, expresión génica, síntesis tisular y embriogénesis.

En algunas investigaciones, se observó una correlación entre el estado materno de cinc y el neurodesarrollo motor y cognitivo durante la primera infancia; en otras, el suplemento de cinc a la mujer gestante no tuvo impacto sobre el neurodesarrollo posterior.⁸

Cobre

Participa en la formación de la hemoglobina y es fundamental para el desarrollo y el mantenimiento de huesos, tendones, tejido conectivo, el sistema vascular y mielina. La mielina está formada por fosfolípidos, cuya síntesis depende de la enzima citocromo C oxidasa, enzima cobre-dependiente. La ausencia de cobre en el organismo se manifiesta a través de anemia de moderada a grave, edemas, desmineralización ósea, detención del crecimiento, anorexia y vulnerabilidad a infecciones. El cobre, a través de su compromiso en la actividad de las ferroxidasas, puede servir como base para el preciso control del eflujo de hierro de los diferentes tejidos.²⁹

Las poblaciones vulnerables a la deficiencia de cobre son los prematuros y lactantes de bajo peso al nacer. Como ocurre con el hierro y el cinc, la acumulación de cobre en el hígado fetal se produce al final de la gestación para proporcionar cobre durante los primeros meses de la vida, en los que la ingesta diaria de este nutriente es mínima.³⁰

VITAMINAS

Vitamina A

Los retinoides están involucrados en la vía de señalización que regula la expresión de genes. Controlan la diferenciación neuronal y el patrón de desarrollo del tubo neural. Están implicados en la plasticidad sináptica, el aprendizaje, la memoria y el sueño.³¹ Los retinoides son moléculas esenciales en la visión, el desarrollo embrionario normal, el control del crecimiento, diferenciación y muerte celular.³²

La ceguera nocturna, la anemia y la inmunodeficiencia son las principales consecuencias de su deficiencia. Durante el embarazo, puede llevar a efectos teratogénicos en órganos, como ojos y SNC. Una manifestación de las deficiencias leves de vitamina A es la mancha de Bitot. Una deficiencia grave de vitamina A causa xeroftalmia, produce úlceras corneales, cicatrices y ceguera.³³ La exposición excesiva también puede causar efectos teratogénicos y malformaciones, como espina bífida, hidrocefalia, paladar hendido, anoftalmia y deformación de extremidades.³⁴

Los depósitos de vitamina A de los recién nacidos dependen de la leche materna para cubrir sus necesidades y reservas hepáticas. Las concentraciones de retinol disminuyen en todas las madres el primer año posparto, lo que reduce

progresivamente la transferencia de vitamina A de la leche materna al bebé.³⁵ Esto refuerza el concepto de la necesidad de suplementación de vitamina A durante la lactancia.³⁶

Vitamina B1

La tiamina (vitamina B1) actúa en la síntesis y metabolismo de los hidratos de carbono, ya que las enzimas que participan de este proceso requieren de la vitamina B para llevarlo a cabo. También juega un papel importante en la contracción muscular, la conducción de las señales nerviosas y la absorción de glucosa por parte del sistema nervioso.³⁷

El tallo cerebral, cerebelo y sistema límbico del cerebro son muy sensibles a su deficiencia (pseudohipoxia), y la fisiopatología es similar a una privación continua de oxígeno.³⁸

La suplementación errónea de vitamina B1 en fórmulas lácteas a base de soja mostró que la deficiencia de tiamina en los lactantes producía encefalopatías, neuropatías, alteraciones oftalmológicas y muerte. Aquellos niños que sobrevivieron a esta deficiencia quedaron con consecuencias graves a nivel motor, cognitivo y epilepsia.³⁹⁻⁴¹

Vitamina B6

La vitamina B6 debe ser obtenida de la dieta: los humanos no pueden sintetizarla. La forma bioactiva principal es la 5'fosfato-piridoxal. Es un cofactor esencial en el funcionamiento de más de 140 enzimas requeridas para la síntesis, la degradación e interconversión de aminoácidos. Es un cofactor limitante en la síntesis de dopamina, serotonina, ácido γ -aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*; GABA, por sus siglas en inglés) y noradrenalina. La síntesis de estos neurotransmisores es muy sensible a los niveles de vitamina B6. Tiene, además, un efecto directo sobre la función inmune, la transcripción y expresión génica, y desempeña un papel importante en la regulación de la glucosa cerebral.⁴²⁻⁴⁴

Vitamina B9 (ácido fólico)

Presenta un papel importante en la división celular y la síntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos y, por tanto, es esencial para el crecimiento. Es necesaria para el desarrollo normal de la columna vertebral fetal, cerebro y el cráneo, en particular, durante las primeras cuatro semanas de embarazo. Es crucial para sintetizar ADN, que transmite los caracteres genéticos, y ARN, necesario para formar las proteínas y tejidos del cuerpo y otros procesos celulares.⁴⁵

Las coenzimas del folato son necesarias para el metabolismo de diversos aminoácidos importantes, como la síntesis de metionina a partir de la homocisteína. La deficiencia de ácido fólico se relaciona con defectos del cierre del tubo neural.^{46,47}

Es necesario para la síntesis y regeneración de tetrahidrobiopterina, cofactor esencial para las enzimas que convierten aminoácidos en neurotransmisores (serotonina, melatonina, dopamina, noradrenalina, adrenalina), y óxido nítrico.⁴⁸

Vitamina B12

La vitamina B12, al igual que las otras vitaminas del complejo B, es importante para el metabolismo y el mantenimiento del SNC. Tiene un papel importante junto con el folato en el metabolismo de la homocisteína. Es esencial para la preservación de la vaina de la mielina alrededor de las neuronas y para la síntesis de neurotransmisores. Su deficiencia daña la vaina de mielina que cubre los nervios craneales, espinales y periféricos.⁴⁹ Los síndromes asociados a su deficiencia incluyen mielopatía, neuropatía, alteraciones neuropsiquiátricas y, con menos frecuencia, atrofia del nervio óptico. En niños con enfermedades relacionadas con la deficiencia heredada de cobalamina, el daño del SNC se caracteriza por pérdida de sustancia blanca con mielinización retardada.⁵⁰

Vitamina C

Es un cofactor esencial en numerosas reacciones enzimáticas. Sus funciones están relacionadas con el mantenimiento del equilibrio redox del cerebro, la modulación de los sistemas colinérgico, catecolinérgico y glutaminérgico, el desarrollo general de las neuronas a través de la maduración y diferenciación, y la formación de mielina. En el cerebro en desarrollo, la densidad y la maduración neuronal se ven comprometidas por la deficiencia de vitamina C, lo que da lugar a la disminución del volumen del cerebro.⁵¹ La deficiencia de vitamina C impacta en el metabolismo del ácido fólico y en la absorción de hierro.⁵²

Vitamina D

El 1,25-dihidroxicolecalciferol induce el factor del crecimiento nervioso, promueve el crecimiento de las neuritas e inhibe la apoptosis neuronal hipocámpica. Su deficiencia durante la etapa prenatal se asocia a alteraciones en

determinadas estructuras del SNC, al disminuir la expresión de algunos genes involucrados en el crecimiento del cerebro y del cerebelo.

El receptor para la vitamina D se expresa en neuronas y células gliales, induce al factor de crecimiento nervioso (FCN) y es un potente inhibidor de la mitosis y promotor de la diferenciación celular.⁵³

Se observó que su deficiencia durante el neurodesarrollo condicionaba, en la edad adulta, trastornos conductuales, de la memoria y del aprendizaje.⁵⁴

Vitamina E

El α -tocoferol es un antioxidante, mantiene la integridad de las membranas celulares del cuerpo y protege de la oxidación a las grasas en las lipoproteínas de baja densidad. Es un compuesto esencial para el adecuado funcionamiento y formación del sistema nervioso. Puede atravesar membranas y entrar en tejidos, como el del cerebro. El déficit de esta vitamina se ha relacionado con ataxia cerebelosa, daño medular cordonal posterior y neuropatías periféricas. La ataxia por déficit aislado de vitamina E es un trastorno genético autosómico recesivo, provocado por una mutación del gen que codifica la proteína transportadora de α -tocoferol.^{55,56}

COMENTARIO FINAL

La alimentación apropiada de la mujer en edad fértil, durante el embarazo, y la lactancia permiten una adecuada incorporación de micronutrientes necesarios para el neurodesarrollo. Es fundamental el aporte de todos los nutrientes. Es impensable el beneficio aislado de un nutriente sin el equilibrio de todos. El conocimiento de estos mecanismos fortalece las recomendaciones. ■

REFERENCIAS

- Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev* 2014;72(4):267-84.
- González HF, Visentin S. Nutrientes y neurodesarrollo: lípidos. Actualización. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(5):472-6.
- Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, et al. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res* 2010;67(4):357-62.
- Khedr EM, Farghaly WM, Amry Sel-D, Osman AA. Neural maturation of breastfed and formula-fed infants. *Acta Paediatr* 2004;93(6):734-8.
- Zeisel SH. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline. *Int J Womens Health* 2013;5:193-9.
- Zeisel SH. The supply of choline is important for fetal progenitor cells. *Semin Cell Dev Biol* 2011;22(6):624-8.
- Zeisel SH. The fetal origins of memory: the role of dietary choline in optimal brain development. *J Pediatr* 2006;149(5 Suppl):S131-6.
- Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Gómez-Lado C, Eirís-Puñal J. Efecto neuroprotector de los factores dietéticos pre y perinatales sobre el neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2007;44 (Supl 3):S1-S10.
- Beard J. Recent evidence from human and animal studies regarding iron status and infant development. *J Nutr* 2007;137(2):524S-530S.
- Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr* 2003;23:41-58.
- Monga M, Walia V, Gandhi A, Chandra J, et al. Effect of iron deficiency anemia on visual evoked potential of growing children. *Brain Dev* 2010;32(3):213-6.
- Rioux FM, Lindmark G, Hernell O. Does inadequate maternal iron or DHA status have a negative impact on an infant's functional outcomes? *Acta Paediatr* 2006;95(2):137-44.
- Baumgartner J, Smuts CM, Zimmermann MB. Providing male rats deficient in iron and n-3 fatty acids with iron and alpha-linolenic acid alone affects brain serotonin and cognition differently from combined provision. *Lipids Health Dis* 2014;13:97.
- Wang B. Molecular determinants of milk lactoferrin as a bioactive compound in early neurodevelopment and cognition. *J Pediatr* 2016;173 Suppl:S29-36.
- Ghassabian A, Steenweg-de Graaff J, Peeters RP, Ross HA, et al. Maternal urinary iodine concentration in pregnancy and children's cognition: results from a population-based birth cohort in an iodine-sufficient area. *BMJ Open* 2014;4(6):e005520.
- Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? *Thyroid* 2013; 23(5):523-8.
- Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients* 2011;3(2):265-73.
- Zhou SJ, Anderson AJ, Gibson RA, Makrides M. Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013;98(5):1241-54.
- Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008;20(6): 784-94.
- Zimmermann MB. Are weaning infants at risk of iodine deficiency even in countries with established iodized salt programs? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2012;70:137-46.
- Medel Matus JS, Ramos Morales FR, Correa Basurto J, Cruz Sánchez JS, et al. Participación de los canales de calcio dependientes de voltaje en el desarrollo de la epilepsia. *Acta Bioquim Clín Latinoam* 2010;44(3):329-35.
- Gotz M, Huttner WB. The cell biology of neurogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(10):777-88.
- Lipskaia L, Hulot JS, Lompré AM. Role of sarco/endoplasmic reticulum calcium content and calcium ATPase activity in the control of cell growth and proliferation. *Pflugers Arch* 2009;457(3):673-85.
- Lin JH, Takano T, Arcuino G, Wang X, et al. Purinergic signaling regulates neural progenitor cell expansion and neurogenesis. *Dev Biol* 2007;302(1):356-66.
- Castillo-Durán C, Perales CG, Hertrampf ED, Marín VB, et al. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. *J Pediatr* 2001;138(2):229-35.
- Sandstead HH, Frederickson CJ, Penlad JG. History of zinc as related to brain. *J Nutr* 2000;130(2S Suppl):496S-502S.
- Jiménez R, Martínez M, Peñalver R. Efecto del zinc sobre el crecimiento y desarrollo del niño con bajo peso al nacer. *Colomb Med* 2007;38(Supl 1):6-13.
- Colombo J, Zavaleta N, Kannass KN, Lazarte F, et al. Zinc supplementation sustained normative neurodevelopment in a randomized, controlled trial of Peruvian infants aged 6-18 months. *J Nutr* 2014;144(8):1298-305.

29. Vashchenko G, Mac Gillivray RT. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients* 2013;5(7):2289-313.
30. Harvey LJ, McArdle HJ. Biomarkers of copper status: a brief update. *Br J Nutr* 2008;99(Suppl 3):S10-3.
31. Tafti M, Ghyselincq NB. Functional implication of the vitamin A signaling pathway in the brain. *Arch Neurol* 2007;64(12):1706-11.
32. Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol* 2006;66(7):606-30.
33. Semba RD. Impact of vitamin A on immunity and infection in developing countries. En: Bendich A, Decklebaum RJ, eds. *Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide for Health Professionals*. 2nd ed. Totowa: Humana Press; 2001:329-46.
34. Elmadfa I, Meyer AL. Vitamins for the first 1000 days: preparing for life. *Int J Vitam Nutr Res* 2012;82(5):342-7.
35. Fujita M, Shell-Duncan B, Ndemwa P, Brindle E, et al. Vitamin A dynamics in breastmilk and liver stores: a life history perspective. *Am J Hum Biol* 2011;23(5):664-73.
36. Souza G, Dolinsky M, Matos A, Chagas C, et al. Vitamin A concentration in human milk and its relationship with liver reserve formation and compliance with the recommended daily intake of vitamin A in pre-term and term infants in exclusive breastfeeding. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(2):319-25.
37. Frank LL. Thiamin in clinical practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(5):503-20.
38. Lonsdale D. Sudden infant death syndrome and abnormal metabolism of thiamin. *Med Hypotheses* 2015;85(6):922-6.
39. Shamir R. Thiamine-deficient infant formula: what happened and what have we learned? *Ann Nutr Metab* 2012;60(3):185-7.
40. Mimouni-Bloch A, Goldberg-Stern H, Strausberg R, Brezner A, et al. Thiamine deficiency in infancy: long-term follow-up. *Pediatr Neurol* 2014;51(3):311-6.
41. Fattal-Valevski A, Azouri-Fattal I, Greenstein YJ, Guindy M, et al. Delayed language development due to infantile thiamine deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(8):629-34.
42. Dakshinamurti S, Dakshinamurti K. Vitamin B6. En Zempleni J, Suttie JW, Gregory JF III, Stover PJ, eds. *Handbook of Vitamins*. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2014:351-96.
43. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy—a review. *Nutrients* 2016;8(2):68.
44. Anitha M, Abraham PM, Paulose CS. Striatal dopamine receptors modulate the expression of insulin receptor, IGF-1 and GLUT-3 in diabetic rats: effect of pyridoxine treatment. *Eur J Pharmacol* 2012;696(1-3):54-61.
45. Morse NL. Benefits of Docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation. *Nutrients* 2012;4(7):799-840.
46. Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, Cannon MJ, et al. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(15):421-3.
47. Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006;367(9519):1352-61.
48. Stahl SM. L-methylfolate: a vitamin for your monoamines. *J Clin Psychiatry* 2008;69(9):1352-3.
49. Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: lessons learned from its deficiency. *Prog Neurobiol* 2009;88(3):203-20.
50. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013;5(11):4521-39.
51. Hansen SN, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does vitamin C deficiency affect cognitive development and function? *Nutrients* 2014;6(9):3818-46.
52. Garófalo Gómez N, Gómez García AM, Vargas Díaz J, Novoa López L. Repercusión de la nutrición en el neurodesarrollo y la salud neuropsiquiátrica de niños y adolescentes. *Rev Cubana Pediatr* 2009;81(2).
53. Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003;343(2):139-43.
54. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, et al. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003;63(1-2):73-8.
55. Jayaram S, Soman A, Tarvade S, Londhe V. Cerebellar ataxia due to isolated vitamin E deficiency. *Indian J Med Sci* 2005;59(1):20-3.
56. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging* 2006;10(5):377-85.

Micronutrients and neurodevelopment: An update

Horacio F. González, M.D.^a, and Silvana Visentin, Biochemist^a

ABSTRACT

Micronutrients make up the central nervous system structure and play major functional roles: they stimulate nerve cell development, migration, and differentiation.

The goal of this study is to review the scientific literature regarding the role of micronutrients in infant brain structure and function. Thus, we aim at providing pediatricians with knowledge on the importance of introducing all nutrients into the diet based on breast milk composition. The following databases were reviewed: MEDLINE, through PubMed, TRIP Database, and LILACS.

An adequate nutrient supply, including calcium, copper, choline, iron, folic acid, iodine, and vitamins during pregnancy and lactation and in complementary feeding will have an effect on brain development and/or function.

Key words: *infant neurodevelopment, nutrition, breast milk, pregnancy, micronutrients.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.570>

INTRODUCTION

The development of the central nervous system (CNS) is a genetically determined, dynamic process which is modulated by a set of epigenetic factors.¹

An inadequate supply of some micronutrients may have a negative impact on brain structure or function.

In a previous review, we discussed the role of lipids on neurodevelopment.²

Knowing the composition of breast milk has made it possible to identify specific nutrients and their function. Specific deficiencies in some populations of malnourished children or experimental animal studies have guided knowledge on breast milk composition and its impact on CNS function and/or structure.^{3,4}

The goal of this study was to review the literature and update the knowledge on the potential benefits and mechanisms of action of micronutrients in relation to neurodevelopment. A bibliographic search was done using Medline,

through PubMed, TRIP Database, and LILACS for publications made between 2000 and 2016.

Choline

The proliferation, differentiation and migration of neural stem cells take place during embryonic development. Choline is involved in this whole process.⁵ It is a component of the phospholipid, phosphatidylcholine, and sphingomyelin membranes, and a precursor of the acetylcholine neurotransmitter.

It is the main source of methyl groups, necessary for deoxyribonucleic acid (DNA) and histone methylation. Choline metabolism is closely related to folate, vitamins B6 and B12, and methionine, and an alteration in any of these metabolic pathways is associated with changes in the others.⁶

Choline is involved in methionine synthesis from homocysteine. Choline deficiency during gestation determines the development of spina bifida, both in experimental animals and in humans. Choline supply to pregnant women has the following effects on their offspring: increases cell proliferation, reduces hippocampal apoptosis, increases neuron size, and improves learning and visual-spatial and auditory memory. The opposite occurs when there is choline deficiency.^{7,8}

Iron

Iron-deficiency anemia (IDA) is a public health problem that affects pregnant women and infants younger than 2 years old; in both populations, the CNS is highly-vulnerable.

It has been demonstrated that infants with IDA have worse results in mental and psychomotor developmental outcomes than children without iron deficiency. It

a. Institute for Development and Pediatric Research (Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas, IDIP), Hospital de Niños de La Plata. Ministry of Health/Scientific Research Commission of the Province of Buenos Aires.

E-mail address:
Horacio F. González, M.D.:
horaciofgonzalez@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-30-2016
Accepted: 7-5-2016

has been shown that children with moderate IDA in the first months of life which is corrected after they turn 5 years old continue having a poor neurodevelopmental outcome.^{9,10}

The occurrence of IDA during brain development of experimental animals has resulted in a permanent reduction of iron content in the brain. Iron is essential for myelination, and it has been demonstrated that iron deficiency causes hypomyelination, permanent deficiency in the number of dopamine receptors, and neurotransmission worsening.^{9,10} A slower transmission has been observed in the brainstem auditory pathway of children with IDA, which is associated with hypomyelination.¹¹

Iron metabolism is closely related to docosahexaenoic acid (DHA) and has a major impact on neurodevelopment.¹²

Iron deficiency affects Δ -6-desaturase activity, i.e., the synthesis of essential fatty acids. Iron is a cofactor of stearoyl-CoA desaturase, which acts as a catalyst for the conversion of palmitic acid (16:0) into palmitoleic acid (16:1n-7), and of stearic acid (18:0) into oleic acid (18:1n-9), and acts in the initial and subsequent stages of essential fatty acid synthesis elongation, such as the synthesis of α -linolenic acid (18:3 n-3) into eicosapentaenoic acid (EPA) and DHA.¹³

Lactoferrin is a sialic acid-rich glycoprotein that carries human milk iron. It is associated with multiple benefits for health, including its ability to modulate immune function; but it is also very important because it facilitates milk iron absorption. Human milk contains significantly higher levels of lactoferrin than cow milk. According to a recent review of the role of lactoferrin, it seems to be an important nutrient for neurodevelopment, neuroprotection, and cognitive function during the rapid brain growth period. However, its mechanism of action has not been elucidated yet. There is also evidence of the specific benefits of lactoferrin, beyond the specific functions played by iron.¹⁴

Iodine

Iodine is an important micronutrient that is necessary for the production of thyroid hormone (TH). Severe iodine deficiency is one of the main preventable causes of mental retardation worldwide.¹⁵

The prevalence of severe iodine deficiency is very low thanks to iodized salt fortification. However, mild or moderate iodine deficiency is an alarming public health problem.^{16,17}

Pregnant women are susceptible to iodine deficiency because their iodine requirements double during pregnancy.¹⁸ Maternal free T4 provides T3 to the fetal brain and is necessary for the thyroid hormone-dependent neurodevelopment.¹⁸ Thyroid hormone nuclear receptors are present in the fetal brain as of 8 or 9 weeks of gestation and attain adult levels by week 18.¹⁹ After week 9, neural proliferation and migration towards the cerebral cortex, the hippocampus, and the medial ganglionic eminence start. At the beginning of the second trimester, fetal hormones develop but iodine reserves are very low, so maternal hormones supplement the necessary levels until birth. A low iodine maternal diet reduces the level of free T4, causes fetal hypothyroxinemia, and brain damage, which may later worsen due to fetal hypothyroidism. The most serious consequence is cretinism, which is characterized by a profound mental retardation.¹⁷ There is unequivocal evidence of the brain damage caused by severe iodine deficiency during pregnancy. However, there is no accurate knowledge on the damage caused by mild or moderate iodine deficiency or the effect of late supplementation during pregnancy. Some authors have demonstrated that iodine deficiency affects non-verbal intelligence quotient and reading skills.¹⁵ Breastfeeding women who use iodized salt may transfer adequate amounts of iodine to their infants through breast milk. Weaning is a period of risk for iodine deficiency because iodine requirements are high during childhood. Experts recommend against the use of salt (regular or iodized) and cow milk (a major source of iodine) during the first year of life. The prevalence of iron deficiency in this period is high and affects iodine metabolism.²⁰

Calcium

The most important pathway for the influx of Ca^{++} in excitable cells are voltage-dependent calcium channels (VDCC). VDCC open and allow the selective flow of Ca^{++} ions through the channels' pores; this results in a variety of intracellular processes, including neurotransmitter release, gene expression, modulation of membrane excitability, and neurite growth. Ca^{++} channels are the main bond between the electrical signals of membrane surface and intracellular biochemical responses.²¹

Ca^{++} is also involved, as a second messenger, in signal transduction, which controls neuron

and glial cell production. Neuroblasts derived from the neuroepithelium are the first precursors of glial and neuronal populations and, following neural induction, they have to grow and proliferate to produce a large number of cells and thus form the nervous system.²² Neuroblasts express cell-surface receptors; in turn, these become activated by their ligand, induce intracellular Ca⁺⁺ mobilization, and stimulate cell proliferation.²³ The inhibition of these receptors by their antagonists prevents Ca⁺⁺ mobilization and neuroblast proliferation.²⁴

Zinc

Zinc is a very important trace mineral for pre- and postnatal development.²⁵ Its functions are related to gene expression, cell development and replication, and ribonucleic acid (RNA) and DNA synthesis, which are critical for cell growth, differentiation and metabolism.²⁶ Zinc deficiency may affect cognitive development.^{27,28}

Zinc plays a structural and regulatory role in several enzymes, through signal transduction, pre-secretory polymers, and gene transcription systems, which are essential for metabolism, growth, and human reproduction. Zinc is involved in the main metabolic pathways of macronutrients, nucleic acids, heme synthesis, connective tissue replacement, gene expression, tissue synthesis, and embryogenesis. Some research studies observed a correlation between maternal levels of zinc and motor and cognitive neurodevelopment during early childhood; others found that zinc supplementation in pregnant women did not have any effect on subsequent neurodevelopment.⁸

COPPER

Copper is involved in hemoglobin formation and is essential for bone, tendon, connective tissue, vascular system, and myelin development and maintenance. Myelin is formed by phospholipids, whose synthesis depends on the cytochrome C oxidase, a copper-dependent enzyme. A lack of copper in the body manifests as moderate to severe anemia, edemas, bone demineralization, growth failure, anorexia, and vulnerability to infections. Copper is involved in ferroxidase activity, and may serve as the basis for an accurate control of iron flow to the different tissues.²⁹

Preterm infants and low birth weight infants are both populations vulnerable to copper deficiency. As is the case with iron and zinc, fetal hepatic copper accumulation occurs at the end of

gestation to supply copper for the first months of life, a period with minimum intake of this nutrient.³⁰

VITAMINS

Vitamin A

Retinoids are involved in the signaling pathway that regulates gene expression. They control neuron differentiation and the pattern of neural tube development. Retinoids are implied in synaptic plasticity, learning, memory, and sleep.³¹ These are essential molecules for sight, normal embryonic development, and control of cell growth, differentiation, and death.³²

Night blindness, anemia, and immunodeficiency are the main consequences of vitamin A deficiency. During pregnancy, it may cause teratogenic effects in body organs, such as the eyes, and the CNS. A manifestation of mild vitamin A deficiency is Bitot's spot. Severe vitamin A deficiency causes xerophthalmia, corneal ulcers, scarring and blindness.³³ Excessive exposure may also cause teratogenic effects and malformations, such as spina bifida, hydrocephalus, cleft palate, anophthalmia, and limb deformity.³⁴

Newborn infants' vitamin A deposits depend on breast milk to cover their needs and liver reserves. All mothers have reduced retinol levels in the first year postpartum, which progressively decreases vitamin A transfer from breast milk to the baby.³⁵ This reinforces the concept that it is necessary to provide vitamin A supplementation during lactation.³⁶

Vitamin B1

Thiamin (vitamin B1) is involved in carbohydrate synthesis and metabolism given that enzymes involved in this process require vitamin B to complete it. It also plays an important role in muscle contraction, nerve impulse conduction, and glucose absorption by the nervous system.³⁷

The brain stem, the cerebellum and the brain's limbic system are highly sensitive to vitamin B1 deficiency (pseudohypoxia), and its pathophysiology is similar to a continuous oxygen deprivation.³⁸

An incorrect vitamin B1 supplementation in soy-based formula showed that thiamin deficiency in infants causes encephalopathy, neuropathy, visual alterations, and death. Children who survive this type of deficiency have severe motor and cognitive sequelae and epilepsy.³⁹⁻⁴¹

Vitamin B6

Vitamin B6 must be obtained from the diet because humans cannot synthesize it. The main bioactive form of vitamin B6 is pyridoxal-5-phosphate. It is an essential cofactor for the functioning of more than 140 enzymes required for amino acid synthesis, breakdown and interconversion. It is a cofactor that limits dopamine, serotonin, gamma-aminobutyric acid (GABA), and noradrenaline synthesis. The synthesis of all these neurotransmitters is very sensitive to vitamin B6 levels. In addition, it has a direct effect on immune function, and gene transcription and expression, and plays a significant role in brain glucose regulation.⁴²⁻⁴⁴

Vitamin B9 (folic acid)

Vitamin B9 plays an important role in cell division, and amino and nucleic acid synthesis and is, therefore, essential for growth. It is necessary for the normal development of the fetal spine, brain and skull, especially during the first four weeks of gestation. It is critical for the synthesis of DNA, which transfers the genetic make-up, and RNA, which is necessary for protein and body tissue formation and other cell processes.⁴⁵

Folate coenzymes are necessary for the metabolism of important different amino acids, such as methionine synthesis from homocysteine. Folic acid deficiency is related to neural tube defects.^{46,47}

It is necessary for tetrahydrobiopterin synthesis and regeneration, an essential cofactor for the enzymes that turn amino acids into neurotransmitters (serotonin, melatonin, dopamine, noradrenaline, adrenaline), and nitric oxide.⁴⁸

Vitamin B12

Like the rest of the vitamins in the vitamin B complex, vitamin B12 is important for CNS metabolism and maintenance. Together with folate, it plays a significant role in homocysteine metabolism. It is essential for the preservation of the myelin sheath around neurons and neurotransmitter synthesis. Vitamin B12 deficiency causes damage in the myelin sheath covering cranial, spinal and peripheral nerves.⁴⁹ Vitamin B12 deficiency-related syndromes include myelopathy, neuropathy, neuropsychiatric disorders and, less frequently, optic nerve atrophy. Children with conditions related to hereditary cobalamin deficiency have

CNS damage characterized by a loss of white matter with delayed myelination.⁵⁰

Vitamin C

Vitamin C is an essential cofactor for numerous enzymatic reactions. Its functions include maintaining redox balance in the brain, modulating the cholinergic, catecholaminergic and glutaminergic systems, generally developing neurons through their maturation and differentiation, and forming myelin. In the developing brain, neuronal density and maturation are affected by vitamin C deficiency, which causes a reduced brain volume.⁵¹ Vitamin C deficiency also affects folic acid metabolism and iron absorption.⁵²

Vitamin D

1,25-dihydroxycholecalciferol induces the nerve growth factor (NGF), promotes neurite growth, and inhibits neuronal apoptosis in the hippocampus. Vitamin D deficiency during the prenatal period is associated with alterations in some CNS structures because it reduces the expression of certain genes involved in brain and cerebellar growth.

The vitamin D receptor is expressed in glial cells and neurons, induces the NGF, is a potent inhibitor of mitosis and a potent promoter of cell differentiation.⁵³

Vitamin D deficiency during neurodevelopment has been observed to cause behavioral, memory and learning disorders in adults.⁵⁴

Vitamin E

α -tocopherol is an antioxidant, maintains cell membrane integrity, and protects fat in low-density lipoproteins against oxidation. It is an essential compound for the adequate functioning and formation of the nervous system. It may cross membranes and enter into tissues, including the brain. Vitamin E deficiency is related to cerebellar ataxia, posterior cord medullary damage, and peripheral neuropathy. Ataxia due to isolated vitamin E deficiency is a familial, autosomal recessive disorder caused by a mutation in the gene that codes the α -tocopherol transfer protein.^{55,56}

FINAL COMMENT

An adequate diet in women of childbearing potential, and during pregnancy and lactation allows for an appropriate supply of the

micronutrients necessary for neurodevelopment. It is critical to get all nutrients. A single nutrient cannot be believed to provide a benefit without the balanced supply of all the others. Knowing these mechanisms strengthens recommendations.

REFERENCES

- Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev* 2014;72(4):267-84.
- González HF, Visentin S. Nutrientes y neurodesarrollo: lípidos. Actualización. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(5):472-6.
- Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, et al. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res* 2010;67(4):357-62.
- Khedr EM, Farghaly WM, Amry Sel-D, Osman AA. Neural maturation of breastfed and formula-fed infants. *Acta Paediatr* 2004;93(6):734-8.
- Zeisel SH. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline. *Int J Womens Health* 2013;5:193-9.
- Zeisel SH. The supply of choline is important for fetal progenitor cells. *Semin Cell Dev Biol* 2011;22(6):624-8.
- Zeisel SH. The fetal origins of memory: the role of dietary choline in optimal brain development. *J Pediatr* 2006;149(5 Suppl):S131-6.
- Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Gómez-Lado C, Eiris-Puñal J. Efecto neuroprotector de los factores dietéticos pre y perinatales sobre el neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2007;44 (Supl 3):S1-S10.
- Beard J. Recent evidence from human and animal studies regarding iron status and infant development. *J Nutr* 2007;137(2):524S-530S.
- Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr* 2003;23:41-58.
- Monga M, Walia V, Gandhi A, Chandra J, et al. Effect of iron deficiency anemia on visual evoked potential of growing children. *Brain Dev* 2010;32(3):213-6.
- Rioux FM, Lindmark G, Hernell O. Does inadequate maternal iron or DHA status have a negative impact on an infant's functional outcomes? *Acta Paediatr* 2006;95(2):137-44.
- Baumgartner J, Smuts CM, Zimmermann MB. Providing male rats deficient in iron and n-3 fatty acids with iron and alpha-linolenic acid alone affects brain serotonin and cognition differently from combined provision. *Lipids Health Dis* 2014;13:97.
- Wang B. Molecular determinants of milk lactoferrin as a bioactive compound in early neurodevelopment and cognition. *J Pediatr* 2016;173 Suppl:S29-36.
- Ghassabian A, Steenweg-de Graaff J, Peeters RP, Ross HA, et al. Maternal urinary iodine concentration in pregnancy and children's cognition: results from a population-based birth cohort in an iodine-sufficient area. *BMJ Open* 2014;4(6):e005520.
- Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? *Thyroid* 2013; 23(5):523-8.
- Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients* 2011;3(2):265-73.
- Zhou SJ, Anderson AJ, Gibson RA, Makrides M. Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013;98(5):1241-54.
- Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008;20(6): 784-94.
- Zimmermann MB. Are weaning infants at risk of iodine deficiency even in countries with established iodized salt programs? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2012;70:137-46.
- Medel Matus JS, Ramos Morales FR, Correa Basurto J, Cruz Sánchez JS, et al. Participación de los canales de calcio dependientes de voltaje en el desarrollo de la epilepsia. *Acta Bioquim Clín Latinoam* 2010;44(3):329-35.
- Gotz M, Huttner WB. The cell biology of neurogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(10):777-88.
- Lipskaia L, Hulot JS, Lompré AM. Role of sarco/endoplasmic reticulum calcium content and calcium ATPase activity in the control of cell growth and proliferation. *Pflugers Arch* 2009;457(3):673-85.
- Lin JH, Takano T, Arcuino G, Wang X, et al. Purinergic signaling regulates neural progenitor cell expansion and neurogenesis. *Dev Biol* 2007;302(1):356-66.
- Castillo-Durán C, Perales CG, Hertrampf ED, Marín VB, et al. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. *J Pediatr* 2001;138(2):229-35.
- Sandstead HH, Frederickson CJ, Penlad JG. History of zinc as related to brain. *J Nutr* 2000;130(2S Suppl):496S-502S.
- Jiménez R, Martínez M, Peñalver R. Efecto del zinc sobre el crecimiento y desarrollo del niño con bajo peso al nacer. *Colomb Med* 2007;38(Supl 1):6-13.
- Colombo J, Zavaleta N, Kannass KN, Lazarte F, et al. Zinc supplementation sustained normative neurodevelopment in a randomized, controlled trial of Peruvian infants aged 6-18 months. *J Nutr* 2014;144(8):1298-305.
- Vashchenko G, Mac Gillivray RT. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients* 2013;5(7):2289-313.
- Harvey LJ, McArdle HJ. Biomarkers of copper status: a brief update. *Br J Nutr* 2008;99(Suppl 3):S10-3.
- Tafti M, Ghyselinck NB. Functional implication of the vitamin A signaling pathway in the brain. *Arch Neurol* 2007;64(12):1706-11.
- Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol* 2006;66(7):606-30.
- Semba RD. Impact of vitamin A on immunity and infection in developing countries. In: Bendich A, Decklebaum RJ, eds. *Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide for Health Professionals*. 2nd ed. Totowa: Humana Press; 2001. P.329-46.
- Elmadfa I, Meyer AL. Vitamins for the first 1000 days: preparing for life. *Int J Vitam Nutr Res* 2012;82(5):342-7.
- Fujita M, Shell-Duncan B, Ndemwa P, Brindley E, et al. Vitamin A dynamics in breastmilk and liver stores: a life history perspective. *Am J Hum Biol* 2011;23(5):664-73.
- Souza G, Dolinsky M, Matos A, Chagas C, et al. Vitamin A concentration in human milk and its relationship with liver reserve formation and compliance with the recommended daily intake of vitamin A in pre-term and term infants in exclusive breastfeeding. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(2):319-25.
- Frank LL. Thiamin in clinical practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(5):503-20.
- Lonsdale D. Sudden infant death syndrome and abnormal metabolism of thiamin. *Med Hypotheses* 2015;85(6):922-6.
- Shamir R. Thiamine-deficient infant formula: what happened and what have we learned? *Ann Nutr Metab* 2012;60(3):185-7.
- Mimouni-Bloch A, Goldberg-Stern H, Strausberg R, Brezner A, et al. Thiamine deficiency in infancy: long-term follow-up. *Pediatr Neurol* 2014;51(3):311-6.
- Fattal-Valevski A, Azouri-Fattal I, Greenstein YJ, Guindy M, et al. Delayed language development due to infantile thiamine deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(8):629-34.
- Dakshinamurti S, Dakshinamurti K. Vitamin B6. En Zempleni J, Suttie JW, Gregory JF III, Stover PJ, eds. *Handbook of Vitamins*. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2014. P.351-96.
- Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy-a review. *Nutrients* 2016;8(2):68.

43. Anitha M, Abraham PM, Paulose CS. Striatal dopamine receptors modulate the expression of insulin receptor, IGF-1 and GLUT-3 in diabetic rats: effect of pyridoxine treatment. *Eur J Pharmacol* 2012;696(1-3):54-61.
44. Morse NL. Benefits of Docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation. *Nutrients* 2012;4(7):799-840.
45. Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, Cannon MJ, et al. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(15):421-3.
46. Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006;367(9519):1352-61.
47. Stahl SM. L-methylfolate: a vitamin for your monoamines. *J Clin Psychiatry* 2008;69(9):1352-3.
48. Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: lessons learned from its deficiency. *Prog Neurobiol* 2009;88(3):203-20.
49. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013;5(11):4521-39.
50. Hansen SN, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does vitamin C deficiency affect cognitive development and function? *Nutrients* 2014;6(9):3818-46.
51. Garófalo Gómez N, Gómez García AM, Vargas Díaz J, Novoa López L. Repercusión de la nutrición en el neurodesarrollo y la salud neuropsiquiátrica de niños y adolescentes. *Rev Cubana Pediatr* 2009;81(2).
52. Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003;343(2):139-43.
53. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, et al. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003;63(1-2):73-8.
54. Jayaram S, Soman A, Tarvade S, Londhe V. Cerebellar ataxia due to isolated vitamin E deficiency. *Indian J Med Sci* 2005;59(1):20-3.
55. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging* 2006;10(5):377-85.

Mastitis. Puesta al día

Mastitis update

Dra. Blanca Espínola-Docio^{a,b}, Dra. Marta Costa-Romero^{a,c}, Dra. N. Marta Díaz-Gómez^{a,d} y Dr. José M. Paricio-Talayero^{e,f}

RESUMEN

La mastitis es una de las principales causas de abandono evitable de la lactancia materna, con el aumento de la morbimortalidad infantil que ello supone, pero no hay uniformidad en los criterios diagnósticos ni terapéuticos.

El diagnóstico de la mastitis aguda es fundamentalmente clínico, y, solo en determinados casos, está indicado el cultivo de leche. El drenaje del pecho es fundamental en el tratamiento, por lo que debe mantenerse la lactancia. Si persisten los síntomas o si existe mucha repercusión clínica, se iniciará la antibioterapia.

No hay pruebas suficientes de la etiopatogenia de otros tipos de mastitis (subclínica y subaguda) ni de que sean responsables del dolor mamario o el escaso aumento ponderal del lactante. Tampoco sobre la efectividad de los probióticos en el tratamiento y prevención de la mastitis.

El objetivo es realizar una evaluación de la información disponible sobre la clínica, diagnóstico y tratamiento de las mastitis para ofrecer una visión actualizada del tema.

Palabras clave: mastitis aguda, mastitis subaguda, probióticos, mastodinia.

ABSTRACT

Mastitis is one of the main causes of avoidable cessation of breastfeeding which increases morbidity in childhood, however, there is no uniformity in diagnostic and therapeutic criteria. The diagnosis of acute mastitis is mainly clinical. Only in certain cases, a milk culture is indicated. Regarding treatment of mastitis, it is fundamental to empty the breast, so breastfeeding should continue. It is recommended to start antibiotic therapy if symptoms persist or if there is considerable clinical impact.

There is insufficient evidence of the importance of other types of mastitis (subclinical and subacute). There is also a lack of evidence that these types of mastitis are responsible for breast pain or for low infant weight gain. Furthermore, there is not enough evidence regarding the effectiveness of probiotics in the treatment and prevention of mastitis.

The aim of this article is to review the available information related to clinical signs, diagnosis and management of acute mastitis in order to give an updated overview.

Key words: acute mastitis, subacute mastitis, probiotics, mastodynia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.576>

INTRODUCCIÓN

La mastitis es un cuadro frecuente¹⁻⁴ y representa una importante causa de abandono evitable de la lactancia materna.⁵ Sin embargo, su etiopatogenia y criterios diagnósticos no están bien definidos.^{2,6,7}

En este artículo, se realiza una evaluación de la información disponible con objeto de ofrecer una visión actualizada del tema.

1. MASTITIS AGUDA

Es la inflamación de uno o varios lóbulos de la glándula mamaria, acompañada o no de infección.^{1,8} Generalmente, es unilateral,^{1,4,9,10} con 3%-12% de afectación bilateral.^{1,11} Además del tejido glandular, suelen afectarse otras estructuras.¹¹

Su incidencia está alrededor del 10% (de 3% a 33%, según series) de las mujeres lactantes.¹⁻⁴ Suele ocurrir en los tres primeros meses, especialmente entre la segunda y la tercera semana posparto,^{1,4,5,9,12} y recurre entre el 4% y el 8%.⁴

- a. Comité de Lactancia Materna, AEP.
- b. Centro de Salud Luis Vives, Alcalá de Henares (Madrid). Servicio de Salud de Comunidad de Madrid, España.
- c. S. de Neonatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.
- d. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna, La Laguna, Tenerife, España.
- e. Hospital Francisc de Borja, Gandia, Valencia, España.
- f. Asociación para la Promoción e Investigación de la Lactancia Materna (APILAM).

Correspondencia:
Dra. Marta Costa-Romero,
marta.costar78@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 23-3-2016
Aceptado: 29-6-2016

Colaboradores:

Comité de Lactancia Materna, Asociación Española de Pediatría (AEP):

Susana Ares Segura, Paula Lalaquna Mallada, Marta Gómez Fernández-Vegue, Beatriz Flores Antón, Ana Gimeno Navarro, Jesús M. Calama, Laura San Feliciano y José M. Martín Morales.

1.1. Factores predisponentes

Los factores más importantes para el desarrollo de mastitis son la retención de leche y el sobrecrecimiento bacteriano (Tabla 1).

En la leche, existen sustancias proinflamatorias y elementos celulares activados que, si permanecen tiempo en contacto con el epitelio de la glándula mamaria, pueden desencadenar una respuesta inflamatoria. Si, además, hay sobrecrecimiento bacteriano, puede producirse una mastitis aguda e, incluso, abscesos.^{4,9}

1.2. Etiopatogenia

1.2.1. Flora bacteriana o microbiota de la leche materna

La leche humana contiene bacterias mutualistas y prebióticas^{1,2,6,11} que son clave en el inicio y desarrollo de la flora intestinal neonatal y son fundamentales en la reducción de infecciones, ya que inhiben el crecimiento de bacterias patógenas.¹¹

Las bacterias no patógenas encontradas con más frecuencia en leche de mujeres sanas sin síntomas de mastitis son *Staphylococcus coagulans* negativo (SCN) (79%-90%), *Streptococcus viridans* (50%), *Staphylococcus aureus* (SA) (30%) y estreptococo del grupo B (10%). También se han aislado enterobacterias (8%), *Enterococcus faecalis* (6%), *Pseudomonas* spp. (5%), *Streptococcus pneumoniae*, corinebacterias, *Escherichia coli* y *Candida* spp. (1%), entre otros.^{6,13,14} No obstante, se ha descrito una importante variabilidad intra- e interindividual en la composición de

la microbiota, por lo que el conteo y el tipo de bacterias pueden variar en otras regiones.^{7,15} Generalmente, todos estos gémenes alcanzan recuentos medios de 1000 UFC/ml.^{1,2,11} Su reducido número de especies justifica el limitado espectro de bacterias aisladas en heces de niños con lactancia materna exclusiva,¹¹ que difieren de aquellos que reciben fórmula.^{1,11,14,16} Esto explica la dificultad de diagnosticar mastitis basándose exclusivamente en los cultivos de leche.

1.2.2. Agentes etiológicos

El SA y SA resistente a meticilina (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*; MRSA, por sus siglas en inglés) son los responsables más habituales.^{1,2,8,11,14} Otros menos frecuentes son *Streptococcus* spp., *Escherichia coli* o *Corynebacterium* spp.^{1,4,8,11,17} Algunos investigadores atribuyen un papel importante al *Staphylococcus epidermidis* en la etiología de la mastitis;^{11,14} sin embargo, estudios bien controlados no encuentran mayor concentración de SCN ni en mastitis⁶ ni en casos de dolor crónico del pecho.⁷

1.3. Manifestaciones clínicas

Los síntomas son dolor mamario y signos inflamatorios (calor, rubor y eritema), y se asocia un cuadro sistémico de intensidad variable (temperatura superior a 38,5 °C, decaimiento, dolores articulares, escalofríos, náuseas... síntomas que recuerdan un cuadro gripal).^{1,4,8,12,14} Hasta en 80% de los casos, hay dolorosas lesiones en el pezón (irritación, grietas).

Tabla 1. Factores predisponentes del desarrollo de mastitis^{1,4,8,11}

Retención de leche	Factores maternos	Otros
<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción de los conductos lácteos • Tomas poco frecuentes o programadas de antemano • Separación de tomas de forma súbita • Agarre inadecuado del niño con extracción ineficaz de la leche • Separación entre la madre y el recién nacido en las primeras 24 horas de vida 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de las defensas maternas relacionadas con el posparto y el estrés • Malnutrición • Grietas • Mastitis previa • Estado de portador de <i>S. aureus</i> en la nariz • Determinadas variaciones en la anatomía de la mama (pezón plano o pezón invertido) • La mancha blanca en el pezón o conducto bloqueado • Presión en el pecho 	<ul style="list-style-type: none"> • Bombas de extracción en madres con bebés internados en UCIN • La higiene inadecuada de los sets de extracción o la falta de lavado de manos antes y después de la extracción y masajes mamarios • Uso de chupetes que reemplazan tomas • Abuso de pomadas antifúngicas • Uso rutinario de cremas "preventivas de grietas", que dificultan una buena adhesión boca-pezón

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*.

1.4. Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico.^{4,9} Estudios recientes demuestran que no hay correlación entre cantidad y tipo de bacterias aisladas en leche y gravedad de los síntomas.⁶

La *Academy of Breastfeeding Medicine* y la Organización Mundial de la Salud recomiendan realizar un cultivo de leche en caso de mala evolución tras dos días de antibioterapia correcta, en recidivas, en mastitis de origen nosocomial, en cuadros graves o en madres alérgicas a tratamientos habituales.^{1,5,8} Es fundamental la identificación del germen causal de mastitis en madres de niños prematuros amamantados. En estos casos, se podría evaluar evitar la administración de la leche del pecho afecto hasta la negativización del cultivo.^{18,19}

Recuento leucocitario: permite diferenciar entre estasis de leche, mastitis no infecciosa e infecciosa^{1,4} (Tabla 2).

Recuento de bacterias, cultivo y antibiograma: los resultados deben interpretarse dentro del contexto clínico. Si la concentración de bacterias supera la fisiológica (Tabla 2), se consideran causales del cuadro. Es importante que la recogida de leche se haga siguiendo unas pautas bien definidas y que se analice en laboratorios apropiados (ver *Anexo*).^{15,20-22}

Ecografía mamaria: utilizada para descartar la existencia de abscesos o cáncer de mama.^{8,23,24}

TABLA 2. Valores de leucocitos y bacterias en leche materna en diferentes situaciones clínicas^{1,4}

	Leucocitos/ml de leche	Bacterias/ml de leche
Estasis	< 10 ⁶	< 10 ³
Mastitis no infecciosa	> 10 ⁶	< 10 ³
Mastitis infecciosa	> 10 ⁶	> 10 ³

ml: mililitros.

TABLA 3. Tratamiento de mastitis aguda^{8,27-31}

<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> , MRSA	Alergia a Penicilia	Casos graves
Cloxacilina: 500-1000 mg/4-6 h.	Clindamicina: 300 mg/8 h.	Clindamicina: 300 mg/6-8 h.	Ingreso hospitalario.
Amoxicilina-clavulánico: 875-1000/125 mg/8 h (1ª elección en nuestro medio)	Trimetoprim-sulfametoxazol (> 1 mes): 160/800 mg/12 h.	Eritromicina: 250-500 mg/6 h. Ciprofloxacino: 500-750 mg/12 h por 7-10 días.	Vancomicina intravenosa: 15-20 mg/kg/12 h.
Cefalexina: 500 mg/6 h.			

S. aureus: *Staphylococcus aureus*; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; mg: miligramos; h: horas.

1.5. Tratamiento^{1,4,8-10,23,25}

Medidas generales

- Recomendaciones para mantener la lactancia; apoyo emocional para afrontar el dolor y la incomodidad.^{1,10}
- Adecuada nutrición, hidratación y reposo.
- Usar sujetador no apretado.
- Se puede evaluar aplicar calor local brevemente antes de las tomas y compresas frías después para reducir el edema y el dolor.^{8,23} No obstante, se han referido recomendaciones opuestas en este sentido.²⁶

1.5.2. Drenaje del pecho

La extracción frecuente y efectiva de la leche es fundamental para tratar la mastitis.^{8,23} La extracción más eficaz se realiza con la succión del niño. La leche del pecho enfermo no supone riesgo para el lactante, por lo que la alimentación del pecho afecto no debería suspenderse nunca, salvo que el niño la rechazara por su mayor contenido en sodio. En estos casos, debe extraerse la leche de forma efectiva.⁸

Para asegurar el adecuado drenaje de la mama, se recomendará lo siguiente:

- Tomas frecuentes e iniciarlas por el pecho afecto.
- Favorecer la salida de la leche retenida, posicionando la barbilla del lactante sobre la zona afectada.
- Masaje de la mama desde la zona bloqueada hasta el pezón.
- Drenaje completo de los pechos tras las tomas, con extractor o manualmente.

1.5.3. Tratamiento antibiótico^{25,27-33}

En general, se recomienda iniciar antibioterapia si persisten los síntomas más de 24 horas, ante síntomas graves o si empeoran pese a haber aplicado las medidas generales descritas. En casos graves, refractarios o con limitaciones en el descanso, puede precisarse antibioterapia intravenosa.^{1,8,23,32} En estos casos, es fundamental garantizar el alojamiento conjunto para mantener la lactancia.⁸

Tratamiento empírico:^{1,8,23,33} el tratamiento antibiótico se debe adecuar a los gérmenes más habituales del medio (véase la Tabla 3). Si se sospecha una infección por SA, los antibióticos indicados son amoxicilina-clavulánico, cloxacilina, cefalexina o clindamicina. No obstante, la comodidad posológica del primero lo convierte en el fármaco de elección. La duración es de 10-14 días (Tabla 3). Se debe asegurar a las mujeres la inocuidad de estos fármacos para el lactante.^{14,34}

Se sospechará mastitis por MRSA si hay mala evolución con el antibiótico adecuado. El cultivo-antibiograma orientará estos casos y, empíricamente, se utilizará clindamicina, vancomicina o cotrimoxazol (Tabla 4).⁸

Tratamiento específico: según el resultado del cultivo y del antibiograma.

1.5.4. Antiinflamatorios

Especialmente, el ibuprofeno (400-600 mg cada 6-8 h). Deben tomarse desde el inicio de los síntomas, ya que calman el dolor y disminuyen la inflamación, por lo que facilitan la eyección de leche.^{8,14} Este fármaco es compatible con la lactancia.³⁴

1.6. Complicaciones

Retrasar el inicio del tratamiento aumenta el riesgo de complicaciones.^{8,35}

Abscesos: tienen incidencia variable (0,5%-11%).^{9,11,35} El agente causal más frecuente es el MRSA.^{11,33} Aparece como un nódulo bien definido, eritematoso y doloroso en el transcurso de una mastitis. La ecografía es diagnóstica y el tratamiento consiste en intensificar la antibioterapia y extraer el contenido purulento por aspiración con aguja o drenaje.¹⁴ La lactancia

materna puede continuar normalmente en ambos pechos,⁸ por lo que, en el caso de requerirse ingreso hospitalario para tratamiento intravenoso, debería ingresar el niño junto con su madre.³⁰

Recidiva: favorecida por un tratamiento inapropiado o de corta duración. Puede desarrollarse una mastitis recurrente o crónica.^{1,35}

Interrupción de la lactancia: debido al dolor y al malestar, la tasa de abandono de la lactancia en una mastitis es muy elevada.³⁵

1.7. Medidas preventivas³⁶

- Para la prevención de estasis de leche, se requiere lo siguiente:
 - Ofrecer el pecho a demanda sin limitar la duración de la toma.
 - Evitar suplementos de fórmula sin indicación médica.
 - Evitar ropa ajustada y posturas que compriman el pecho.
 - Extracción tras la toma si el drenaje es incompleto o si fuera necesario administrar suplementos al bebé.
- Descanso adecuado de la madre.
- Higiene de manos y extractores.
- Tratamiento antibiótico de grietas sobreinfectadas por SA con antibioterapia tópica (mupirocina 2%) y, si no hay mejoría, tratamiento sistémico.³⁷
- Educación materna sobre lo siguiente:
 - Extracción de leche.
 - Exploración de la mama.
 - Identificación de estasis de leche, ingurgitación e inflamación.
 - Consulta inmediata ante los signos sugestivos de mastitis.

TABLA 4. Esquema de manejo de mastitis agudas

Primeras 24 h	<ul style="list-style-type: none"> • Drenaje eficaz del pecho: optimizando la postura y completando con sacaleche si fuera necesario. • Reposo. • Antiinflamatorios: Ibuprofeno (400-600 mg/h).
Sin mejoría	<ul style="list-style-type: none"> • Drenaje eficaz del pecho. • Antibioterapia empírica: Amoxicilina-clavulánico (875/125 mg/8 h).
Se debe realizar cultivo	<ul style="list-style-type: none"> • Sin respuesta al antibiótico en 48 h. • Mastitis nosocomial. • Mastitis grave. • Alergia a antibióticos.

2. MASTITIS CRÓNICA O RECURRENTE^{29,35}

La incidencia varía entre el 7% y el 12% de mujeres con mastitis.^{4,23,36} Generalmente, obedece al tratamiento inadecuado de una mastitis aguda, aunque existen otras entidades (*Tabla 5*). El diagnóstico y el tratamiento varían según la sospecha clínica y no deben demorarse para evitar el daño de la estructura y función del pecho.

Se administrará antibioterapia según los resultados del cultivo durante, al menos, dos semanas y se intensificará el drenaje del pecho. Si aparece recurrencia por agentes multirresistentes, se evaluará el ingreso hospitalario para antibioterapia intravenosa.¹⁴

Puede estar indicada la profilaxis antibiótica continua durante toda la lactancia con eritromicina (500 mg/día) o clindamicina (300 mg/día)²⁹ y, si existe infección por *Cándidas* asociada, se tratará a la madre y al niño con nistatina.^{29,35} En casos refractarios, se evaluará el destete del pecho afecto y continuar la lactancia con el otro.

3. MASTITIS POR CÁNDIDAS

La evidencia actual demuestra que la incidencia de mastitis por *Cándidas* es muy baja.^{38,39} No obstante, con medios de detección adecuados, se siguen diagnosticando *Cándidas* en algunos casos de dolor de pecho crónico o punzante.^{21,38}

Los principales factores de riesgo son vaginitis por *Cándidas* periparto, grietas del pezón, corticoterapia o antibioterapia de amplio espectro en el parto o posparto, diabetes materna y candidiasis oral o en la zona del pañal del lactante.^{1,12,38}

Se manifiesta por dolor punzante muy intenso durante y tras las tomas, que se irradia por la mama y la espalda.^{12,38,40} No se alivia aplicando calor o tras la extracción de leche, a diferencia del dolor del vasoespasmo y de la ingurgitación.^{12,38} Puede aparecer prurito. El pezón puede estar levemente enrojecido y sensible con el tacto.^{12,38}

El diagnóstico se hace mediante cultivo (>100 UFC/ml de levaduras)^{12,40} u otras pruebas, como cultivo con hierro, que inactiva la lactoferrina,⁴¹ y técnicas de reacción en cadena de polimerasa.³⁸

El tratamiento se basa en pomada de nistatina, miconazol o clotrimazol aplicada sobre el pezón y la areola 4 veces al día durante 7-10 días y antiinflamatorios orales. En casos confirmados refractarios al tratamiento tópico, se puede emplear fluconazol oral (200-400 mg el primer día, seguido de 100-200 mg/día durante 2-4 semanas), terbinafina o itraconazol.⁴⁰ Se debe tratar también al lactante para disminuir la probabilidad de reinfección y la infección vaginal materna si la hubiera.^{12,40}

TABLA 5. Conducta diagnóstica y terapéutica para las diferentes causas de mastitis crónica o recurrente^{29,35}

Causa primaria	Causas	Diagnóstico	Tratamiento
• Estasis de leche	<ul style="list-style-type: none"> Técnica incorrecta. Compresión en el pecho. Alteraciones anatómicas. 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe observar la toma. Ecografía. 	<ul style="list-style-type: none"> Se deben modificar hábitos. Se debe vaciar cada pecho totalmente.
• Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> Mastitis causadas por bacterias resistentes. Asociación de bacterias y/u hongos. Uso de pezoneras o sacaleches contaminados. Infección bacteriana crónica. Abscesos. 	<ul style="list-style-type: none"> Cultivo de leche para bacterias y hongos. Se debe descartar colonización nasal por SA en el niño y la madre. 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento antibiótico: fármaco, posología y duración adecuada. Tratamiento antifúngico. Tratamiento antibiótico de mantenimiento. Tratamiento antiinflamatorio precoz (ibuprofeno: 400-600 mg/8 h).
• Enfermedades maternas	<ul style="list-style-type: none"> Cáncer de mama. Inmunodeficiencias (déficit de IgA). Anemia, fatiga, estrés. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma. Estudio de inmunodeficiencias. Ecografía/mamografía. 	<ul style="list-style-type: none"> Antineoplásico. Suplementos vitamínicos (A, E, Se). Ejercicio físico.

SA: *Staphylococcus aureus*; IgA: inmunoglobulina A; Se: selenio.

4. MASTITIS GRANULOMATOSA

Es mucho menos frecuente. Consiste en una zona dolorosa y de consistencia firme, que puede acompañarse de signos inflamatorios en la piel circundante y puede ulcerarse, abscesificarse o fistulizar.⁴² Se debe realizar el diagnóstico diferencial con carcinoma de mama y mastitis tuberculosa.

Anatomopatológicamente, hay lobulitis crónica, necrotizante, no caseificante con formación de granulomas.⁴³

Su etiología no está clara.⁴⁴ Se postula que bacterias del género *Corynebacterium* spp. y, en concreto, *C. kroppenstedtii* juegan un papel importante,^{43,45} así como un origen autoinmune.

El tratamiento requiere corticoides o inmunomoduladores y/o cirugía.^{43,46} Si se aísla en los cultivos algún microorganismo, se emplean antibióticos. Es frecuente la recurrencia pese al tratamiento.^{42,46}

5. ASPECTOS CONTROVERTIDOS

5.1. Mastitis subclínica

Para algunos autores, la mastitis subclínica es un cuadro caracterizado por la sensación subjetiva de escasa producción de leche asociado a tomas largas, escasa ganancia ponderal, sin manifestaciones clínicas de mastitis aguda.^{9,14,28,47,48}

Se ha documentado, fundamentalmente, en el campo de la veterinaria; de hecho, aparece citada en 1093 artículos, solo 32 referidos a mujeres (acceso *PubMed* el 21-03-2016) y, salvo un único artículo,⁴⁹ los restantes casos se han descrito en mujeres de países en desarrollo, con malas condiciones nutricionales y/o infectadas por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Estos cuadros se relacionan con tomas infrecuentes, administración de suplementos y drenaje incompleto de la mama. Asocian mal aumento ponderal,^{1,9,28,47} si bien Aryeetey et al. descartan la disminución de aporte de leche al lactante.⁴⁷ Esta mastitis cobra relevancia en casos de mujeres con VIH por un aumento del riesgo de transmisión del virus al lactante.¹ Para algunos autores, la mastitis subclínica representa el punto de partida de un continuo que, pasando por la mastitis aguda, puede conducir al absceso.⁹

El diagnóstico se basa en la constatación de una alteración en la composición de la leche con aumento de sodio (pasa de 6 a 20 mEq/L), relación sodio/potasio superior a 1 y aumento de mediadores inflamatorios (interleucina 8).^{1,9,11} Estas alteraciones se normalizan practicando lactancia materna exclusiva y a demanda.¹

5.2. Dolor del pezón y del pecho

El dolor crónico o recurrente en el pecho sin manifestaciones sistémicas de la mastitis aguda constituye un problema frecuente y es causa importante de destete anticipado, pero su etiología y tratamiento no se conocen bien. Tiene un origen multifactorial: problemas de técnica de lactancia (enganche, fundamentalmente), infecciones, eccema en el pezón y síndrome de Raynaud.

Un equipo de investigadores españoles cita la mastitis subaguda como posible causa de dolor crónico del pecho.^{49,50} Para estos autores, la mastitis subaguda es un cuadro de dolor intenso punzante y sensación de quemazón o calambres durante la toma o al finalizarla que puede irradiarse hacia la axila y puede acompañarse de disminución de la producción láctea.²⁴ El origen del dolor estaría en biofilms producidos por bacterias (principalmente, SCN) dentro de los conductos galactóforos, que reducirían su luz y aumentarían la presión de la leche en el momento de la eyección. Si la obstrucción se hace total, aparece la "ampolla o perla de leche", tapón formado por bacterias y calcio.¹⁴ No obstante, en la literatura, existen únicamente 10 artículos que citan el término "mastitis subaguda" (acceso *PubMed* el 21-03-2016), la mayoría de ellos pertenecientes al ámbito de la veterinaria.

En cambio, hay trabajos muy consistentes^{7,32} que demuestran el papel de SA en casos de dolor crónico del pecho refractario a tratamientos conservadores.^{28,39,48} Se ha aislado esta bacteria en la leche del 20% de mujeres con dolor crónico de pecho frente al 2% en la leche de los controles y se ha constatado la mejoría clínica con antibióticos.⁷ Varios autores no encontraron relación entre SCN y el dolor crónico de pecho.^{7,48}

Así, ante un dolor crónico del pezón y del pecho, se realizará una anamnesis y exploración que aclare el diagnóstico. Si, con tratamiento adecuado (corrección de enganche, tratamiento de grietas, se debe descartar anquiloglosia o Raynaud), no hay mejoría, estaría indicado realizar un cultivo y tratar con antibioterapia sistémica.⁴⁸

5.3. Empleo de lactobacilos

Existen pocas pruebas científicas sobre la eficacia de lactobacilos aislados de leche materna (*L. salivarius*, *L. fermentum*, *L. reuteri*) y péptidos producidos por ellos (nisina) en la prevención y el tratamiento de las mastitis o el dolor mamario. Los trabajos publicados fueron realizados por un único equipo de investigación.^{49,50} Es necesario

realizar más estudios sobre su eficacia y su relación coste-beneficio para conocer su papel en el tratamiento de mastitis y dolor mamario.

6. CONCLUSIONES

- La mastitis es una entidad frecuente, pero no hay uniformidad en los criterios diagnósticos ni terapéuticos.
- Su prevención y tratamiento se basan en evitar la estasis de leche.
- El diagnóstico de mastitis aguda es, fundamentalmente, clínico. En casos concretos, está indicado el cultivo de leche con fines diagnósticos y de elección de antibioterapia. La ecografía está indicada cuando exista sospecha de absceso.
- La mastitis por candidas no es una causa frecuente de dolor crónico de pecho.
- Cuando la lactancia se presenta con mal aumento ponderal del lactante, se recomienda hacer una buena anamnesis y exploración, revisar la técnica y estimular la producción de leche aumentando el número de tomas y mediante la extracción frecuente.
- Ante un dolor crónico del pezón refractario a tratamientos conservadores, conviene realizar cultivos para descartar infección bacteriana que se beneficie de antibioterapia sistémica.
- No hay pruebas suficientes de la etiopatogenia e importancia de la mastitis subclínica o subaguda en mujeres ni de que sean responsables del dolor mamario o del escaso aumento ponderal del lactante.
- No hay pruebas suficientes de la efectividad y relación coste-beneficio de los probióticos en el tratamiento y prevención de la mastitis. ■

REFERENCIAS

1. OMS. Mastitis: causas y manejo. Ginebra: WHO/FCH/CAH; 2000. [Acceso: 26 de julio de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66925/1/WHO_FCH_CAH_00.13_spa.pdf.
2. Osterman KL, Rahm VA. Lactation mastitis: bacterial cultivation of breast milk, symptoms, treatment, and outcome. *J Hum Lact* 2000;16(4):297-302.
3. Kvist LJ. Re-examination of old truths: replication of a study to measure the incidence of lactational mastitis in breastfeeding women. *Int Breastfeed J* 2013;8(1):2.
4. Barbosa-Cesnik C, Schwartz K, Fozman B. Lactation mastitis. *JAMA* 2003;289(13):1609-12.
5. Scott JA, Robertson M, Fitzpatrick J, Knight C, et al. Occurrence of lactational mastitis and medical management: a prospective cohort study in Glasgow. *Int Breastfeed J* 2008;25:3-21.
6. Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, Steen A, et al. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. *Int Breastfeed J* 2008;7:3-6.
7. Witt A, Mason MJ, Burgess K, Flocke S, et al. A Case Control Study of Bacterial Species and Colony Count in Milk of Breastfeeding Women with Chronic Pain. *Breastfeed Med* 2014;9(1):29-34.
8. Amir L; Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #4: mastitis, revised march 2014. *Breastfeed Med* 2014;9(5):239-43.
9. Michie C, Lockie F, Lynn W. The challenge of mastitis. *Arch Dis Child* 2003;88(9):818-21.
10. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD005458.
11. Contreras GA, Rodríguez JM. Mastitis: comparative etiology and epidemiology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011;16(4):339-56.
12. Lawrence RA, Lawrence RM. Protocolo 4: Mastitis. En: Lawrence RA, Lawrence RM, eds. Lactancia materna, una guía para la profesión médica. 6 ed. Madrid: Elsevier; 2007:1142-6.
13. Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007;119(3):e724-32.
14. Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Marín ML, et al. Staphylococcus epidermidis strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiol* 2009;9:82-93.
15. Vayas-Abascal R, Carrera-Romero L. Actualización en el manejo de las mastitis infecciosas durante la lactancia materna. *Rev Clin Med Fam* 2012;5(1):25-9.
16. Harmsen HJM, Wildeboer-Veloo ACM, Raangs GC, Wagendorp AA, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(1):61-7.
17. Jiménez E, de Andrés J, Manrique M, Pareja-Tobes P, et al. Metagenomic Analysis of Milk of Healthy and Mastitis-Suffering Women. *J Hum Lact* 2015;31(3):406-15.
18. Kayiran PG, Can F, Kayiran SM, Ergonul O, et al. Transmission of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus to a preterm infant through breast milk. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(5):527-9.
19. Jawa G, Hussain Z, Da Silva O. Recurrent late-onset group B Streptococcus sepsis in a preterm infant acquired by expressed breastmilk transmission: a case report. *Breastfeed Med* 2013;8(1):134-6.
20. Delgado S, García-Garrote F, Padilla B, Rodríguez Gómez JM, et al. Diagnóstico microbiológico de la infección bacteriana asociada al parto y al puerperio. 54. Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015. [Acceso: 25 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia54.pdf>.
21. Jiménez E, Delgado S, Arroyo R, Fernández L, et al. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (y II). *Acta Pediatr Esp* 2009;67(3):125-32.
22. Arroyo R, Mediano P, Martín V, Jiménez E, et al. Diagnóstico etiológico de las mastitis infecciosas: propuesta de protocolo para el cultivo de muestras de leche humana. *Acta Pediatr Esp* 2011;69(6):276-81.
23. Amir L, Trupin S, Kvist LJ. Diagnosis and treatment of mastitis in breastfeeding women. *J Hum Lact* 2014;30(1):10-3.
24. Mediano P, Fernández L, Rodríguez JM, Marín M. Case-control study of risk factors for infectious mastitis in Spanish breastfeeding women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:195-209.

25. Baeza C. Dolor en la mama lactante: claves etiológicas y manejo clínico (I). En *Monografías Clínicas en Lactancia Materna 1*. Madrid: Centro Raíces; 2015. [Acceso: 23 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.centroraises.com/docs/MONOGRAFIA%20CLINICA%20RAICES%201%20-%20DOLOR%20MAMA%20%28I%29.pdf>.
26. Carrera M, Arroyo R, Mediano P, Fernández L, et al. Lactancia materna y mastitis. Tratamiento empírico basado en la sintomatología y los agentes etiológicos. *Acta Pediatr Esp* 2012;70(6):255-61.
27. Spencer JP. Management of mastitis in breastfeeding women. *Am Fam Physician* 2008;78(6):727-31.
28. Betzold C. Results of microbial testing exploring the etiology of deep breast pain during lactation: a systematic review and meta-analysis of nonrandomized trials. *J Midwifery Womens Health* 2012;57(4):353-64.
29. Betzold C. An Update on the Recognition and Management of lactational breast inflammation. *J Midwifery Womens Health* 2007;52(6):595-605.
30. Cusack L, Brennan M. Lactational mastitis and breast abscess, diagnosis and management in general practice. *Aus Fam Physician* 2011;40(12):976-9.
31. Kataria K, Srivastava A, Dhar A. Management of lactational mastitis and breast abscesses: review of current knowledge and practice. *Indian J Surg* 2013;75(6):430-5.
32. Witt AM, Burgess K, Hawn TR, Zyzanski S. Role of Oral Antibiotics in Treatment of Breastfeeding Women with Chronic Breast Pain Who Fail Conservative Therapy. *Breastfeed Med* 2014;9(2):63-72.
33. Montalto M, Lui B. MRSA as a Cause of Postpartum Breast Abscess in Infant and Mother. *J Hum Lact* 2009;25(4):448-50.
34. E-lactancia. Compatibilidad de Ibuprofeno con la lactancia materna. [Acceso: 26 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.e-lactancia.org/producto/816>.
35. Lawrence RA, Lawrence RM. Complicaciones médicas en la madre. En: Lawrence RA, Lawrence RM eds. *Lactancia materna, una guía para la profesión médica*. 6 ed. Madrid: Elsevier; 2007:615-92.
36. Crepinsek MA, Crowe L, Michener K, Smart NA. Interventions for preventing mastitis after childbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD007239.
37. Livingstone VH, Stringer LJ. The treatment of Staphylococcus Aureus infected sore nipples: a randomized comparative study. *J Hum Lact* 1999;15(3):241-6.
38. Amir L, Donath SM, Garland S, Tabrizi S, et al. Does Candida and/or Staphylococcus play a role in nipple and breast pain in lactation? A cohort study in Melbourne, Australia. *BMJ Open* 2013;3(3):e002351.
39. Hale T, Bateman T, Finkelman M, Berens P. The Absence of Candida albicans in Milk Samples of Women with Clinical Symptoms of Ductal Candidiasis. *Breastfeed Med* 2009;4(2):57-61.
40. Heinig M, Francis J, Pappagianis D. Mammary Candidiasis in Lactating Women. *J Hum Lact* 1999;15(4):281-8.
41. Morrill JF, Pappagianis D, Heinig MJ, Lönnerdal B, et al. Detecting Candida albicans in human milk. *J Clin Microbiol* 2003;41(1):475-8.
42. Oran E, Gürdal SÖ, Yankol Y, Öznur M, et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis diagnosed by core biopsy: a retrospective multicenter study. *Breast J* 2013;19(4):411-8.
43. Paviour S, Musaad S, Roberts S, Taylor G, et al. Corynebacterium species isolated from patients with mastitis. *Clin Infect Dis* 2002;35(11):1434-40.
44. Boufettal H, Essodegui F, Noun M, Hermas S, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: a report of twenty cases. *Diagn Interv Imaging* 2012;93(7-8):586-96.
45. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, et al. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology* 2003;35(2):109-19.
46. Néel A, Hello M, Cottureau A, Graveleau J, et al. Long-term outcome in idiopathic granulomatous mastitis: a western multicentre study. *QJM* 2013;106(5):433-41.
47. Aryeetey RN, Marquis GS, Brakohiapa L, Timms L, et al. Subclinical Mastitis May Not Reduce Breastmilk Intake During Established Lactation. *Breastfeed Med* 2009;4(3):161-6.
48. Kent JC, Ashton E, Hardwick CM, Rowan MK et al. Nipple Pain in Breastfeeding Mothers: Incidence, Causes and Treatments. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(10):12247-63.
49. Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, et al. Treatment of infectious mastitis during lactation: Antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis* 2010;50(12):1551-8.
50. Fernández L, Arroyo R, Espinosa I, Marín M, et al. Probiotics for human lactational mastitis. *Benef Microbes* 2014;5(2):169-83.

ANEXO

¿Cómo se debe tomar una muestra de leche humana para cultivar? ¿Cuáles son los pasos del estudio microbiológico?^{15,20-22}

Para que el estudio microbiológico de la leche humana sea eficaz, debe hacerse siguiendo pautas bien establecidas que garantizan la estabilidad y pureza de la muestra.

1. RECOGIDA DE LA MUESTRA

La recogida de la muestra debe ser meticulosa y evitar su contaminación por otros gérmenes de la piel o del entorno que podrían invalidar el resultado.

El mejor momento para la toma de la muestra es a primera hora de la mañana (entre las 6 h y las 9 h), siempre inmediatamente antes de una toma y, de forma ideal, dos horas después de la toma previa.

Se debe recordar no aplicar ningún tratamiento tópico ni otros accesorios (conchas, casquillos) sobre el pecho tras la toma previa a la extracción.

Procedimiento:

- Lavado de manos con agua caliente y jabón.
- Secado con una toalla limpia, preferentemente descartable.
- Estimulación del pecho.
- Realización de presión manual para obtener la leche. Nunca se usarán bombas de extracción para la toma de la muestra, ya que podrían estar contaminadas e interferir en el resultado.
- Algunos autores recomiendan desechar las 3-5 primeras gotas.
- Se debe recoger la leche en envases estériles de boca ancha que no tengan fugas (como los usados para recoger orina o heces).
- Se debe recoger, por lo menos, 1 ml de leche.
- Se debe cerrar bien el recipiente sin manipular su interior.
- Si ambos pechos están afectados, se recogerá una muestra de cada uno, empezando por el pecho menos afectado.

2. TRANSPORTE

Debe hacerse de forma precoz, idealmente, en las primeras 2 h tras su recogida. En caso contrario, se debe refrigerar en la nevera a una temperatura inferior a 6 °C durante un máximo de 12-24 h. Si el tiempo va a ser superior a 12 horas, se debe congelar a -20 °C. Se llevará al laboratorio de manera que se garantice el mantenimiento de la cadena de frío y se evite la exposición a la luz.

3. PROCESAMIENTO

- Recepción:
Las muestras deben estar correctamente identificadas y ser acompañadas por una orden escrita.

- Procesamiento:

Las muestras deben procesarse inmediatamente a su llegada al laboratorio, tras lo cual pueden conservarse en la nevera un máximo de 48 h.

Medios de cultivo: la siembra se realizará mediante inoculación directa de los medios de cultivo convencionales para bacterias Gram-positivas aerobias y facultativas. El cultivo se realiza sembrando la superficie total de la placa.

Incubación: se incuba a 35 °C-37 °C en atmósfera aerobia (agar sangre) o en dióxido de carbono (agar chocolate).

Lectura: en las primeras 18-24 h, se pueden obtener los primeros resultados, si bien, en ocasiones, hay que esperar hasta 48 h.

4. INTERPRETACIÓN

Dado que la leche no es estéril, es fundamental diferenciar bien el tipo de bacterias halladas y su contaje, tratando de diferenciar entre agentes patógenos y saprofitas.

Los recuentos por encima de 1000 UFC/ml deben ser tenidos en cuenta.

SCN (especialmente, *S. epidermidis*) y *Streptococcus* del grupo *viridans* (especialmente, *S. mitis* y *S. salivarius*) en concentración mayor de 1000 UFC/ml deben considerarse agentes causales de mastitis. *S. aureus* y *Corynebacterium* spp. no suelen estar presentes de forma fisiológica en la leche humana. En concentraciones menores (500 UFC/ml), pueden ser considerados causantes de la infección.

Una vez identificado el germen, se realizarán pruebas de sensibilidad a antibióticos.

Síndrome de Klippel-Feil con fístula traqueoesofágica, pulgar bífido y angioliopoma cerebral

Klippel-Feil syndrome with tracheoesophageal fistula, bifid thumb and cerebral angioliopoma

Dr. Eliéxer Urdaneta Carruyo^{a,b}, Dr. Gustavo Rojas Zerpa^c, Dra. Adriana Urdaneta Contreras^b,
Br. Malvy Maldonado Alviarez^b y Br. Miguel Brito Rodríguez^b

RESUMEN

El síndrome de Klippel-Feil es una malformación congénita de la charnela cráneo-cervical compleja que involucra vértebras y vísceras, caracterizada por la tríada clásica de cuello corto, limitación de movimientos de la cabeza por la fusión de vértebras cervicales e implantación baja del cabello en la región occipital. Se presenta por falla de segmentación en el esqueleto axial del embrión. Su incidencia se estima en 1/40 000-42 000 nacimientos y predomina en el sexo femenino.

El objetivo del presente trabajo es describir el cuadro clínico de un paciente con síndrome de Klippel-Feil y múltiples malformaciones asociadas, entre ellas, fístula traqueoesofágica, pulgar bífido y lipomas/angioliopomas intracraneales, las cuales, hasta ahora, no han sido descritas en el síndrome, por lo que se considera un hallazgo excepcional.

Palabras clave: *síndrome de Klippel-Feil, fusión vertebral, fístula traqueoesofágica, pulgar anómalo, angioliopoma.*

ABSTRACT

The Klippel-Feil syndrome is a congenital malformation of the skull flap involving complex cervical vertebrae and organs, characterized by a classic triad: short neck, limitation of movement of the head due to cervical spine fusion and low hairline in occipital region. It results from an error in the axial skeleton segmentation of the embryo; its incidence is estimated at 1/40,000-42,000 births and predominates in females.

The aim of this paper is to describe the clinical picture of a patient with Klippel-Feil syndrome and multiple malformations, including tracheoesophageal fistula, bifid thumb and intracranial lipomas/angioliopomas, that have not been previously described in the syndrome, so it is considered an exceptional finding.

Key words: *Klippel Feil syndrome, vertebral fusion, tracheoesophageal fistula, thumb abnormality, angioliopoma.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e398>

- Unidad de Nefrología Pediátrica y Metabolismo Mineral del Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- Grupo Transdisciplinario de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- Departamento de Radiología e Imágenes, Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Correspondencia:

Dr. Eliéxer Urdaneta Carruyo, grutib.ula@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-11-2015

Aceptado: 9-5-2016

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Klippel-Feil (SKF) es una malformación congénita de la charnela cráneo-cervical compleja que involucra vértebras y vísceras, de herencia autosómica dominante o recesiva,^{1,2} esporádica, con penetrancia reducida y expresión variable. Está caracterizado por la tríada clásica de cuello corto, limitación de movimientos de la cabeza por la fusión de vértebras cervicales e implantación baja del cabello en la región occipital.³ La etiología aún no está clara, es muy heterogénea y, en ella, se han involucrado factores ambientales.³

El objetivo del presente trabajo es describir el caso clínico de un paciente con SKF y múltiples malformaciones asociadas; tres de ellas, no descritas hasta ahora.

CASO CLÍNICO

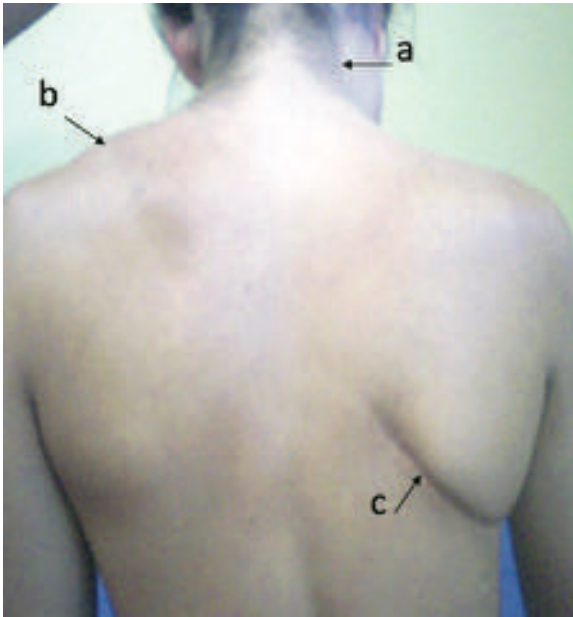
Varón, producto de un embarazo a término, obtenido por parto vaginal, con peso al nacer de 3200 gramos y talla de 50 centímetros. Exploración física: atrofia de pabellón auricular con agenesia de conducto auditivo externo derecho, fístula traqueoesofágica tipo III y cuello normal. Exámenes de laboratorio, normales. La radiografía de tórax reveló dextrocardia. Al día siguiente, se efectuó la resolución quirúrgica de la fístula traqueoesofágica. Fue dado de alta en buenas condiciones generales y se le indicó control por los servicios de Genética y Otorrinolaringología.

A los once años de edad, el niño fue traído nuevamente al Hospital por una deformidad cérvico-dorsal y pérdida auditiva derecha. En el interrogatorio, la mamá expresó que, al mes de haber nacido el niño, la familia, de escasos recursos económicos y de procedencia rural muy alejada, tuvo que trasladarse a otro estado agrícola para trabajar como jornaleros itinerantes. Ello imposibilitó el control del niño por los servicios mencionados, por lo que no pudo ser evaluado en conjunto con el grupo familiar. A

partir de los dos años de edad, ella comenzó a notar en el niño una discreta limitación para los movimientos del cuello, sin que hubiera presentado nunca ninguna lesión. Hasta los once años, había realizado sus actividades escolares y deportivas sin impedimento.

La exploración física evidenció implantación baja de cabello en la región occipital, cuello corto con limitación para la flexión, rotación y lateralidad, desviación cervical derecha,

FIGURA 1. Vista dorsal del paciente



a) Cuello corto e implantación baja del cabello en la región occipital; b) deformidad de Sprengel del lado izquierdo y c) cicatriz derecha poscorrección de la fístula traqueoesofágica.

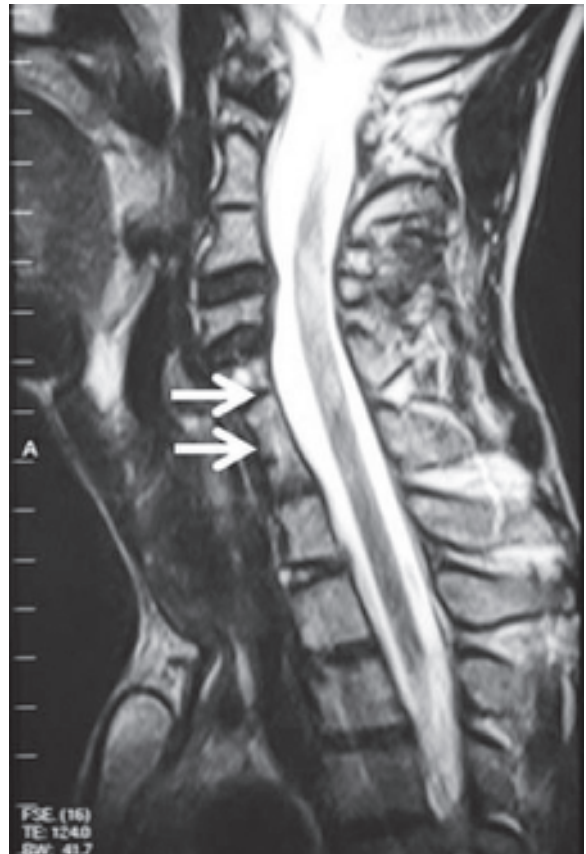
FIGURA 2. Pulgar derecho



Pulgar derecho bífido por doble falange distal.

elevación de la escápula izquierda o deformidad de Sprengel (Figura 1) y pulgar derecho asimétrico y deforme. La radiografía lateral de cuello evidenció una fusión parcial de las vértebras C4 con C5 y una fusión completa de C5 con C6. Radiografía de columna: escoliosis de 10° y espina bífida en L5. Radiografía de mano: pulgar derecho bífido por falange distal accesoria (tipo II de acuerdo con la clasificación radiológica de Wassel). Se le realizaron potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, que evidenciaron, en el oído derecho, ausencia total de respuesta ante la estimulación y, en el oído izquierdo, retardo en los componentes I y III y en I y V. El ultrasonido abdominal rutinario reveló agenesia renal izquierda y presencia de doble sistema pielocalicial en el riñón contralateral. En vista de las múltiples malformaciones, entre ellas, la tríada característica, se hizo el diagnóstico de SKF grado II. Se le indicó al paciente el seguimiento anual con estudios por imágenes, que lamentablemente no realizó.

FIGURA 3. Tomografía axial computada de columna



Se evidencia una fusión parcial de C4 con C5 y una fusión completa de C5 con C6 (flechas).

El paciente acudió de nuevo al Hospital a los dieciséis años de edad por cervicalgia y dolor en el dedo pulgar derecho. El joven expresó, en el interrogatorio, que no había asistido a sus controles médicos desde hacía cinco años, ya que, durante ese tiempo, no había sentido dolor en el cuello al realizar las actividades cotidianas. Examen físico: pulgar derecho bífido por doble falange distal; el resto, sin cambios. Fue intervenido quirúrgicamente por el Servicio de Traumatología para la extracción de la falange accesoria (Figura 2). Tomografía axial computada de columna: confirmó los hallazgos radiográficos previos (Figura 3). Un año después, comenzó a presentar episodios de cefalea intensa, por lo que se le realizó una resonancia magnética de cráneo y se observaron imágenes sugestivas de lo siguiente: 1) angioliomas en la fosa craneal media derecha paraesfenoidal y en el pulvinar talámico; y 2) lipomas en la región temporal derecha y en el interior de los ventrículos frontales bilaterales (Figura 4). Actualmente, el paciente presenta cefalea intermitente, por lo que se mantiene en control por el Servicio de Neurología.

DISCUSIÓN

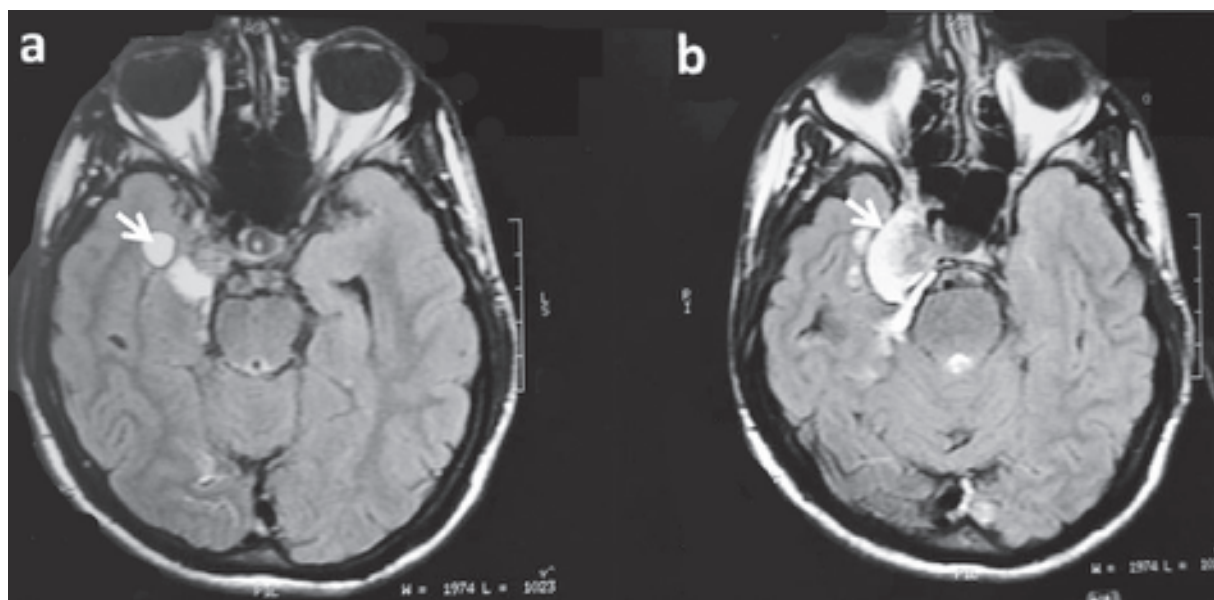
En 1912, Maurice Klippel y André Feil describieron por primera vez varias anomalías óseas en un hombre francés de 46 años de

edad con cuello corto e inmóvil por la fusión congénita de vértebras cervicales y torácicas superiores; de allí que este síndrome fuese conocido posteriormente con sus apellidos.⁴ El SKF se presenta por falla de segmentación en el esqueleto axial del embrión.³ Sin embargo, se ha planteado la hipótesis de que puede deberse a la interrupción embrionaria del flujo de las arterias subclavias, vertebrales y/o de sus ramas.⁵ Su incidencia se estima en 1/40 000-42 000 nacimientos y predomina en el sexo femenino en 60% de los casos.⁶

En 1967, Gunderson y colaboradores clasificaron el SKF en tres tipos.⁷ Tipo I (autosómico recesivo), que consiste en la fusión masiva de vértebras cervicales y dorsales superiores en un bloque óseo; tipo II (autosómico dominante), que se caracteriza por la fusión de uno o dos espacios vertebrales y se asocia con hemivértebras; y tipo III (autosómico recesivo), que comprende cualquiera de los dos tipos anteriores, con fusión, además, de vértebras torácicas bajas o lumbares.

El diagnóstico de SKF se realiza por la presencia de la siguiente tríada: cuello corto, limitación de movimientos de la cabeza por la fusión de vértebras cervicales e implantación baja del cabello en la región occipital. Amerita el asesoramiento genético familiar para

FIGURA 4. Resonancia magnética de cráneo



a) Lipoma intracerebral en la región temporal derecha y b) angioliopoma en la fosa craneal media derecha paraesfenoidal

esclarecer el tipo de herencia y su relevancia en la descendencia. Desafortunadamente, en nuestro caso, no se pudo efectuar, por lo que el diagnóstico de SKF se hizo tarde y las anomalías auditivas presentes al nacer tampoco se pudieron tratar y corregir con la cirugía, debido a la migración de la familia por trabajo. Además, estos pacientes requieren seguimiento traumatológico periódico y rehabilitación a fin de tratar precozmente la cervicgia y, debido a las malformaciones vertebrales, no deberían realizar deportes de contacto.

El principal diagnóstico diferencial del SKF debe hacerse con otras patologías, fundamentalmente con las agrupadas bajo el acrónimo VACTERL. Este es un conjunto de malformaciones congénitas diversas: vertebrales (como hemivértebras y displasia de cuerpos vertebrales), anal (atresia), cardíacas, traqueoesofágica (fístula), renales y de extremidades. Sin embargo, nuestro paciente, a pesar de tener algunas de estas alteraciones, presentó la tríada clásica de SKF, que, aunada a la presencia de la deformidad de Sprengel (la cual no se asocia a VACTERL), confirmó el diagnóstico de SKF.

Se ha descrito el SKF asociado a numerosas alteraciones sistémicas; entre ellas, la deformidad de Sprengel (elevación o mala posición de la escápula, debido a su migración errática, que origina la alteración músculo-esquelética compensatoria), de observación habitual, como en nuestro caso.⁸ Otra anomalía frecuente es la sordera neurosensorial,⁹ encontrada en nuestro paciente. Las anomalías renales también son comunes, entre ellas, la agenesia renal,¹⁰ que, en nuestro paciente, se observó del lado izquierdo, y riñón contralateral con doble sistema pielocalicial. También se presentan anomalías cardíacas en 14%-42% de los casos, de las cuales se observan, en menor proporción, situs inversus totalis o dextrocardia,¹¹ anomalías óseas, como espina bífida oculta¹² y lipomas en la médula espinal.¹³

Hasta ahora, el pulgar bífido no se ha asociado al SKF. Se han descritos casos esporádicos de polidactilia posaxial, a diferencia de nuestro paciente, que presentó un tipo de polidactilia preaxial no informada hasta la actualidad en la literatura.¹⁴

Además, no es común la asociación de tumores intracraneales (TI) con el SKF. Hasta ahora, se han descrito pocos casos, y el más frecuente es el quiste dermoide localizado en la fosa posterior, seguido del quiste dermoide

con área de diferenciación en el carcinoma de células escamosas y el teratoma maligno intracraneal.¹⁵ La resonancia magnética es el estudio imagenológico diagnóstico de elección, ya que ubica su localización, número y características del TI. Permite, además, obtener información acerca de la composición química del TI y realizar el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos.

El pronóstico dependerá del tipo histológico y su localización, y el tratamiento de los TI es quirúrgico con o sin radioterapia y/o quimioterapia.

En nuestro paciente, los lipomas y angioliomas intracraneales limitaban parcialmente sus actividades, debido a la cefalea intermitente que ameritaba control neurológico continuo y estricto.

Los autores no hallaron publicaciones previas que relacionaran lipomas y/o angioliomas intracraneales con el SKF. De allí que la presencia de ambos tumores en la fosa craneal media en nuestro paciente supone un descubrimiento original. Además, la conjunción de fístula traqueoesofágica, pulgar bífido y tumores descritos en un paciente con SKF es un hallazgo excepcional, no descrito hasta ahora y, por eso, su interés en informarlo. ■

REFERENCIAS

1. Thompson E, Haan E, Sheffield L. Autosomal dominant Klippel-Feil anomaly with cleft palate. *Clin Dysmorphol* 1998;7(1):11-5.
2. Da Silva EO. Autosomal recessive Klippel-Feil syndrome. *J Med Genet* 1982;19(2):130-4.
3. Nagib MG, Maxwell RE, Chou SN. Identification and management of high-risk patients with Klippel-Feil syndrome. *J Neurosurg* 1984;61(3):523-30.
4. Klippel M, Feil A. Anomalie de la colonne vertébrale par absence des vertèbres cervicales; cage thoracique remontant jusqu'à la base du crane. *Bull Soc Anat Paris* 1912;87:185.
5. Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil and Möbius anomalies. *Am J Med Genet* 1986;23(4):903-18.
6. Tracy MR, Dormans JP, Kusumi K. Klippel-Feil syndrome: clinical features and current understanding of etiology. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(424):183-90.
7. Gunderson CH, Greenspan RH, Glaser GH, Lubs HA. The Klippel-Feil syndrome: genetic and clinical reevaluation of cervical fusion. *Medicine (Baltimore)* 1967;46(6):491-512.
8. Samartzis D, Herman J, Lubicky JP, Shen FH. Sprengel's deformity in Klippel-Feil syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32(18):E512-6.
9. McGaughan JM, Kuna P, Das V. Audiological abnormalities in the Klippel-Feil syndrome. *Arch Dis Child* 1998;79(4):352-5.
10. Gómez León JJ, Rodríguez-Miñón y Cinfuentes JL, Piñango L, Alférez Villalobos C. Agenesia renal unilateral y ectopia renal en síndrome de Klippel-Feil. *Actas Urol Esp* 1985;9(1):95-8.

11. Futane S, Salunke P. Klippel-Feil syndrome with atlanto-axial dislocation, anomalous vertebral artery, dextrocardia and situs inversus. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(10):2304-6.
12. Yuksel M, Karabiber H, Yuksel KZ, Parmaksiz G. Diagnostic importance of 3DCT images in Klippel-Feil syndrome with multiple skeletal anomalies: a case report. *Korean J Radiol* 2005;6(4):278-81.
13. Wycis HT. Lipoma of the spinal cord associated with Klippel-Feil syndrome. *J Neurosurg* 1953;10(6):675-8.
14. Ruzic-Barsic A, Kovacic S, Mijatovic D, Miletic D, et al. Coexistence of left internal carotid agenesis, klippel-feil syndrome and postaxial polydactyly. *Pol J Radiol* 2015;80:128-30.
15. Adorno A, Alafaci C, Sanfilippo F, Cafarella D, et al. Malignant teratoma in Klippel-Feil syndrome: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2015;9:229.

Niño con síndrome tricorriofalángico tipo II acompañado de baja estatura

Trichorhinophalangeal syndrome type II presenting with short stature in a child

Dra. Filiz Hazan^a, Dr. Hüseyin A. Korkmaz^b, Dra. Kanay Yazarbaş^c, Dr. Wim Wuyts^d y Dra Ajlan Tükiin^e
Colaborador: Dr. Ali Dülgeroğlu^f

RESUMEN

El síndrome tricorriofalángico (STRF) tipo II (sinónimo: síndrome de Langer-Giedion) es un síndrome autosómico dominante raro que afecta genes adyacentes y que se produce como resultado de una microdelección que abarca los genes *EXT1* y *TRPS1* en la banda 8q24 (OMIM 150230). En este síndrome se combinan características de dos trastornos autosómicos dominantes: el síndrome tricorriofalángico tipo I (OMIM 190350) y la osteocondromatosis múltiple hereditaria tipo I (OMIM 133700). El STRF tipo II se caracteriza por escaso cabello, nariz prominente y de extremo bulboso, surco nasolabial plano y alargado, epífisis de las falanges en forma de cono, retraso de la edad ósea durante la infancia y osteocondromas cartilagosos múltiples. En este artículo presentamos el caso de un paciente de Turquía con las características clínicas y los signos óseos del STRF tipo II en el que se detectó una delección de 13,8 Mb en las bandas 8q23.1-8q24.13.

Palabras clave: síndrome tricorriofalángico tipo II, delección cromosómica, baja estatura.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e403>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e403>

INTRODUCCIÓN

Los síndromes tricorriofalángicos (STRF) son trastornos autosómicos dominantes que se clasifican en tres subtipos (tipo I, II y III) según el patrón de mutación en el gen *TRPS1*^{1,2}

Las características comunes a los tres tipos son los rasgos faciales únicos, entre otros, cabello escaso y de crecimiento lento, cejas tupidas en el medio y finas en los extremos, nariz de extremo bulboso, surco nasolabial plano y alargado, labio superior delgado con borde de color bermellón y orejas prominentes.^{2,3} Además, se describieron anomalías óseas en el STRF, entre otras, falanges y metacarpianos cortos (braquidactilia de leve a grave), epífisis en forma de cono, displasia de cadera y baja estatura.^{2,3} El gen *TRPS1*, que se encuentra en la banda cromosómica 8q24.1, codifica un miembro atípico de la familia de factores de transcripción GATA y representa un gen candidato para la regulación de la homeostasis ósea.³ El STRF tipo I se produce por una mutación heterocigota o una delección en el gen *TRPS1*, mientras que el STRF tipo III es causado por mutaciones heterocigotas de sentido erróneo en este gen. El STRF tipo II, también conocido como síndrome de Langer-Giedion (OMIM 150230), se define como un trastorno de genes adyacentes producto de la pérdida de copias funcionales, no solamente en el gen *TRPS1* sino también en el gen contiguo *EXT1*.⁴ El gen *EXT1* codifica la proteína transmembranaria tipo 2 ubicada en el aparato de Golgi con actividad glucosiltransferasa.

El gen *EXT1* parece tener un efecto regulador sobre el crecimiento óseo longitudinal.⁴

En este artículo presentamos el caso de un paciente con un fenotipo que superponía el STRF tipo II con una delección cromosómica en las bandas 8q23.1-8q24.13. Ambos padres otorgaron el consentimiento informado por escrito para la publicación de este informe.

Caso clínico

Nuestro paciente era un niño de 12 años derivado a nuestra institución debido a baja estatura, rasgos faciales dismórficos y anomalías óseas. Nació con un peso de 3200 g tras un embarazo a término sin complicaciones. Ambos padres eran turcos, no consanguíneos, y el paciente tenía una hermana sana. No se hallaron casos de

- Hospital de Formación e Investigación de Enfermedades y Cirugías Pediátricas Dr. Behçet Uz, Departamento de Genética, Esmirna, Turquía.
- Hospital de Formación e Investigación de Enfermedades y Cirugías Pediátricas Dr. Behçet Uz, Departamento de Endocrinología Pediátrica, Esmirna, Turquía.
- Duzen Laboratories Group, Departamento de Genética, Ankara, Turquía.
- Departamento de Genética Médica, Hospital Universitario de Amberes, Bélgica.
- Escuela de Medicina de Ankara Üniversitesi, Departamento de Genética Médica, Ankara, Turquía.
- Hospital de Formación e Investigación İzmir Atatürk, Departamento de Ortopedia y Traumatología, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:

Dr. Hüseyin A. Korkmaz: drkorkmazanil@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-11-2015

Aceptado: 19-5-2016

anomalías óseas en sus antecedentes familiares. Tenía pie calcáneo valgo bilateral, dislocación bilateral de cadera y hernia inguinal unilateral, que se corrigieron mediante cirugía durante el primer año de vida. A los dos años comenzó a desarrollar osteocondromas, por lo que se lo sometió a intervenciones ortopédicas múltiples. Presentaba retraso en los hitos del desarrollo: logró sentarse al año, pararse a los dos años y caminar a los dos años y medio. Tenía retraso mental moderado.

En el examen físico se observó: peso de 30 kg (percentilo 3-10, puntuación de desviación estándar -1,70), estatura de 120 cm (percentilo <3, puntuación de desviación estándar -4,12) y perímetro cefálico de 45,6 cm (percentilo 10-25). Entre sus rasgos faciales se destacaban el nacimiento del cabello en pico de viuda, cabello fino y escaso, cejas tupidas, orejas de implantación baja, nariz bulbosa con columela ancha, surco nasolabial alargado y orejas grandes y de prominencia lateral (Figura 1). Otras características incluían tórax hundido, articulaciones hipermóviles, rodilla valga, osteocondromas múltiples y exceso de piel (Figura 1).

Los resultados de los siguientes análisis de laboratorio fueron normales: hemograma completo, electrolitos, enzimas hepáticas,

creatina-fosfoquinasa, calcio, fosfato, fosfatasa alcalina, urea, creatinina, hormonas tiroideas, hormona paratiroidea, 25-hidroxi vitamina D y cromatografía de aminoácidos en sangre y orina. No se observaron anomalías en la ecografía abdominal ni en la resonancia magnética de la cabeza. En la radiografía del esqueleto se observaron osteocondromas múltiples (en las articulaciones de las muñecas, las rodillas y los tobillos), esclerosis en las cabezas femorales, cuellos femorales cortos, irregularidad cortical femoral e irregularidades en la articulación de la cadera (más grave en la cadera derecha). En las radiografías de las manos se observaron retraso marcado de la edad ósea, epífisis en forma de cono en las articulaciones interfalángicas proximales y falanges cortas (Figura 2). El examen del fondo de ojo y la audiometría fueron normales.

Se realizó un análisis citogenético (bandeo cromosómico de Giemsa 550) en un cultivo de linfocitos de sangre periférica conforme a las técnicas citogenéticas estándar. Se detectó una deleción intersticial en el brazo largo del cromosoma 8 que abarcaba las bandas q23 y q24 (Figura 3A). También se confirmó una deleción en el gen *EXT1* en la banda 8q24 mediante un análisis de amplificación de sondas dependiente

FIGURA 1: Paciente de 12 años en el que se observan rasgos faciales dismórficos y anomalías óseas



de ligandos múltiples (MLPA, por sus siglas en inglés). Además se realizó un análisis de hibridación genómica comparativa (CGH, por sus siglas en inglés) en una plataforma NimbleGen MS200, que permitió obtener una resolución de detección de una variación en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés) de $\geq 4,7$ kb. Mediante la técnica utilizada se logró un mapeo fino de los valores críticos de la deleción y se confirmó la existencia de la deleción entre las

bandas 8q23.1 y 8q24.13 (Figura 3B). La deleción se produjo entre las posiciones genómicas 110,332,662-124,170,948. El resultado del análisis citogenético de los padres fue normal, lo que indica que se trataba de una deleción *de novo*.

DISCUSIÓN

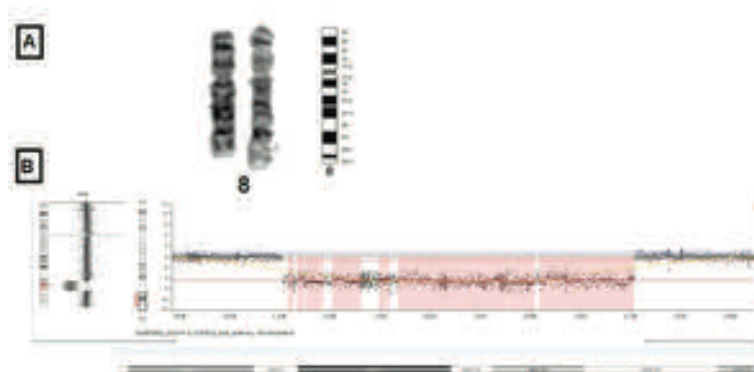
Este paciente tenía una deleción en las bandas cromosómicas 8q23.1-q24.1 que abarcaba los genes *TRPS1* y *EXT1*, que representan el fenotipo. El gen *TRPS1* (OMIM 604386), mapeado en el cromosoma 8q23.1-q24.1, está asociado con el desarrollo y la diferenciación de los huesos, los riñones y los folículos pilosos.^{1,2,5} El STRF tipo I y tipo III se produce a partir de mutaciones o haploinsuficiencia del gen *TRPS1*.^{1-3,6} El STRF tipo I (OMIM 190350) se caracteriza por cabello escaso, nariz de extremo bulboso, surco nasolabial alargado, orejas prominentes, epífisis en forma de cono en las falanges, malformaciones de cadera y baja estatura.⁶ El STRF tipo II es un síndrome que afecta genes adyacentes, con deleción de los genes *TRPS1* y *EXT1*; se diferencia del STRF tipo I por la presencia de exostosis múltiples y retraso mental.⁷ El STRF tipo III (OMIM 190351) es similar al tipo I, pero el acortamiento de todas las falanges y los metacarpianos es más grave, la baja estatura y la braquidactilia son graves y no se observan exostosis.³ La mayoría de los casos de STRF tipo II son esporádicos, aunque se observan unos pocos casos hereditarios.³

Las manifestaciones óseas del STRF tipo II incluyen epífisis en forma de cono en las falanges de las manos, que producen deformidad en los dedos, retraso de la edad ósea, osteocondromas y malformaciones de cadera.³ Verheij y col. informaron sobre dos pacientes con una deleción

FIGURA 2: Radiografía de manos y muñecas



FIGURA 3: Deleción intersticial en el brazo largo del cromosoma 8 que abarca las bandas q23 y q24



en el brazo largo del cromosoma 8.⁸ En uno de los casos, la región de la delección (q24.1-24.3) incluía los genes *TRPS1* y *EXT1*. El paciente presentaba los rasgos faciales del STRF tipo II, pero también anomalías en las manos, incluida la fusión del tercer y cuarto metatarsiano y oligodactilia, coloboma unilateral del iris derecho, estenosis pulmonar y comunicación interventricular. Se sugirió que otros genes presentes en la región eliminada podrían ser la causa de estas características adicionales.⁸

Nuestro paciente tenía los rasgos faciales y los signos óseos típicos del STRF tipo II. Las manifestaciones clínicas están estrechamente asociadas con el STRF tipo II, el síndrome de delección de la banda 8q24.1. El paciente tenía una delección de 13,8 Mb entre las bandas 8q23.1 y 8q24.13.^{9,10} Uno de ellos, el gen sobreexpresado de nefroblastoma (*NOV*), se ubica en la banda 8q24.1. La proteína NOV es miembro de la familia CCN (proteínas secretadas ricas en cisteína). Los miembros de la familia CCN se expresan en la matriz extracelular, y tienen un rol crucial en la diferenciación y la función celular, el desarrollo cardiovascular y esquelético, la reparación de lesiones, las fibrosis y el cáncer. Se conoce parcialmente su expresión y función en el tejido esquelético.¹¹ En un estudio realizado en ratones con y sin mutaciones *Novdel3* se reveló que los ratones *Novdel3+/-* y *Novdel3-/-* presentaban defectos múltiples en la esqueletogénesis y la formación de articulaciones. Entre las anomalías óseas se observaron fusión de los tarsianos, aplanamiento de la rótula, malformación de la muñeca, dislocación de la cadera y acoplamiento anómalo de las articulaciones, lo que produce laxitud de las extremidades. Los autores sugirieron que un análisis molecular detallado de la diferenciación condrogénica de los embriones *Novdel3-/-* permitirá esclarecer la función del gen *NOV* en esta vía.¹² Nuestra hipótesis es que la delección del gen *NOV* podría tener una función en las anomalías óseas de los seres humanos.

A nivel radiológico, la manifestación más frecuentemente observada en el STRF son las epífisis en forma de cono.¹ Las falanges medias en forma de cono tipo 12 son características del síndrome de Giedion, con afinamiento de la periferia hacia la base.¹³ El signo de excavación está casi siempre presente en los conos tipo 12, con excavación progresiva de la base del cono. Nuestro paciente tenía un cono tipo 12A, que se observa ocasionalmente en el STRF tipo I y III, y casi siempre en el tipo II.¹³ Sin embargo,

en las manos de los pacientes con STRF se observan pulgar trifalángico, que puede estar asociado a polidactilia, acortamiento de los metacarpianos (especialmente el anular y el meñique) y acortamiento de las falanges.¹⁴ En nuestro paciente se observaron conos tipo 12A y acortamiento de las falanges. El mecanismo subyacente de la asociación entre el STRF tipo II y las epífisis en forma de cono y los pulgares bífidos y cortos es el gen *TRPS1*, que es responsable de regular la homeostasis ósea. Estudios futuros podrían ayudarnos a comprender la función del gen *TRPS1* en la heterogeneidad de los signos óseos.

A modo de conclusión, este breve informe sobre un paciente turco con STRF tipo II es relevante debido a la confirmación de la gran delección en las bandas 8q23 y q24 mediante un análisis de matriz de CGH. La amplia variación en el tamaño de las delecciones y en los demás genes en las regiones eliminadas podría ser la causa de las características adicionales de los pacientes con STRF tipo II. ■

REFERENCIAS

- Lüdecke HJ, Wagner MJ, Nardmann J, La Pillo B, et al. Molecular dissection of a contiguous gene syndrome: localization of the genes involved in the Langer-Giedion syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;4(1):31-6.
- Alanay Y, Lachman RS. A review of the principles of radiological assessment of skeletal dysplasias. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(4):163-78.
- Lüdecke HJ, Schaper J, Meinecke P, Momeni P, et al. Genotypic and phenotypic spectrum in tricho-rhino-phalangeal syndrome types I and III. *Am J Hum Genet* 2001;68(1):81-91.
- Riedl S, Giedion A, Schweitzer K, Müllner-Eidenböck A, et al. Pronounced short stature in a girl with tricho-rhino-phalangeal syndrome II (TRPS II, Langer-Giedion syndrome) and growth hormone deficiency. *Am J Med Genet A* 2004;131(2):200-3.
- Wells C, Spaggiari E, Malan V, Stirnemann JJ, et al. First fetal case of the 8q24.3 contiguous genes syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;170A(1):239-42.
- Momeni P, Glöckner G, Schmidt O, von Holtum D, et al. Mutations in a new gene, encoding a zinc-finger protein, cause tricho-rhino-phalangeal syndrome type I. *Nat Genet* 2000;24(1):71-4.
- Li Q, Zhang Z, Yan Y, Xiao P, et al. Annular pancreas in Trichorhinophalangeal syndrome type II with 8q23.3-q24.12 interstitial deletion. *Mol Cytogenet* 2015;8:95.
- Verheij JB, De Munnik SA, Dijkhuizen T, de Leeuw N, et al. An 8.35 Mb overlapping interstitial deletion of 8q24 in two patients with coloboma, congenital heart defect, limb abnormalities, psychomotor retardation and convulsions. *Eur J Med Genet* 2009;52(5):353-7.
- Chen CP, Lin MH, Chen YY, Chern SR, et al. Prenatal diagnosis and array comparative genomic hybridization characterization of interstitial deletions of 8q23.3-q24.11 and 8q24.13 associated with Langer-Giedion syndrome, Cornelia de Lange syndrome and haploinsufficiency

- of TRPS1, RAD21 and EXT1. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54(5):592-6.
10. Selenti N, Tzetis M, Braoudaki M, Gianikou K, et al. An interstitial deletion at 8q23.1-q24.12 associated with Langer-Giedion syndrome/ Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) type II and Cornelia de Lange syndrome 4. *Mol Cytogenet* 2015;8:64.
 11. Parisi MS, Gazzo E, Rydzial S, Canalis E. Expression and regulation of CCN genes in murine osteoblasts. *Bone* 2006;38(5):671-7.
 12. Heath E, Tahri D, Andermarcher E, Schofield P, et al. Abnormal skeletal and cardiac development, cardiomyopathy, muscle atrophy and cataracts in mice with a targeted disruption of the *Nov (Ccn3)* gene. *BMC Dev Biol* 2008;8:18.
 13. Giedion A. Phalangeal cone-shaped epiphyses of the hand: their natural history, diagnostic sensitivity, and specificity in cartilage hair hypoplasia and the trichorhinophalangeal syndromes I and II. *Pediatr Radiol* 1998;28(10):751-8.
 14. Castriota-Scanderberg A, Dallapiccola B. Abnormal skeletal phenotypes: from simple signs to complex diagnoses. Berlin: Springer; 2005.

Trichorhinophalangeal syndrome type II presenting with short stature in a child

Filiz Hazan, M.D^a, Hüseyin A. Korkmaz, M.D^b, Kanay Yarabaş, M.D^c, Wim Wuyts, M.D^d and Ajlan Tükün, M.D^e
Collaborator: Ali Dülgeroğlu, M.D^f

ABSTRACT

Trichorhinophalangeal syndrome type II (TRPSII) (synonym: Langer-Giedon syndrome) is a rare autosomal dominant contiguous gene syndrome, resulting from a microdeletion encompassing the *EXT1* and the *TRPS1* gene at 8q24 (MIM#150230). This syndrome combines the clinical features of two autosomal dominant disorders, trichorhinophalangeal syndrome type I (MIM#190350) and hereditary multiple osteochondromas type I (MIM#133700). TRPSII is characterized by sparse scalp hair, a long nose with a bulbous tip, long flat philtrum, cone-shaped epiphyses of the phalanges, retarded bone age in infancy and multiple cartilaginous osteochondromas. We report a Turkish patient who had the clinical features and skeletal signs of TRPSII in whom a 13.8Mb deletion in 8q23.1-8q24.13 was detected.

Key Words: trichorhinophalangeal syndrome type II, chromosome deletion, short height.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e403>

INTRODUCTION

The trichorhinophalangeal syndromes (TRPS) are autosomal dominant disorders which are subclassified into three subtypes (TRPSI, TRPSII and TRPSIII) depending on the pattern of mutation in the *TRPS1* gene.^{1,2} Features common

to all three types are characterized by unique facial features including slowly growing and sparse scalp hair, medially thick and laterally thin eyebrows, bulbous tip of the nose, long flat philtrum, thin upper lip with vermilion border and protruding ears.^{2,3} Additionally, skeletal anomalies including short phalanges and short metacarpals (mild to severe brachydactyly), cone-shaped epiphyses, hip dysplasia, and short stature have been described in TRPS.^{2,3} *TRPS1* gene, which is located on chromosomal band 8q24.1, encodes an atypical member of the GATA type family of transcription factors and represents a candidate gene for bone homeostasis regulation.³ TRPSI is caused by heterozygous mutation or deletion of the *TRPS1* gene, whereas TRPSIII is results from a heterozygous missense mutations of this gene. TRPSII, also known as Langer-Giedon syndrome (MIM #150230), is defined as a contiguous gene disorder caused by loss of functional copies not only of the *TRPS1* gene but also the neighboring *EXT1* gene.⁴ The *EXT1* gene encodes a Golgi localized type 2 transmembrane protein with glycosyltransferase activity. *EXT1* seems to have a regulatory effect on longitudinal bone growth.⁴

We report a Turkish patient with a phenotype overlapping TRPSII with a chromosomal deletion in 8q23.1-8q24.13. Written informed consent by both parents was obtained for publication of this case report.

CASE

Our patient is a 12-years-old boy who was referred because of short stature, dysmorphic facial features and skeletal abnormalities. He was born to non-consanguineous Turkish parents with a birth weight of 3200 g after an uneventful term pregnancy. He had a healthy sister and family history revealed no cases of skeletal abnormalities. He had bilateral talipes calcaneovalgus, bilateral hip dislocation and unilateral inguinal hernia, which were corrected by surgery in the first year of life. Osteochondromas had begun to occur at the age of 2. Therefore, he received multiple orthopedic interventions. He had delayed

- Dr. Behcet Uz Children Disease and Surgery Training and Research Hospital, Department of Genetics, Izmir, Turkey.
- Dr. Behcet Uz Children Disease and Surgery Training and Research Hospital, Department of Pediatric Endocrinology, Izmir, Turkey.
- Duzen laboratory Groups, Department of Genetics, Ankara, Turkey.
- Department of Medical Genetics, Antwerp University Hospital, Belgium.
- Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Ankara, Turkey
- Izmir Atatürk Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Izmir, Turkey.

E-mail Address:

Hüseyin A. Korkmaz, M.D.: drkorkmazanil@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-27-2015

Accepted: 5-19-2016

developmental milestones and sat at 1 year, stood at 24 months and walked at 2.5 years. He had moderate mental retardation.

Physical examination revealed a weight of 30 kg (3rd – 10th percentile, -1.70 SDS), a height of 120 cm (< 3rd percentile, -4.12 SDS), a head circumference of 45.6 cm (10th – 25th percentile). His facial features disclosed a widow's peak, sparse-fine hair, heavy eyebrows, low set ears, a bulbous nose with a wide columella, elongated philtrum and large laterally protruding ears. Other features included pectus excavatum, hypermobile joints, genu valgum, multiple osteochondromas and redundant skin (Figure 1).

Laboratory testing including a full blood count, electrolytes, liver enzymes, creatine phosphokinase, calcium, phosphate, alkaline phosphatase, urea, creatinine, thyroid hormones, parathyroid hormone, 25-OH vitamin D, urine and blood amino acid chromatography were normal. Abdominal ultrasonography (USG) and cranial magnetic resonance imaging revealed no abnormalities. Skeletal X-ray showed multiple osteochondromas (at wrist, knee and ankle joints), sclerotic femoral heads, short femoral necks, femoral cortical irregularity and hip joint irregularities (more severe in right hip). The radiographs of the hands showed markedly

delayed bone age, cone-shaped epiphyses at the proximal interphalangeal joints and short phalanges (Figure 2). Fundoscopic examination was normal, as was hearing testing.

Cytogenetic (550 GTG banding) analysis was performed on cultured peripheral blood lymphocytes according to standard cytogenetic techniques. Interstitial deletion in the long arm of chromosome 8 was detected including q23 and q24 (Figure 3A). Deletion of the *EXT1* gene on 8q24 was also confirmed by MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) analysis. Further array CGH analysis was performed using Nimble Gene MS200 platform allowing a theoretical CNV (Copy number variant) detection resolution of ≥ 4.7 kb. The technique used allowed fine mapping of the breakpoints of the deletion and confirmed the deletion between the bands 8q23.1 and 8q24.13 (Figure 3B). The deletion occurred between the genomic positions 110,332,662-124,170,948. Cytogenetic analysis of the parents were normal indicating this was a *de novo* deletion.

DISCUSSION

This patient had a deletion at chromosome bands 8q23.1–q24.1 encompassing both *TRPS1* and *EXT1* genes that account for the phenotype.

FIGURE 1: Dysmorphic facial features and skeletal abnormalities



TRPS1 (OMIM 604386), mapped to chromosome 8q23.1-q24.1, is associated with the development and differentiation of the bones, kidneys and hair follicles.^{1,2,5} TRPSI and TRPSIII results from mutations or haploinsufficiency of TRPS1.^{1-3,5} TRPSI (OMIM 190350) is characterized by sparse scalp hair, bulbous tip of the nose, long philtrum, protruding ears, cone-shaped epiphyses at the phalanges, hip malformations and short stature.⁶ TRPSII is a contiguous gene syndrome

with deletion of both *TRPS1* and *EXT1* that differs from TRPS I by the presence of multiple exostoses and mental retardation.⁷ TRPSIII (OMIM 190351) is similar to TRPSI, but has more severe shortening of all phalanges and metacarpals, severe short stature and severe brachydactyly but no exostoses.³ Most cases of TRPSII are sporadic although there are a few cases which are familial.³

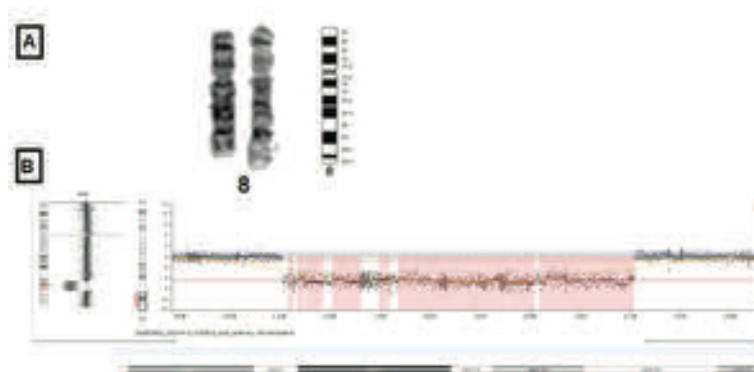
The skeletal findings in TRPSII include cone-shaped epiphysis of the phalanges of the hands leading to deformity of the fingers, delayed bone age, osteochondromas and hip malformations.³ Verheij et al., reported two patients with a deletion in the long arm of chromosome 8.⁸ In one of them the deletion region (q24.1-24.3) included the *TRPS1* and *EXT1* genes. The patient had the facial features of TRPSII, however, he had hand anomalies including the fusion of the third and fourth metatarsals and oligodactyly, a unilateral coloboma of the right iris, pulmonary stenosis, ventricular septal defects. They suggested that other genes which are present in the deleted region may be responsible for these additional features.⁸

Our patient showed the typical facial features and skeletal signs of TRPSII. The clinical findings are strongly associated with TRPSII, 8q24.1 deletion syndrome. The patient has a 13.8 Mb deletion lying through 8q23.1 to 8q24.13, nephroblastoma overexpressed (*NOV*) gene, is located 8q24.1. *NOV* protein is a member of a CCN family (cysteine-rich secreted proteins).^{9,10} The members of the CCN are expressed in extracellular matrix that play critical roles in cell differentiation and function, cardiovascular and skeletal development, injury repair, fibrotic

FIGURE 2: Hands x-ray



FIGURE 3: Interstitial deletion in the long arm of chromosome 8 including q23 and q24



diseases and cancer. Their expression and function in skeletal tissue is partially understood.¹¹ In a study which is revealed *Novdel3* mutant and non-mutant mice, *Novdel3*^{+/-} and *Novdel3*^{-/-} mice exhibited multiple defects in skeletogenesis and joint formation. Skeletal abnormalities include fusion of the tarsal bones in the foot, flattening of the patella, malformation of the wrist, dislocation of the hip, and abnormal articulation of the joints resulting in laxity of the limbs. The authors suggested that a detailed molecular analysis of chondrogenic differentiation in the *Novdel3*^{-/-} embryos will shed further light on the role of NOV in this pathway.¹² We suggest that the deletion of the *NOV* gene may play a role in skeletal anomalies in human.

Radiologically, cone-shaped epiphyses (cone) are found in TRPS as the most consistent finding.¹ Mesophalangeal cones type 12 of Giedion is characteristic, in which the periphery thins towards the base.¹³ The excavation sign is almost always present in type 12 cones, with progressive excavation of the cone's base. Our patient had a type 12A cone, which is occasionally seen in TRPS I and III and almost in all TRPS II.¹³ However, features in hands include triphalangeal thumb which can be associated with polydactyly, shortening of the metacarpals (especially 4th and 5th metacarpals), and shortening of the phalanges in patients with TRPS.¹⁴ Type 12A cones and shortening of the phalanges were seen in our patient. The mechanism underlying association of TRPS II with cone-shaped epiphyses and short bifid first metacarpals of the hand is TRPS1 gene, which is responsible for bone homeostasis regulation. Further studies may help us understand the function of TRPS1 gene in heterogeneity for skeletal signs.

In conclusion, this report of a Turkish patient with TRPS II is important because it is due to large deletion inside 8q23 and q24 which was confirmed by array CGH (Comparative genomic hybridization) analysis. The extensive variation in the size of deletions and the other gene or genes in the deleted regions may be the cause for the additional features in TRPS II patients. ■

REFERENCES

- Lüdecke HJ, Wagner MJ, Nardmann J, La Pillo B, et al. Molecular dissection of a contiguous gene syndrome: localization of the genes involved in the Langer-Giedion syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;4(1):31-6.
- Alanay Y, Lachman RS. A review of the principles of radiological assessment of skeletal dysplasias. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(4):163-78.
- Lüdecke HJ, Schaper J, Meinecke P, Momeni P, et al. Genotypic and phenotypic spectrum in tricho-rhino-phalangeal syndrome types I and III. *Am J Hum Genet* 2001;68(1):81-91.
- Riedl S, Giedion A, Schweitzer K, Müllner-Eidenböck A, et al. Pronounced short stature in a girl with tricho-rhino-phalangeal syndrome II (TRPS II, Langer-Giedion syndrome) and growth hormone deficiency. *Am J Med Genet A* 2004;131(2):200-3.
- Wells C, Spaggiari E, Malan V, Stirnemann JJ, et al. First fetal case of the 8q24.3 contiguous genes syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;170A(1):239-42.
- Momeni P, Glöckner G, Schmidt O, von Holtum D, et al. Mutations in a new gene, encoding a zinc-finger protein, cause tricho-rhino-phalangeal syndrome type I. *Nat Genet* 2000;24(1):71-4.
- Li Q, Zhang Z, Yan Y, Xiao P, et al. Annular pancreas in Trichorhinophalangeal syndrome type II with 8q23.3-q24.12 interstitial deletion. *Mol Cytogenet* 2015;8:95.
- Verheij JB, De Munnik SA, Dijkhuizen T, de Leeuw N, et al. An 8.35 Mb overlapping interstitial deletion of 8q24 in two patients with coloboma, congenital heart defect, limb abnormalities, psychomotor retardation and convulsions. *Eur J Med Genet* 2009;52(5):353-7.
- Chen CP, Lin MH, Chen YY, Chern SR, et al. Prenatal diagnosis and array comparative genomic hybridization characterization of interstitial deletions of 8q23.3-q24.11 and 8q24.13 associated with Langer-Giedion syndrome, Cornelia de Lange syndrome and haploinsufficiency of TRPS1, RAD21 and EXT1. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54(5):592-6.
- Selenti N, Tzetzis M, Braoudaki M, Gianikou K, et al. An interstitial deletion at 8q23.1-q24.12 associated with Langer-Giedion syndrome/ Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) type II and Cornelia de Lange syndrome 4. *Mol Cytogenet* 2015;8:64.
- Parisi MS, Gazzero E, Rydzziel S, Canalis E. Expression and regulation of CCN genes in murine osteoblasts. *Bone* 2006;38(5):671-7.
- Heath E, Tahri D, Andermarcher E, Schofield P, et al. Abnormal skeletal and cardiac development, cardiomyopathy, muscle atrophy and cataracts in mice with a targeted disruption of the *Nov* (*Ccn3*) gene. *BMC Dev Biol* 2008;8:18.
- Giedion A. Phalangeal cone-shaped epiphyses of the hand: their natural history, diagnostic sensitivity, and specificity in cartilage hair hypoplasia and the trichorhinophalangeal syndromes I and II. *Pediatr Radiol* 1998;28(10):751-8.
- Castriota-Scanderberg A, Dallapiccola B. Abnormal skeletal phenotypes: from simple signs to complex diagnoses. Berlin: Springer; 2005.

Enfermedad hepática gestacional aloinmune: a propósito de un caso

Gestational alloimmune liver disease: a case report

Lic. Sara Laliena Aznar^a, Lic. Inés Martínez Redondo^a, Lic. María J. Oliván del Cacho^a,
Lic. María Martínez del Moral^a y Lic. Raquel Pinillos Pisón^a

RESUMEN

La enfermedad hepática gestacional aloinmune, previamente conocida como hemocromatosis neonatal, se caracteriza por enfermedad hepática grave que se inicia en el período neonatal, asociada al acúmulo intra- y extrahepático de hierro. Se postula un potencial origen aloinmune, lo que ha abierto posibilidades en el tratamiento y en la prevención durante los embarazos de riesgo y ha cambiado el pronóstico de esta patología.

Exponemos el caso de una recién nacida que presentó falla hepática precoz, con características clínicas y analíticas compatibles con enfermedad hepática gestacional aloinmune. Se realizó una exanguinotransfusión y se administró tratamiento con gammaglobulinas, con buena evolución posterior de la paciente.

Palabras clave: hemocromatosis, enfermedad hepática neonatal, hepatitis congénita aloinmune, fallo hepático.

ABSTRACT

Gestational alloimmune liver disease, previously known as neonatal hemochromatosis, is characterized by severe liver disease in neonatal period, associated with intra and extrahepatic iron accumulation. It is postulated an alloimmune origin, which has opened new opportunities in the treatment and prevention during risk pregnancies, changing the prognosis of this pathology.

We report the case of a newborn that presents early liver failure, with clinical and analytical features compatible with gestational alloimmune liver disease. Exchange transfusion was made and gamma globulins were given, with good clinical evolution.

Key words: hemochromatosis, neonatal liver disease, congenital alloimmune hepatitis, liver failure.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e408>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática gestacional aloinmune (*gestational alloimmune liver disease*; GALD, por sus siglas en inglés), previamente conocida como hemocromatosis neonatal, es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por enfermedad hepática grave que comienza intraútero, asociada al acúmulo intra- y extrahepático de hierro, con excepción del sistema reticuloendotelial. Se calcula una incidencia de 1/3000 recién nacidos vivos. Ante la presencia de falla hepática grave precoz, debe realizarse un amplio diagnóstico diferencial entre diversas patologías (Tabla 1). Las enfermedades mitocondriales pueden debutar con síntomas similares a GALD, por lo que suponen el principal diagnóstico diferencial. También es necesario realizar un completo despistaje infeccioso que descarte septicemia e infección por diversos virus (herpes 1, 2 y 6, citomegalovirus y parvovirus B19, entre otros).¹

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña nacida a las 41 semanas y 5 días de edad gestacional, con peso de 3710 gramos y Apgar 9/10. Segunda hija de padres sanos no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. Al nacer, presentó ictericia precoz con hiperbilirrubinemia mixta, con bilirrubina total de 12,7 mg/dl y directa de 7,01 mg/dl, en ascenso progresivo (Tabla 2). Presentaba coagulopatía, actividad de protrombina 49% y una discreta elevación de transaminasas –glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT): 364 U/L; y glutamato-piruvato transaminasa (GPT): 222 U/L-. En la exploración física, se destacaba la ictericia mucocutánea y la hepatomegalia de 3 cm bajo el reborde costal.

Se descartaron infecciones congénitas al ser negativas las serologías para toxoplasmosis, lúes, hepatitis B y parvovirus, y no detectarse ácido desoxirribonucleico (ADN) de citomegalovirus en la orina ni ADN de virus del herpes en el suero. Se buscaron otras posibles etiologías del cuadro. Los cuerpos reductores en la orina fueron normales, lo cual descartó una galactosemia.

a. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. España.

Correspondencia:
Lic. Sara Laliena Aznar, saralaliena@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-12-2015

Aceptado: 10-5-2016

Tampoco se encontraron niveles elevados de succinilacetona en el suero, con lo que se excluyó una tirosinemia. La normalidad de la pesquisa metabólica neonatal, en la que se realiza un análisis sistemático de sangre seca recogida del talón del recién nacido a las 48 horas de vida y que evalúa las acilcarnitinas y los aminoácidos, descartó un gran número de enfermedades metabólicas. Así mismo, se excluyeron la enfermedad de Wolman por no existir alteración del perfil lipídico y la linfocitosis hemofagocítica por no existir pancitopenia en el hemograma ni alteración de los triglicéridos o hipofibrinogenemia. La normalidad de los ácidos orgánicos y la buena evolución de la paciente descartaron una enfermedad mitocondrial.

TABLA 1. Diagnóstico diferencial ante insuficiencia hepática aguda en el período neonatal

- Gestational alloimmune liver disease (GALD)
- Enfermedades hereditarias del metabolismo:
- Citopatías mitocondriales
- Tirosinemia tipo 1
- Galactosemia
- Intolerancia hereditaria a la fructosa
- Déficit del ciclo de la urea
- Déficit de transaldolasa
- Déficit de síntesis de los ácidos biliares
- Alteraciones congénitas de la glicosilación
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
- Síndrome de Zellweger
- Déficit de alfa-1-antitripsina
- Glicogenosis tipo IV
- Infecciones
- Sepsis
- Virus:
- Herpes 1, 2 y 6
- Echovirus
- Coxsackie
- Adenovirus
- Citomegalovirus
- Parvovirus B19
- Tóxicos
- Hematológicos: linfocitosis hemofagocítica familiar
- Autoinmune: transmisión transplacentaria de autoanticuerpos maternos (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, cirrosis biliar primaria)
- Vasculares
- Falla cardíaca derecha
- Síndrome de Budd-Chiari
- Hipoxia
- Anoxia perinatal
- Shock

Fuente: Baruteau J, Heissat S, Collardeau-Frachon S, Debray D, Broué P et al. Nouveaux concepts dans l'hémochromatose périnatale. *Arch Pediatr* 2012;19:755-761.

A las 24 horas de vida, ante el cuadro de insuficiencia hepática precoz, hiperbilirrubinemia mixta y discreta elevación de transaminasas, se inició un tratamiento con ácido ursodesoxicólico y complejo polivitamínico. En el análisis de sangre extraída a las 48 horas de vida, se observó ferritina de 12 374 ng/ml (valor normal -v. n.-: 12-300 ng/ml), saturación de transferrina 88% (v. n.: 20%-40%) y alfafetoproteína de 29 824,6 ng/ml (v. n.: 0-15 ng/ml), compatibles con la sospecha diagnóstica de GALD. El segundo día de vida, se realizó una exanguinotransfusión de doble volemia y se administraron 5 dosis de gammaglobulina (1ª de 1 g/kg; 2ª, 3ª y 4ª de 0,5 g/kg) y 3 dosis de N-acetilcisteína, sin presentar efectos adversos. Tras dicho tratamiento, se constató un descenso progresivo de bilirrubina y de ferritina hasta su normalización, así como la corrección de los parámetros de coagulación (Tablas 2 y 3).

TABLA 2. Valores séricos de bilirrubina total y directa

	Bilirrubina total (mg/dl)	Bilirrubina directa (mg/dl)
1 ddv	15,69	9,14
2 ddv	22,75	18,52
3 ddv	29,06	23,70
Exanguinotransfusión e inicio de tratamiento con gammaglobulinas y N-acetilcisteína		
4 ddv	16,07	9,39
5 ddv	16,41	9,48
6 ddv	14,27	8,06
7 ddv	13,35	7,64
11 ddv	13,95	7,49
17 ddv	12,09	6,44

ddv: días de vida; mg/dl: miligramos/decilitro.

TABLA 3. Valores séricos de ferritina y saturación de ferritina

	Ferritina (ng/ml)	Saturación de transferrina (%)
2 ddv	12000	88
Exanguinotransfusión e inicio de tratamiento con gammaglobulina y N-acetilcisteína		
4 ddv	5880	58,92
9 ddv	12 864	83,7
12 ddv	22 132	
15 ddv	17 000	56,68
17 ddv	11 938	
24 ddv		73,78
29 ddv		81
42 ddv	5173	

ddv: días de vida; ng/ml: nanogramos/mililitro.

Se realizó una biopsia de la mucosa oral, en una muestra de mucosa yugal y de labio inferior, en la que se estudió una glándula salivar menor labial, y no se observaron depósitos de pigmento férrico; la tinción de Perls fue negativa. Se realizó una resonancia magnética de abdomen para buscar depósitos de hierro intra- y extrahepático. En el hígado, se evidenciaron áreas de hipointensidad en los lóbulos izquierdo y derecho. La cuantificación de hierro hepático fue de 40 (+/-20) micromoles/gramo, lo que indicó una sobrecarga leve/normal (límite alto de la normalidad).

Nuestra paciente fue dada de alta a los 41 días de vida, asintomática y con adecuada evolución analítica: bilirrubina total de 8,09 mg/dl, bilirrubina directa de 4,63 mg/dl, ferritina de 5173 pg/ml. En los controles posteriores, se observó una normalización analítica (Figura 1).

Actualmente, con 21 meses de edad, nuestra paciente se encuentra asintomática y con adecuado desarrollo pondoestatural y psicomotor.

DISCUSIÓN

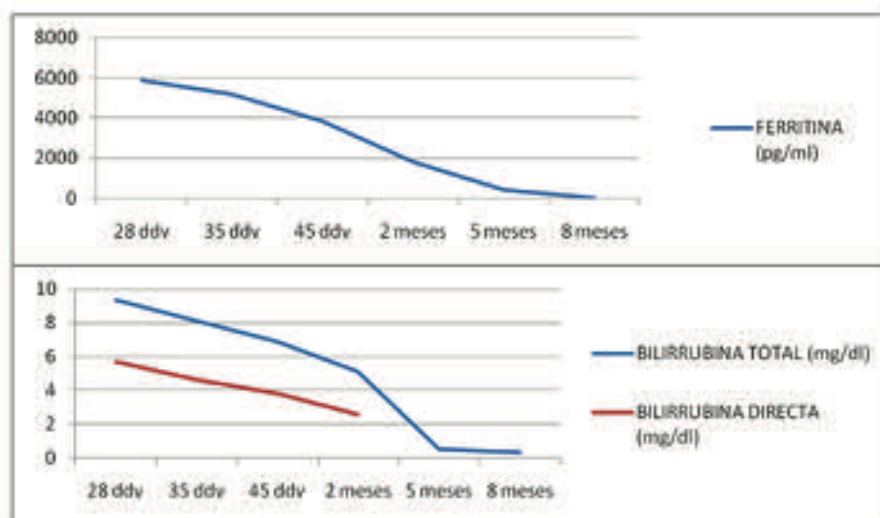
La hemocromatosis es un evento terminal de una enfermedad crónica intraútero. Los bebés afectados pueden presentar prematuridad o bajo peso para la edad gestacional, hidrops fetal, hepatomegalia o ascitis.

Debemos sospechar esta entidad ante una insuficiencia hepática grave iniciada en el

período neonatal, asociada a hipoalbuminemia, hipoglucemia, coagulopatía y, con frecuencia, a trombocitopenia y anemia. Es característico el trastorno del metabolismo férrico, y se evidencia hiperferritinemia, con niveles de 800-10 000 ng/ml (v. n.: 40-775 ng/ml), acompañada de hipersaturación de transferrina (> 95%-100%). Se observan niveles elevados de bilirrubina total y directa, con niveles de bilirrubina total frecuentemente > 30 mg/dl. Las transaminasas están poco alteradas y la alfafetoproteína sérica, significativamente elevada (> 100 000 ng/ml, cuando los v. n. en el recién nacido a término son < 80 000 ng/ml).²

El diagnóstico diferencial es amplio, tal como refleja la tabla 1. Se basa en la demostración de acúmulo férrico en las glándulas salivares mediante biopsia de la mucosa yugal. La interpretación anatomopatológica de acúmulo férrico en las glándulas salivares es variable. Se ha sugerido que el acúmulo férrico intrahepático precede al extrahepático, por lo que, al realizar la biopsia de la mucosa oral en el recién nacido con GALD, es posible que todavía no se haya producido la afectación de las glándulas salivares, y, por tanto, no se pueda demostrar la presencia de siderosis en dicha localización.³ Además, el acúmulo de hemosiderina en el epitelio acinar de las glándulas salivares es mínimo, lo que puede justificar los falsos negativos de esta prueba diagnóstica si la enfermedad no se encuentra en fases avanzadas.⁴ Tras haberse

FIGURA 1. Valores séricos de bilirrubina total, bilirrubina directa y ferritina



ddv: días de vida; pg/ml: picogramos/mililitro; mg/dl: miligramos/decilitro.

reconocido el mecanismo aloinmune, es posible el diagnóstico inmunohistológico, mediante la demostración del complejo C5b-9 en el tejido hepático. La resonancia magnética puede mostrar hipointensidad T2 en el hígado y el páncreas respecto al bazo,⁵ pero su interpretación es compleja. Además, el transporte del paciente para la realización de la resonancia magnética puede suponer riesgos en el caso de pacientes críticos.⁶ En un considerable número de casos, no se logra demostrar la acumulación patológica del hierro extrahepático.

En nuestro caso, no se demostró el acúmulo de hierro mediante anatomía patológica de la glándula salivar y tampoco de forma definitiva mediante resonancia, lo que no excluye el diagnóstico. La rapidez en la instauración de la clínica, las alteraciones analíticas presentes en nuestra paciente y la adecuada evolución tras el tratamiento con exanguinotransfusión y gammaglobulinas hacen altamente sugestivo el diagnóstico de GALD.

Se postula un posible origen aloinmune, por el paso transplacentario de inmunoglobulinas G maternas que actúan contra antígenos del hepatocito fetal y causan la activación del complemento fetal y posterior lesión y muerte del hepatocito.² Distintas evidencias apoyan esta teoría. No se trata de una patología hereditaria. Después de un primer hijo sano y tras el nacimiento del bebé afecto, se observa una tasa de recurrencia del 80%-90%. Una misma madre puede tener hijos afectados con distintos padres, pero no se ha descrito la situación contraria. Se han observado, en la sangre materna, anticuerpos contra una proteína 32-kDa encontrada en el hígado fetal, pero no presente en el de niños o adultos.⁷ Además, las transfusiones de gammaglobulinas en embarazadas con antecedente de hijo afecto han disminuido el daño hepático en el feto.^{1,2,8}

El origen aloinmune ha abierto un espectro de posibilidades de tratamiento y prevención mediante la exanguinotransfusión y las gammaglobulinas, que ha desplazado el tratamiento clásico con cóctel antioxidante y quelante con desferroxamina.³

La terapia actual se basa en la eliminación de los anticuerpos maternos de la sangre del recién nacido mediante la exanguinotransfusión de doble volumen, seguida de la administración de gammaglobulinas (1ª dosis de 1 g/kg; 2ª, 3ª y 4ª dosis de 0,5 g/kg) para reforzar la inmunidad humoral.⁹

Desde la introducción del nuevo tratamiento, la necesidad de trasplante hepático ha disminuido y la supervivencia se ha incrementado, lo que ha mejorado sustancialmente el pronóstico de estos pacientes.

En el trabajo realizado por Rand et al., se incluyeron un total de 131 recién nacidos con GALD, y se comparó la evolución de aquellos pacientes que recibieron tratamiento convencional con aquellos a los que se les realizó exanguinotransfusión y recibieron gammaglobulinas. Se observó que, en el grupo de pacientes que recibió tratamiento convencional, había una supervivencia de únicamente el 17% sin trasplante hepático, con una supervivencia total del 32%; mientras que, en el grupo de pacientes con el nuevo tratamiento, se observó una evolución favorable en el 75% de los casos, y requirieron trasplante hepático 2 de los 16 casos.¹⁰ Posteriormente, se han publicado diversos casos que notifican una adecuada evolución con exanguinotransfusión y administración de gammaglobulinas.^{11,12}

En el momento actual, se aconseja, en las gestantes con antecedente de hijo afecto, la administración de 1 dosis de inmunoglobulina de 1 g/kg a las semanas 14, 16, 18 y, posteriormente, de forma semanal hasta la semana 35, y se recomienda, en este momento, la finalización de la gestación para minimizar el paso de anticuerpos al feto. Esta pauta de tratamiento parece ser exitosa en el 100% de los casos.¹³ ■

REFERENCIAS

1. Baruteau J, Heissat S, Collardeau-Frachon S, Debray D, et al. Nouveaux concepts dans l'hémochromatose périnatale. *Arch Pediatr* 2012;19(7):755-61.
2. Lopriore E, Mearin ML, Oepkes D, Devlieger R, et al. Neonatal hemochromatosis: management, outcome, and prevention. *Prenat Diagn* 2013;33(13):1221-5.
3. Magliocca KR, Lewis EI, Bhattacharyya I, Coben DM, et al. Labial salivary gland biopsy in the investigation of neonatal hemochromatosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(10):2592-4.
4. Kumar S, Govind B, Parmar H, Koshy S. Labial minor salivary gland biopsy in neonatal hemochromatosis. *J Clin Neonatol* 2014;3(4):217-9.
5. Costaguta A, Álvarez F. El nuevo paradigma de la hemocromatosis neonatal: hepatitis fetal aloinmunitaria. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):237-43.
6. Smith SR, Shneider BL, Magid M, Martin G, et al. Minor salivary gland biopsy in neonatal hemochromatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(6):760-3.
7. Gebara E, Fernández MA, Rojas E, Afazani A, et al. Hemocromatosis neonatal. Una causa de fallo hepático *in útero*. Presentación de dos casos y revisión de la bibliografía. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(2):155-61.
8. Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, Rogiers X, et al. Neonatal hemochromatosis: long-term experience with favorable outcome. *Pediatrics* 2006;118(5):2060-5.

9. Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2007;27(3):243-50.
10. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2009;155(4):566-71.
11. Jiménez-Rivera C, Gupta A, Feberova J, de Nanassy JA, et al. Successful treatment of neonatal hemochromatosis as gestational alloimmune liver disease with intravenous immunoglobulin. *J Neonatal Perinatal Med* 2014;7(4):301-4.
12. Babor F, Hadzik B, Stannigel H, Mayatepek E, et al. Successful management of neonatal hemochromatosis by exchange transfusion and immunoglobulin: a case report. *J Perinatol* 2013;33(1):83-5.
13. Molera Busoms C, Quintero Bernabeu J, Martín de Carpi J. Hemocromatosis neonatal: otra entidad que deja de ser huérfana. Avances en el diagnóstico y manejo de la principal causa de fallo hepático agudo neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2015;83(3):218.e1-3.

Escorpionismo en pediatría en Tucumán: análisis descriptivo de casos en un hospital de segundo nivel de complejidad

Scorpionism in children in Tucumán: descriptive analysis of cases in a second level of complexity Hospital

Dr. Mauricio R. Ezquer^a, Dr. Manuel Villarreal^a y Dr. Javier Muntaner^a

RESUMEN

Tucumán es una de las provincias con mayor incidencia de casos de escorpionismo.

El objetivo es describir las características clínicas y epidemiológicas de los casos de escorpionismo atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital Eva Perón, Banda del Río Salí, Tucumán, entre julio de 2013 y marzo de 2015.

El total de pacientes fue cuarenta (n=40), 21 varones y 19 mujeres. La edad promedio fue 6,89 años. Del total de casos, 34 (85%) fueron leves; 3 (7,5%), moderados; y 3 (7,5%), moderados-graves. La picadura se localizó más frecuentemente en las manos (en 9, 22,6%) y los pies (en 8, 20%). La identificación del alacrán solo se realizó en 3 oportunidades. A 6 pacientes se les administró el antídoto (correspondían a casos moderados y moderados-graves), con respuesta variable.

La mayoría de los casos resultaron leves, pero es una entidad con potencial gravedad en su evolución. La prevención es clave, actividad que lleva a cabo este nosocomio.

Palabras clave: *escorpionismo, epidemiología, Tucumán.*

ABSTRACT

Scorpionism in Tucumán is very frequent.

The aim is to describe the clinical and epidemiological characteristics of cases of scorpionism that were seen in the Emergency Department of Eva Perón Hospital, Banda del Río Salí, Tucumán, between July 2013 and March 2015.

Forty patients were assisted, 21 boys and 19 girls. The average age was 6.89 years. Thirty four (85%) resulted mild, 3 (7.5%) moderated, 3 (7.5%) moderated-severe. Hands (22.6%) and feet (20%) were the places in the body where the stings were more frequently localized. In only 3 cases the scorpion could be identified as *Tityus trivittatus*. Six (the moderate and moderate-severe cases) patients received specific antidote, with variable response.

Although most of the cases were mild, this is an entity with severe prognosis in some patients. Epidemiological surveillance is necessary to arrange prevention measures, as we do in this Hospital.

Key words: *scorpionism, epidemiology, Tucumán.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e413>

a. Servicio de Pediatría. Hospital Eva Perón, La Banda del Río Salí, Tucumán.

Correspondencia:

Dr. Mauricio R. Ezquer, mau_ezquer@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-2-2016

Aceptado: 6-5-2016

INTRODUCCIÓN

En Argentina, el escorpionismo es producido mayormente por la picadura de *Tityus trivittatus*. Tucumán tiene una tasa de incidencia cercana a 5/10 000 habitantes. El grupo etario más afectado corresponde a los niños y ancianos.¹⁻³

La gravedad clínica de los reportes abarca desde reacciones locales hasta, incluso, la muerte.^{4,5} El veneno es una neurotoxina que actúa sobre las terminales posganglionares del sistema nervioso simpático y parasimpático, con liberación masiva de acetilcolina y catecolaminas responsables de los síntomas.² Se distinguen 3 etapas. En el estadio 1 (formas leves), suele presentarse dolor local, intenso y persistente. El pasaje al estadio 2 (formas moderadas) suele ser rápido. Esta etapa está caracterizada por la aparición de síntomas muscarínicos: sudoración, epigastralgia, vómitos, cólicos, diarrea, priapismo, hipotensión, bradicardia, obstrucción pulmonar, disnea. Los vómitos profusos y frecuentes son signo de mal pronóstico. El estadio 3 (formas graves) suele aparecer entre las 4 y las 12 horas posteriores a la picadura. Esta etapa está asociada a mayores complicaciones respiratorias, arritmias e isquemia cardíacas.^{1,6,7} Estos estadios fisiopatológicos tienen su correlación con una clasificación clínica según la gravedad (*Tabla 1*).⁵

La bibliografía con respecto a la epidemiología de esta temática está limitada a pocos reportes de algunos centros con bajo número de casos.³ En ellos, se puede observar que, en la última década, los accidentes por escorpionismo en nuestro país han ido en progresivo aumento.^{2,6}

Es decir que esta es una temática de gran importancia tanto por su plausible morbimortalidad como por su frecuencia (en Argentina, el promedio es de 6870 notificaciones de picaduras por año).⁷

De cualquier manera, el mejor tratamiento es la prevención, y es por ello por lo que creemos que la vigilancia epidemiológica constituye la piedra angular para combatir esta problemática en salud.

OBJETIVO

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los casos de escorpionismo atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital Eva Perón (Banda del Río Salí, Tucumán) entre julio de 2013 y marzo de 2015.

Presentación de los casos

Se incluyeron pacientes de hasta 15 años de edad. El tipo de estudio fue descriptivo, observacional y retrospectivo.

En todos los pacientes, se evaluó la edad (en años), el sexo (varón, mujer), la fecha y la hora de consulta, el lugar del cuerpo de la picadura, la clasificación clínica (de acuerdo con la *tabla 1*),⁵ las alteraciones en el electrocardiograma (sí o no), la glucemia capilar (número entero en mg/dl), las

alteraciones de otros análisis de sangre (sí o no), la administración de antídoto (sí o no), el número de ampollas recibidas, la evolución (alta, internación-derivación, óbito), la confirmación del ejemplar por personal capacitado (sí o no). Para la revisión de las historias clínicas, se contó con la autorización previa de la Dirección del Hospital.

Durante el período de estudio, 40 pacientes fueron atendidos en el Servicio de Pediatría por picadura de escorpión, 21 varones y 19 mujeres. La edad promedio fue 6,89 años, con un rango que iba desde los 4 meses a los 15 años. El período del año de mayor incidencia fue desde octubre a marzo. Del total de casos, 34 (85%) fueron leves; 3 (7,5%), moderados; 3 (7,5%), moderados-graves. Se internaron 6 pacientes, de los cuales 4 fueron derivados a centros de mayor complejidad. No se reportaron fallecimientos (mortalidad: 0%).

TABLA 1. (Tomada de la publicación de Gordillo et al. en Archivos Argentinos de Pediatría, año 2000).⁵ Escorpionismo: criterios de gravedad, monitoreo y tratamiento

Gravedad	Síntomas	Conducta-monitoreo	Suero Malbrán	Suero Butantán
Leve	<i>Locales:</i> - Dolor, edema - Contractura - Parestesias	Observación: • en SE, 3-6 h Monitoreo: • clínico • glucemia, ECG	No	No
Moderada	<i>Generales:</i> - Vómitos - Cólicos - Secreciones (sialorrea, rinorrea, sudoración, broncorrea, epífora) - Frecuencia cardíaca - Frecuencia respiratoria - HTA	Hospitalización: • en la UCI, 24-48 h Monitoreo • clínico • radiografía de tórax, ECG, ecocardiograma, CPK-MB, ionograma, glucemia, amilasa, gasometría	1 ampolla	2-4 ampollas
Moderada-grave	- Vómitos incoercibles - Marcado aumento de secreciones - Alteraciones en el ECG - Hiper- o hipotermia - Depresión de la conciencia - Excitación psicomotora	Hospitalización: • en la UCI Monitoreo • ídem	1-2 ampollas	2-10 ampollas
Grave	- <i>Shock</i> - Insuf. cardíaca-edema agudo de pulmón - Arritmias graves - Bradicardia - Bradipnea - Apnea - Coma (-9 Glasgow)	Hospitalización: • en la UTI Monitoreo • ídem + • invasivo específico según el cuadro clínico	2 ampollas	5-10 ampollas

SE: sala de emergencias. ECG: electrocardiograma. UTI: Unidad de Terapia Intensiva. UCI: Unidad de Cuidados Intermedios. CPK-MB: creatinfosfoquinasa fracción MB. EAB: estado ácido base. HTA: hipertensión arterial.

La identificación del alacrán como *Tityus trivittatus* solo se realizó en 3 oportunidades, ya que, en el resto de las historias clínicas, no se encontraba consignado este dato.

La picadura se localizó en la mano (en 9, 22,6%), el pie (en 8, 20%), el rostro, el cuello y la espalda (en 4 cada uno, 10%), la rodilla y la zona lumbosacra (en 2 cada uno, 5%) y el codo, el tobillo, la pierna, el muslo, el brazo, el antebrazo y el pecho (en 1 caso cada uno, 2,5%). No se pudo identificar el lugar de la picadura en 1 caso.

Las manifestaciones clínicas encontradas se detallan en la *Tabla 2*.

En 30 pacientes, se realizó el dosaje de glucemia. Los controles de hemograma, urea, creatinina, creatinfosfoquinasa (CPK), amilasa, transaminasas (glutal-oxalacético y glutal-pirúvico transferasas), ionograma y estado

ácido base se realizaron solo en 3 casos, que correspondieron a los “moderados-graves”. Entre las alteraciones bioquímicas encontradas, hallamos 8 con hiperglucemia, 3 con hipokalemia y 2 con acidosis metabólica. Si bien, en este trabajo, no se encontraron arritmias, vale destacar que el electrocardiograma se realizó solo en 4 casos.

En nuestro Hospital, se cuenta con suero Malbrán. En la *Tabla 3*, se muestra la forma en la que se les administró y la evolución de los pacientes.

Los pacientes derivados fueron por regular respuesta al antídoto y necesidad de monitoreo continuo (no contamos con unidades de terapia intermedia ni intensiva pediátricas). No se registraron muertes de los casos derivados; todos tuvieron buena evolución luego de algunos días de internación.

DISCUSIÓN

Para la realización de este trabajo, encontramos como fortaleza la utilización de la historia clínica electrónica, la cual facilitó notablemente analizar los casos. A pesar de esto, vimos como debilidad que seguía habiendo escasez en el registro de ciertos datos (como, por ejemplo, la identificación del espécimen de escorpión) y que, al no tener un protocolo para la atención, a veces, el criterio médico resultó variable en cuanto a la solicitud de estudios complementarios y la conducta terapéutica.

En nuestra casuística, la mayoría de los casos fueron categorizados como “leves”. De las manifestaciones generales, lo más frecuentemente hallado fueron los vómitos. Los lugares del cuerpo que con mayor frecuencia fueron picados resultaron las manos y los pies. Todos estos hallazgos coinciden con los reportes de otros autores.^{3,5,8}

La falta de pautas claras por parte del personal médico y de enfermería para el manejo de esta entidad queda de manifiesto ante dos hechos fundamentalmente. En primer lugar, que no todos los pacientes tuvieron hecho el dosaje de

TABLA 2. Manifestaciones clínicas. Casos de alacranismo, Hospital Eva Perón, Tucumán (n= 40)

Signos y síntomas	Manifestaciones clínicas	
	Número	Porcentaje (%)
<i>Locales</i>		
Eritema	33	82,5
Dolor	24	60
Ardor	3	7,8
Prurito	2	5,2
Edema	1	2,6
Parestesias	1	2,6
<i>Generales</i>		
Vómitos	5	12,5
Taquipnea	2	5,2
<i>Cardiovasculares</i>		
Taquicardia	2	5
HTA	2	5,2
Hipotensión	1	2,6
Arritmias	0	0
<i>Neurológicos</i>		
Alteraciones del sensorio	2	5,2
Excitación psicomotriz	1	2,6
<i>Sin síntomas</i>	4	10,5

HTA: hipertensión arterial.

TABLA 3. Evolución de pacientes que recibieron antídoto

Clasificación clínica	N.º de ampollas recibidas	Evolución
Moderada (n= 1)	3	Derivación a un centro de mayor complejidad
Moderada (n= 1)	3	Alta desde la Guardia
Moderada (n= 1)	No especificado	Alta desde la Guardia
Moderada-grave (n= 2)	2	Derivación a un centro de mayor complejidad
Moderada-grave (n= 1)	3	Derivación a un centro de mayor complejidad

glucemia, mientras que, en la literatura, está descrito que la hiperglucemia es uno de los trastornos más precoces.⁶ Y, en segundo lugar, que solo se le realizó monitoreo electrocardiográfico al 10% del total, lo cual contrasta con lo hallado por otros autores, como Gordillo et al., y Bahloul et al. Los primeros describen arritmias cardíacas en un 39% de 175 casos⁵, y los segundos, en un 24% de 685 pacientes.⁸ Creemos que este subregistro de monitoreo es la causa de no haber hallado ninguna arritmia en nuestra casuística.

Las muertes por picadura de escorpión en Argentina han ido en aumento.^{9,10} La mortalidad de 0% que hallamos en nuestro estudio no coincide con la de otros autores, aunque esta es baja (0,6% aproximadamente).⁶

A pesar de que solo en 3 historias clínicas estaba detallado el espécimen del escorpión, en los 3 casos, resultó ser *Tityus trivittatus*, lo cual es coincidente con la epidemiología prevalente en nuestro país.

La época del año en la que se encontró mayor cantidad de casos fue entre octubre y marzo (meses de mayores temperaturas para nuestra provincia). Este dato coincide con la descripción de otros autores³ y puede ser debido al comportamiento del insecto como consecuencia de un fenómeno climático global de calentamiento: aumenta la tasa metabólica y reproductiva de los escorpiones y sus presas (mayormente, cucarachas), lluvias intensas, inundaciones de hábitats subterráneos, etc.⁴

La efectividad del suero usado para el tratamiento es motivo de controversias, ya que hay trabajos que desaconsejan su uso por no encontrar diferencias en la evolución de los pacientes.^{3,5,8,9} Si bien este no es un trabajo para medir dicha efectividad, hemos visto que 4 de 6 pacientes a los que se les administró esta terapia específica fueron derivados a centros de mayor complejidad por no responder adecuadamente. Cabe aclarar que la cantidad de ampollas que se usaron fue la mínima recomendada por las normas nacionales⁷ y que, en una de las historias clínicas, no se constató el número de las ampollas usadas. Tampoco estaba registrado el tiempo transcurrido entre la picadura y la administración

del antídoto, lo cual es un elemento clave para la efectividad (esta es mayor dentro de las 2 horas de sucedido el evento).^{1,3,8}

Luego de realizar esta investigación, se redactó un protocolo de atención para los casos de escorpionismo con el fin de subsanar las falencias mencionadas anteriormente. A esto se suma la actividad de vigilancia epidemiológica permanente llevada a cabo en conjunto con el Servicio de Epidemiología del Hospital y la División de Medio Ambiente del Sistema Provincial de Salud (SI.PRO.SA.), a través de la cual se realiza la asistencia y el seguimiento en el domicilio a los afectados y su familia (articulados con los Centros de Atención Primaria de la Salud –CAPS–), la desinfección de zonas aledañas, el estudio de ejemplares capturados, el registro de ampollas de suero específico utilizado para la posterior reposición, entre otras actividades. ■

REFERENCIAS

1. Alvarez Parma J, Palladino CM. Envenenamiento por escorpión en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(2):161-70.
2. Gait N. Envenenamiento por animal ponzoñoso. PRONAP 2010. Módulo 4. Buenos Aires: SAP; 2010. Págs.10-41.
3. De Roodt AR, García SI, Salomón OD, Segre L, et al. Epidemiological and clinical aspects of scorpionism by *Tityus trivittatus* in Argentina. *Toxicon* 2003;41(8):971-7.
4. Salomón OD, De Roodt AR. Escorpiones: denuncia espontánea en dos centros de referencia en la Ciudad de Buenos Aires, 1997-2000. *Medicina (B Aires)* 2001;61(4):391-6.
5. Gordillo ME, Bugliolo AG, Delloni A. Escorpionismo en Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2000;98(5):296-303.
6. Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. *Acta Trop* 2008;107(2):71-9.
7. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del envenenamiento por escorpiones, edición 2011. Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación: 2011. [Acceso: 6 de mayo de 2016]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000333cnt-04-Guia_envenen_escorpiones.pdf.
8. Bahloul M, Chabchoub I, Chaari A, Chtara K, et al. Scorpion envenomation among children: clinical manifestations and outcome (analysis of 685 cases). *Am J Trop Med Hyg* 2010;83(5):1084-92.
9. De Roodt AR. Comments on environmental and sanitary aspects of the scorpionism by *Tityus trivittatus* in Buenos Aires City, Argentina. *Toxins (Basel)* 2014;6(4):1434-52.
10. Docampo P, Fernández M. Escorpionismo: presentación de un posible caso grave ocurrido en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Acta Toxicol Argent* 2011;19(1):16-8.

Insuficiencia mitral moderada progresiva en un niño con síndrome de Axenfeld-Rieger. Importancia del seguimiento cardiológico

Progressive moderate mitral regurgitation in a children with Axenfeld-Rieger syndrome. The importance of cardiologic follow up

Dr. Francisco Sánchez Ferrer^a y Lic. María D. Grima Murcia^b

RESUMEN

El síndrome de Axenfeld-Rieger es una enfermedad congénita con una prevalencia estimada de 1 cada 200 000 individuos. La afectación oftálmica con la disgenesia del segmento anterior es la que define la enfermedad. Se puede presentar desde el período neonatal. Se asocia con afectaciones extraoculares, como dismorfismo craneal y anomalías maxilofaciales o dentarias; otras manifestaciones menos frecuentes son las cardiológicas o hipofisarias. La aparición de cardiopatía no congénita en el síndrome de Axenfeld-Rieger ha sido descrita en muy pocos casos en la literatura.

Presentamos un paciente de 7 años de edad que presentó síndrome de Axenfeld-Rieger, con insuficiencia mitral ligera desde los 3 años que progresó a insuficiencia mitral moderada en la actualidad.

El seguimiento cardiológico estaría indicado en pacientes con síndrome de Axenfeld-Rieger.

Palabras clave: síndrome de Axenfeld-Rieger, insuficiencia de la válvula mitral, cardiopatías, grupo de salud interdisciplinario.

ABSTRACT

Axenfeld-Rieger syndrome is a congenital disease with an estimated prevalence of one in 200,000 individuals. This is an ophthalmic disorder related to *anterior segment dysgenesis*, which may be present from the neonatal period. It is associated with extraocular affectations such as cranial dimorphism, maxillofacial or dental anomalies. Cardiologic or pituitary manifestations are less common. The congenital heart disease in Axenfeld-Rieger syndrome has been described in very few cases in the literature.

We report a 7-year-old patient with Axenfeld-Rieger syndrome and mild mitral insufficiency since the age of 3 years, which is progressing to moderate mitral regurgitation at the present time. The cardiologic follow up may be indicated in patients with Axenfeld-Rieger syndrome.

Key words: Axenfeld-Rieger syndrome, mitral regurgitation, heart diseases, interdisciplinary health team.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e417>

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Axenfeld-Rieger (SAR) es una enfermedad rara congénita descrita por el oftalmólogo Theodor Axenfeld en 1920, que se define por alteraciones de la cámara anterior ocular asociadas a otras afecciones sistémicas.¹⁻³ Se puede clasificar como anomalía de Axenfeld (limitada a defectos oftálmicos del segmento anterior), anomalía de Rieger (en la que se producen cambios adicionales en el iris) o síndrome de Rieger (anomalías oculares y defectos de desarrollo extraoculares, en especial, de los dientes, los huesos faciales y la piel periumbilical). Debido al solapamiento genotípico y fenotípico, estas enfermedades son consideradas bajo el nombre de SAR. Estas tres variantes son ahora reconocidas como un espectro del mismo síndrome.

La prevalencia estimada es de 1 cada 20 000 personas, con herencia autosómica dominante, con alta penetrancia, pero con variabilidad intrafamiliar. Se muestran mutaciones en los genes PITX2 y FOXC1, que son los responsables de la enfermedad,^{4,5} identificados en el 40%-60% de los casos.⁶

Exponemos el caso de un niño de 7 años con SAR, con diagnóstico neonatal por afectación oftálmica. En su evolución presentó a los tres años una insuficiencia mitral ligera, que no tenía en el primer año de vida, con progresión desde el diagnóstico a insuficiencia mitral moderada.

-
- Unidad de Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Alicante, España.
 - Instituto de Bioingeniería y Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN). Universidad Miguel Hernández, Alicante, España.

Correspondencia:

Dr. Francisco Sánchez Ferrer: pacosanchezferrer0@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-2-2016

Aceptado: 11-5-2016

Si bien el SAR es muy poco prevalente y la afectación cardíaca congénita no es frecuente, la afectación cardíaca no congénita progresiva, como es el caso presentado, es excepcional.

CASO CLÍNICO

Presentamos a un niño de 7 años con SAR en seguimiento desde el nacimiento, cuando fue diagnosticado por afectación ocular en el período neonatal. Antecedentes de madre y hermana mayor del paciente con SAR. A nivel oftalmológico, el paciente presentaba miopía magna, estrabismo, coloboma bilateral y varios episodios de glaucoma en ambos ojos de ángulo abierto. Precisó tratamiento médico con gotas oftálmicas, un beta-bloqueante no selectivo y un análogo sintético de las prostaglandinas. En el ojo derecho, ante el fracaso del tratamiento médico, necesitó cirugía ocular en 5 ocasiones hasta el momento, mediante trabéculo-trabeculectomía.

En el período neonatal, presentó un soplo cardíaco de intensidad I/VI y, dada la asociación de cardiopatía con el SAR, se realizó una ecocardiografía, donde se mostró un foramen oval permeable (FOP) y una estenosis pulmonar ligera con una válvula de aspecto normal. Los controles posteriores mostraron un cierre del FOP y una normalización en los gradientes de salida de la válvula pulmonar. A los 3 años, en una revisión, se observó una insuficiencia mitral ligera que previamente no presentaba y, a los 6 años de edad, el paciente se encontraba asintomático sin tratamiento y la ecocardiografía mostraba una progresión de la insuficiencia mitral

a moderada, con un flujo de regurgitación central con una vena contracta de 3 mm que llegaba hasta la cúpula de la aurícula izquierda; el flujo de insuficiencia ocupaba aproximadamente un tercio de la cavidad auricular. No se observaron otras alteraciones ecocardiográficas; el aspecto de los músculos papilares y valvas mitrales era normal, sin prolapso. Actualmente, a los 7 años, ya observamos dilatación de la aurícula izquierda.

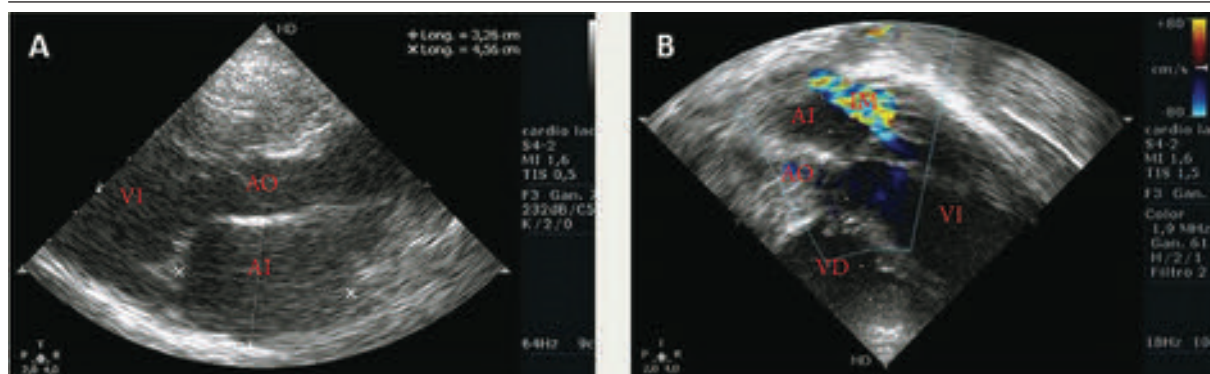
Se realizan controles en consulta con Cardiología Pediátrica cada 6 meses, junto con el hospital de referencia para cirugía cardíaca infantil. Dado que se encuentra asintomático, la actitud es expectante, y se indica únicamente la profilaxis de la endocarditis.

Por la característica evolutiva que ha mostrado la insuficiencia mitral, es esperable que continúe progresando y que se produzca una mayor dilatación de la aurícula izquierda y sintomatología clínica. En ese caso, precisaría tratamiento quirúrgico de la válvula, que podría ser reparada mediante cirugía o reemplazada. El momento indicado para la cirugía debe ser el más cercano posible al fin del desarrollo físico del paciente, lo que optimiza, hasta este momento, el tratamiento médico en caso de precisar.

Con 7 años, el niño se encuentra escolarizado en el año correspondiente a su edad, sin dificultades académicas. El desarrollo psicomotor ha sido normal hasta el momento, así como la integración social y familiar del paciente. Por ello, no ha presentado ninguna otra afectación del SAR, salvo la afectación ocular y cardíaca descrita.

En el estudio de extensión familiar, se

FIGURA 1. *Imagen ecográfica de la insuficiencia mitral moderada y dilatación auricular izquierda*



A: ecocardiografía paraesternal, eje largo del paciente; se observa la aurícula izquierda dilatada (+3,1 puntaje Z) con una relación aurícula izquierda-aorta de 1,9. B: ecocardiografía de 5 cámaras con doppler color que muestra regurgitación de la válvula mitral. Ao: aorta; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; IM: insuficiencia mitral.

realizó un estudio cardiológico (no realizado previamente) a la hermana de 16 años con diagnóstico de comunicación interauricular amplia tipo ostium secundum de 16 mm, con dilatación de cavidades derechas, que precisó cierre percutáneo. El estudio materno fue normal.

La genética realizada mediante el kit de sondas Salsa P054 (incluyen FOXL, FOX1, FOX2, PITX2, OA1) no mostró alteraciones, como en la mitad de los pacientes con SAR. El consejo genético a la familia, dado que es una enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia, consiste en explicar al paciente del caso y a su hermana que los hijos que tengan presentan, aproximadamente, un 50% de probabilidad de manifestar SAR, si bien las afectaciones extraoculares que presenten son difíciles de predecir, debido a la variabilidad clínica del síndrome.

DISCUSIÓN

El SAR, clínicamente, se manifiesta por anomalías oculares desde el nacimiento, que afectan, sobre todo, al iris con hipoplasia de este, corectopia o polioria. La córnea puede ser afectada con un desplazamiento prominente y anterior de la línea de Schwalbe (embriotoxón posterior).⁷ Esta dismorfogénesis ocasiona incrementos de la presión ocular, lo que da lugar a glaucoma⁸ en el 50% de los pacientes.⁹

Además de la afectación ocular, se ha asociado dismorfismo craneal, anomalías maxilofaciales con hipoplasia mandibular, afectación dentaria con microdoncia e hipodoncia y redundancia de piel periumbilical.^{2,5,9} Más raras son otras afectaciones, como las cardíacas, en las que se han definido, clásicamente, defectos del septo interauricular, así como alteraciones valvulares en tractos de salida ventricular.¹⁰⁻¹³ También han sido descritas afectaciones hipofisarias con retraso del crecimiento¹³ o hipospadia.³

El seguimiento continuado en Oftalmología es fundamental para evitar la presión intraocular elevada y el glaucoma, si bien no hay que descuidar las afectaciones sistémicas descritas.

Nuestro paciente con SAR presentaba alteraciones oftalmológicas de coloboma bilateral, estrabismo, miopía magna y glaucoma de ángulo abierto, y precisó tratamiento médico y múltiples cirugías. El diagnóstico fue precoz, ya que es una patología autosómica dominante y los antecedentes familiares de la madre y la hermana mayor con el síndrome sugirieron su investigación diagnóstica desde el nacimiento.⁴ Se estudió la genética asociada a este síndrome, que

fue negativa, como ocurre en, aproximadamente, la mitad de los casos.⁶

Además de las afecciones habituales, en nuestro caso, queremos destacar la importancia del seguimiento cardiológico. Las malformaciones más frecuentes, como alteraciones del septo interauricular (como presentaba su hermana) o alteraciones en el tracto de salida ventriculares, se pueden evaluar desde el período neonatal, pues son malformaciones congénitas.^{12,14} En cambio, en nuestro paciente, fue a partir de los 3 años cuando se manifestó una insuficiencia mitral que fue progresiva con el paso de los años.

La insuficiencia mitral no congénita progresiva no es frecuente en la edad pediátrica, por lo que consideramos que puede estar asociada al SAR.

En la literatura, se ha presentado, recientemente, un caso de insuficiencia mitral con falla cardíaca en un niño de 21 meses con este síndrome y alteraciones en el gen FOXC1¹⁰ y en otro paciente de 33 años con insuficiencia mitral grave.¹⁵ En la literatura actual, el SAR ha sido relacionado con cardiopatías septales o valvulares congénitas asociadas, principalmente, a los genes descritos, como el FOXC1, si bien estas asociaciones no nos ayudan a entender la fisiopatología de la progresión de la insuficiencia mitral en nuestro caso.

Resaltamos la necesidad, en todos los casos, del estudio cardiológico inicial a todo paciente con SAR para descartar las alteraciones cardíacas, como el defecto del septo interauricular o alteraciones valvulares ya descritas.

El presente caso se suma a la literatura que sugiere una correlación entre alteraciones cardiológicas (en este caso, insuficiencia mitral) y el SAR. Por lo tanto, creemos conveniente que los pacientes con SAR se sometan a exámenes ecocardiográficos seriados. ■

REFERENCIAS

1. Shields MB. Axenfeld-Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:736-84.
2. Dressler S, Meyer-Marcotty P, Weisschuh N, Jablonski-Momeni A, et al. Dental and craniofacial anomalies associated with Axenfeld-Rieger Syndrome with PITX2 mutation. *Case Rep Med* 2010;2010:621984.
3. Jorgenson RJ, Levin LS, Cross HE, Yoder F, et al. The Rieger syndrome. *Am J Med Genet* 1978;2(3):307-18.
4. Tümer Z, Bach-Holm D. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of PITX2 and FOXC1 mutations. *Eur J Hum Genet* 2009;17(12):1527-39.
5. Maciolek NL, Alward WLM, Murray JC, Semina EV, et al. Analysis of RNA splicing defects in PITX2 mutants supports a gene dosage model of Axenfeld-Rieger syndrome. *BMC Med Genet* 2006;7:59.

6. Hjalt TA, Semina EV. Current molecular understanding of Axenfeld-Rieger syndrome. *Expert Rev Mol Med* 2005;7(25):1-17.
7. Ito YA, Goping IS, Berry F, Walter MA. Dysfunction of the stress-responsive FOXC1 transcription factor contributes to the earlier-onset glaucoma observed in Axenfeld-Rieger syndrome patients. *Cell Death Dis* 2014;5:e1069.
8. Idrees F, Vaideanu D, Fraser SG, Sowden JC, et al. A review of anterior segment dysgeneses. *Surv Ophthalmol* 2006;51(3):213-31.
9. Shields MB. Axenfeld-Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:736-84.
10. Gripp KW, Hopkins E, Jenny K, Thacker D, et al. Cardiac anomalies in Axenfeld-Rieger syndrome due to a novel FOXC1 mutation. *Am J Med Genet A* 2013;161A(1):114-9.
11. Bekir NA, Güngör K. Atrial septal defect with interatrial aneurysm and Axenfeld-Rieger syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(1):101-3.
12. Swiderski RE, Reiter RS, Nishimura DY, Alward WL, et al. Expression of the Mf1 gene in developing mouse hearts: implication in the development of human congenital heart defects. *Dev Dyn* 1999;216(1):16-27.
13. Meyer-Marcotty P, Weisschuh N, Dressler P, Hartmann J, et al. Morphology of the sella turcica in Axenfeld-Rieger syndrome with PITX2 mutation. *J Oral Pathol Med* 2008;37(8):504-10.
14. Akkus MN, Argin A. Congenital heart defects in two siblings in an Axenfeld-Rieger syndrome family. *Clin Dysmorphol* 2010;19(2):56-61.
15. Antevil J, Umakanthan R, Leacche M, Brewer Z, et al. Idiopathic mitral valve disease in a patient presenting with Axenfeld-Rieger syndrome. *J Heart Valve Dis* 2009;18(3):349-51.

Estudio de carcinoma medular de tiroides a partir de un caso índice

Study of Medullary Thyroid Carcinoma from a proband

Dra. Laura Morlán Herrador^a, Dr. Antonio de Arriba^a, Dra. Gloria Miguel^a, Dra. Marta Ferrer^a y Dr. José I. Labarta^a

RESUMEN

El carcinoma de tiroides es un tumor infrecuente; constituye menos del 1% de las neoplasias malignas en la población general y el 0,5%-3% en la edad pediátrica. Existen cuatro tipos: papilar (80%-90% de los casos), folicular (5%-10%), medular (5%) y anaplásico (2%-3%). En el tipo medular, el 80% son esporádicos, y un 20% se asocia a un síndrome hereditario que se divide, fundamentalmente, en tres grupos: neoplasia endócrina múltiple 1, neoplasia endócrina múltiple 2 y carcinoma medular de tiroides familiar. Las formas hereditarias se producen por una mutación en el protooncogén RET, localizado en el brazo largo del cromosoma 10.

Se presenta un caso de carcinoma medular de tiroides detectado a raíz de un estudio genético familiar con el propósito de resaltar la importancia del diagnóstico precoz y la intervención de equipos multidisciplinares expertos en esta patología para su manejo y seguimiento.

Palabras clave: *cáncer medular de tiroides, técnicas genéticas, diagnóstico precoz, grupo de salud interdisciplinario.*

ABSTRACT

Thyroid cancer is an uncommon type of cancer, accounting less than 1% of all cancers in adults, and 0.5-3% of all cancers in children. There are four different types: papillary carcinoma (80-90% of cases), follicular (5-10%), medullary (5%) and anaplastic cell (2-3%). Eighty per cent of cases of medullary thyroid cancer are sporadic, but 20% are associated with an inherited syndrome that is divided into three groups: multiple endocrine neoplasia type 1, multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. The inherited forms are caused by a disruption in the RET oncogene, which is located in the long arm of chromosome 10.

A hereditary case of medullary thyroid carcinoma is presented. It was detected because of a familial genetic study. The purpose of the paper is emphasize the importance of the early diagnosis and the intervention of multidisciplinary teams of experts.

Key words: *medullary thyroid cancer, genetic techniques, early diagnosis, interdisciplinary health team.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e421>

a. Hospital Universitario Miguel Servet. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Zaragoza. España.

Correspondencia:
Dr. Antonio de Arriba, adearriba@salud.aragon.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-2-2016

Aceptado: 18-5-2016

INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) se origina en las células parafoliculares (células C) de la tiroides y es responsable del 2% de las neoplasias tiroideas malignas en la edad pediátrica. Se produce por una mutación en el protooncogén RET, localizado en el brazo largo del cromosoma 10, locus q11.2. Las formas hereditarias se dividen en neoplasia endócrina múltiple 1, neoplasia endócrina múltiple 2 y CMT familiar (CMTF).¹ En los casos familiares, está relacionado con mutaciones en la línea germinal y, por tanto, puede ser transmitido a lo largo de sucesivas generaciones.

Una vez que el caso índice es diagnosticado en una familia, es de suma importancia identificar la mutación concreta del gen RET y estudiar a todos los miembros de la familia, puesto que la tiroidectomía previa a la diseminación del carcinoma es, actualmente, la mejor opción terapéutica.²

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 2 años remitida a la consulta de Endocrinología Pediátrica para estudio del protooncogén RET, debido a la detección de una mutación en dicho gen en una prima de la paciente. La paciente no presentaba antecedentes personales de interés, no existía consanguinidad entre sus padres, no había requerido intervenciones ni ingresos hospitalarios por patologías intercurrentes.

Antecedentes familiares (*Figura 1*): el caso índice de la familia era una prima hermana de la paciente, que fue diagnosticada con enfermedad de Hirschsprung, y se realizó un estudio genético de la mutación del protooncogén RET con resultado positivo, localizado en el cromosoma 10, locus q11.2. Se realizó una tiroidectomía profiláctica a los 2,5 años de edad con diagnóstico anatomopatológico de benignidad. A raíz de este caso, se realizó un estudio genético a los familiares y se encontraron 2 casos más. La madre del caso índice (tía paterna de la paciente) era portadora de dicha mutación, por lo que se

realizó una tiroidectomía profiláctica a los 39 años de edad, con diagnóstico de CMT. El padre de la paciente que se presenta era también portador de la mutación y se realizó tiroidectomía, con diagnóstico de CMT (microcarcinoma medular en el lóbulo derecho e hiperplasia multinodular de células C bilateral). La hermana de la paciente no fue portadora de la mutación.

Diagnóstico y tratamiento: la paciente fue derivada para confirmar la mutación encontrada en este estudio familiar. Al momento de la exploración física, presentaba fenotipo y hábito sin alteraciones, con desarrollo psicomotor y ponderoestatural normal, sin presencia de bocio, con peso de 11,1 kg (-0,9 SDE) y talla de 84 cm (-0,88 SDE).

Se realizaron radiografía de tórax y ecografías abdominal y tiroidea, con resultados dentro de la normalidad. El análisis de sangre, que incluyó hemograma, hemostasia, bioquímica, estudio de la función tiroidea y del metabolismo del calcio, proteínas e inmunoglobulinas, fue normal. En el estudio genético, se confirmó la presencia de una mutación en el protooncogén RET (10q11.2) en el

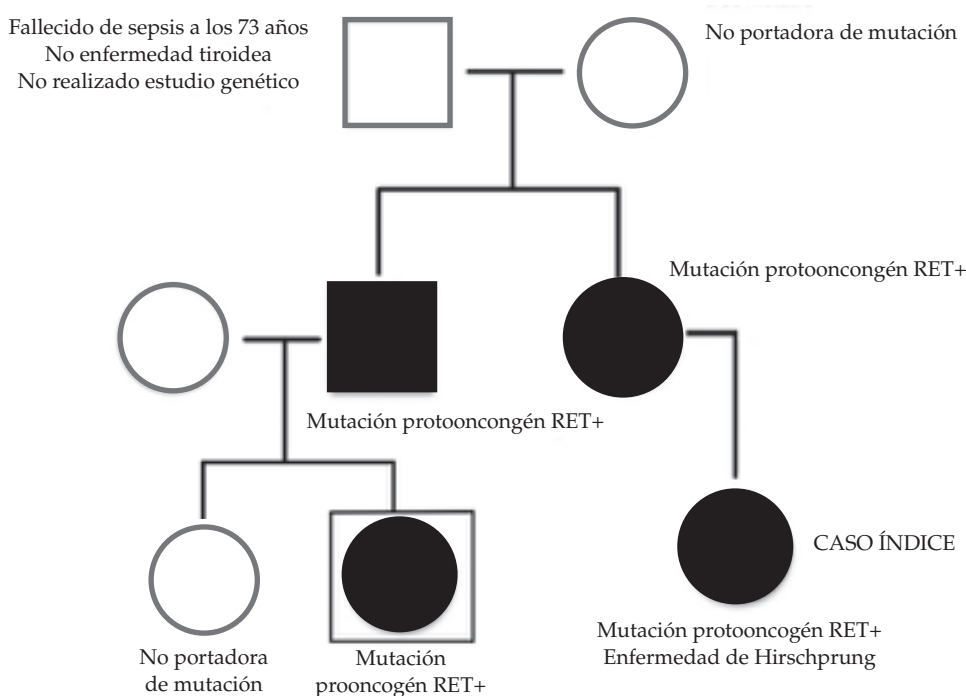
exón 10:c1859G>C, pcys620Ser en heterocigosis. Estos hallazgos se asociaron a CMTF y a síndrome de neoplasia endócrina múltiple 2A, por lo que se programó la tiroidectomía profiláctica, que se realizó a los 4 años de edad, sin incidencias, con diagnóstico anatomopatológico de hiperplasia microscópica multifocal.

Se inició el tratamiento tras la intervención con L-tiroxina y suplementos de calcio. Durante el seguimiento, ha mantenido niveles analíticos dentro de la normalidad, que incluyeron valores seriados de calcitonina (valor del último control < 2 pg/ml). Actualmente, han pasado 3 años desde la intervención y la paciente se encuentra estable y asintomática.

DISCUSIÓN

El CMT es un tumor neuroendócrino derivado de las células parafoliculares (células C), que son capaces de secretar sustancias hormonales, como la calcitonina y el antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*; CEA, por sus siglas en inglés). Representa el 5%-10% de los tumores tiroideos malignos y se han descrito cuatro

FIGURA 1. Árbol genealógico con estudios genéticos



tipos según su forma de presentación: forma no familiar o esporádica (70%-80% del total), forma familiar aislada (5%-15% del CMT hereditario), formas familiares asociadas a otras alteraciones endócrinas (síndrome de la neoplasia endócrina múltiple –*multiple endocrine neoplasia*; MEN, por sus siglas en inglés– 2A y 2B) y formas familiares no asociadas a otras alteraciones endócrinas (CMTF). Dentro de las formas familiares, asociadas o no a otras alteraciones endócrinas, el MEN2A corresponde al 75% de las formas; el MEN2B, al 5%; y el CMTF, al 10%. Esta última corresponde al caso que se presenta.¹

El síndrome MEN tipo 1 y 2 y el CMTF son trastornos autosómicos dominantes causados por mutaciones en el protooncogén RET, que afectan, fundamentalmente, a 4 tipos de tejidos derivados de las células de la cresta neural: células tiroideas parafoliculares tipo C, células paratiroides, células cromafines de la médula adrenal y células del sistema nervioso autónomo mesentérico.³

El protooncogén RET se localiza en la región pericéntrica del brazo largo del cromosoma 10 (10q11.2) y está constituido por 21 exones que codifican el receptor RET, una proteína transmembrana citoplasmática de paso único, con actividad tirosina cinasa.⁴ Su activación produce hiperplasia de las células dianas *in vivo* con transformaciones que dan lugar a la formación de tumores. En el MEN2A, el 95% de las mutaciones ocurren en los exones 10, 11 y 14, mientras que, en el MEN2B, en el 95% de los casos, ocurren en el exón 16.⁵

El MEN2A se caracteriza por la presencia de CMT al comienzo de la edad adulta, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. El MEN2B se caracteriza por CMT en la primera infancia y feocromocitomas asociadas a otras características no endocrinológicas, tales como enfermedad de Hirschprung, ganglioneuromatosis mucosa o hábito pseudomarfanoide.

Las recomendaciones de la Sociedad de Endocrinología Americana⁶ y de la Asociación de Tiroides Americana (ATA)⁴ sugieren el estudio del protooncogén RET en los siguientes casos: a) pacientes con CMT esporádico, b) miembros de primer grado de familias con CMTF, c) padres con niños que tienen el fenotipo clásico de MEN2B, d) pacientes con amiloidosis liquenoide cutánea, e) pacientes diagnosticados con feocromocitoma, f) niños con enfermedad de Hirschprung y alteraciones en el exón 10 del gen RET y g) adultos con MEN2A con síntomas sugestivos de enfermedad de Hirschprung.

La transformación maligna de las células C parafoliculares es un hecho muy precoz en la infancia y, además, la penetrancia para el CMTF es completa, por lo que el único tratamiento eficaz demostrado es la tiroidectomía profiláctica.⁷ Es por esto por lo que, ante la aparición de un caso índice con CMT, es imprescindible el estudio genético de los familiares, ya que permite un diagnóstico y tratamiento precoz.⁸

Actualmente, el estudio genético ha reemplazado las pruebas bioquímicas de determinación de niveles basales y luego de la estimulación con calcitonina, que se hacían en años anteriores como pesquisa de familiares de casos con CMT.⁹ Sin embargo, los niveles de calcitonina se relacionan con el tamaño tumoral; los niveles prequirúrgicos mayores de 500 pg/ml y su persistencia tras la cirugía son signos de mal pronóstico. Los pacientes con niveles de calcitonina mayores de 1000 pg/ml sin evidencia de CMT en el cuello se asocian con metástasis a distancia preferentemente a nivel hepático. Los niveles posquirúrgicos de calcitonina basal menores de 50 pg/ml pronostican una normalización posterior. Los niveles de calcitonina que descienden a menos de 10 pg/ml tras la cirugía indican mejor pronóstico, pero, incluso en los casos en los que los niveles de calcitonina son indetectables (menores de 2 pg/ml), no se puede asegurar la curación completa.¹⁰

Actualmente, la ATA recomienda la siguiente nomenclatura para clasificar a los pacientes afectados: se consideran pacientes de muy alto riesgo (*highest risk*, HST) aquellos con MEN2B y mutaciones en el codón M918T, y precisarán tiroidectomía total entre el mes y los seis primeros meses de vida, preferiblemente dentro del primer mes; se consideran pacientes de riesgo alto (*high risk*, H) aquellos con mutaciones en el codón RET C634 y A883F, que precisarán tiroidectomía total antes de los 5 años; finalmente, se agrupan el resto de mutaciones en una categoría de riesgo moderado (*moderate risk*, MOD), que incluye a pacientes con mutaciones en codones, tales como M918T, C634 y A883F.⁴ Estos últimos deberán individualizarse en cada caso y realizar la intervención teniendo en cuenta los niveles de calcitonina, preferentemente antes de los 10 años.

Tras la intervención, es preciso iniciar de inmediato el tratamiento con tiroxina para mantener un adecuado estado eutiroides.¹¹ Además, los niveles de calcio sérico deben ser monitorizados y, en caso de existir hipocalcemia

sintomática, deberán administrarse suplementos de calcio y vitamina D.⁴

El seguimiento a largo plazo de estos pacientes consiste en mediciones anuales de calcitonina basal y de CEA.

La realización de la intervención por parte de un equipo multidisciplinar experto en esta patología para el manejo y seguimiento supone una tasa de éxito elevada que disminuye al mínimo las posibilidades de recidiva si la intervención se realiza dentro de los límites establecidos.¹² ■

REFERENCIAS

1. Argente Oliver J, Soriano Guillén L. Patología de la glándula tiroides: hipotiroidismo, hipertiroidismo, nódulo de tiroides y cáncer de tiroides. En: Argente Oliver J, Soriano Guillén L, eds. *Manual de Endocrinología Pediátrica* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2014. Págs.168-170.
2. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, et al. Carcinoma de tiroides. En Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, et al, eds. *Nelson. Tratado de pediatría* 19ª ed. Madrid: Elsevier; 2011. Págs.1988.
3. Massoll N, Mazzaferri EL. Diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 2004;24(1):49-83.
4. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.
5. Forga Llenas L. Genética del carcinoma medular de tiroides. *Rev Endocrinol Nutr* 2007;54(7):371-8.
6. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5658-71.
7. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Eng J Med* 2003;349(16):1517-25.
8. Olivares Muñoz M, Juliá Masip MV, Oriola J, Martorell Sampol L, et al. La enfermedad de Hirschsprung y el carcinoma medular de tiroides: dos enfermedades en una alteración monogénica. *Cir Pediatr* 2012;25(2):87-90.
9. Rodríguez-Sánchez A, López-Menchero JC, Rodríguez-Arnao MD. Neoplasia endocrina múltiple: perspectiva pediátrica [Internet]. Madrid: Asociación Española de Cáncer de Tiroides. [Acceso: 19 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.aecat.net/wp-content/uploads/2014/01/neoplasia-endocrina-multiple-prespectiva-pediatica.pdf>.
10. Carles Genovés C, Martínez Sopena MJ, Rodríguez Arnau MD. Capítulo 31. Poliendocrinopatías autoinmunes. En Sociedad Española Endocrinología Pediátrica, eds. *Guías diagnóstico-terapéuticas en Endocrinología Pediátrica*. Valencia: Sociedad Española Endocrinología Pediátrica; 2004. Págs.1-10.
11. Cañizo A, Fanjul M, Cerdá J, Menárguez J, et al. ¿Es imprescindible la tiroidectomía profiláctica inmediata en el carcinoma medular de tiroides familiar? *Cir Pediatr* 2008;21(2):100-3.
12. Roldan Pérez S, Cabello Laureano R, Fernández-Pineda I, Aspiazú Salinas Y, et al. Hallazgos histológicos y seguimiento clínico de pacientes con MEN 2 tras tiroidectomía profiláctica. *Cir Pediatr* 2012;25(3):159-62.

Paniculitis epiploica aislada en un niño con dolor abdominal. A propósito de un caso

Isolated omental panniculitis in a child with abdominal pain. Case report

Prof. Asist. Dr. Mustafa O. Oztan^a, Prof. Asist. Dr. Tunc Ozdemir^b, Dra. Melek Uncel^c,
Prof. Asist. Dra. Gulden Diniz^c y Prof. Dr. Gokhan Koyluoglu^a

RESUMEN

La paniculitis epiploica aislada es una entidad rara, mayormente observada en los adultos. Se presenta con inflamación del tejido adiposo del epiplón. Los síntomas varían entre manifestaciones locales (por ejemplo, dolor a la palpación abdominal o una masa palpable) y sistémicas, que incluyen dolor abdominal, dolor de espalda, fiebre, descenso de peso y trastornos intestinales. Presentamos este caso como una primera acción de sensibilización respecto de un caso de paniculitis epiploica en un niño, afección que debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del íleo a fin de evitar cirugías innecesarias.

Palabras clave: paniculitis, epiplón, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e425>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e425>

INTRODUCCIÓN

La paniculitis es una enfermedad rara, de etiología desconocida y caracterizada por la inflamación crónica del tejido adiposo del abdomen. El lugar más comúnmente afectado del abdomen es el mesenterio del intestino delgado, aunque también puede afectar, con menos frecuencia, otros tejidos adiposos tales como el retroperitoneo, el epiplón o los tejidos mesocolónico, peripancreático o pélvico.¹ Presentamos el caso de un niño con paniculitis del epiplón diagnosticada mediante laparotomía exploratoria. Nuestro objetivo es fomentar la sensibilización sobre esta enfermedad poco conocida y, de ser posible, evitar una cirugía innecesaria.

- Departamento de Cirugía Pediátrica, Facultad de Medicina de İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Esmirna, Turquía.
- Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Esmirna, Turquía.
- Laboratorio de Patología, Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:

Prof. Asist. Dr. Mustafa O. Oztan: mustafaonur.oztan@ikc.edu.tr

Financiación: Ninguna.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-02-2016

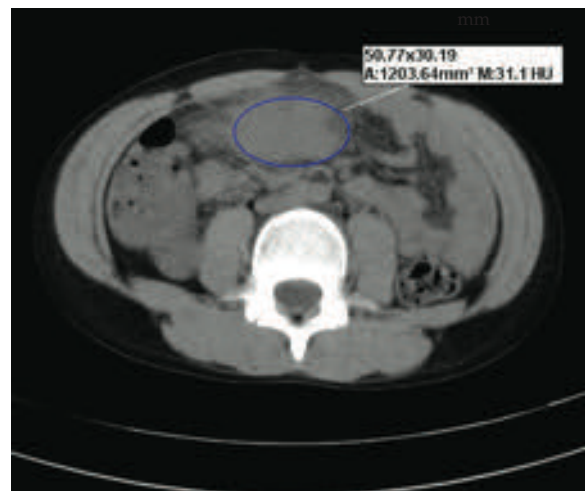
Aceptado: 27-06-2016

A propósito de un caso

Un niño de 13 años se presentó con antecedentes de dolor epigástrico y vómitos durante dos días. Sus antecedentes médicos incluían una apendicectomía 9 meses antes. Se separó el epiplón del extremo del apéndice y, en ese momento, la apendicectomía se completó sin epiplectomía.

En la exploración física se notó febrícula (37,5 °C) y una masa intensamente dolorosa a la palpación en el epigastrio. En los análisis de laboratorio se observaron leucocitosis (20 500/μl) y aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG, 99 mm/h) y la proteína C-reactiva (PCR, 145 mg/dl). La radiografía abdominal simple era normal. En la ecografía abdominal se observó una masa hiperecoica en el epigastrio, alrededor del colon. En la tomografía computarizada (TC) de abdomen con contraste se observó una masa de tejido blando (51 x 30 mm) en la cara anterior del colon transversal respecto del epiplón, que era marcadamente heterogénea y presentaba cambios inflamatorios (*Figura 1*).

FIGURA 1: Tomografía computarizada abdominal

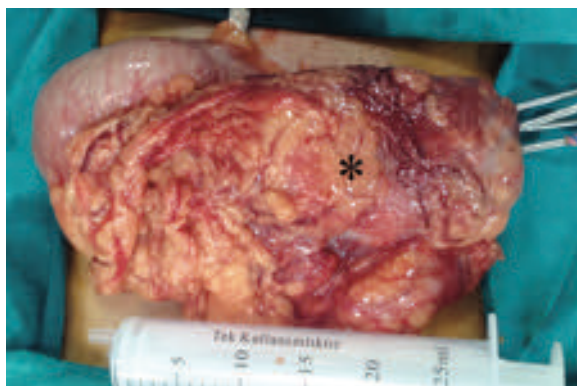


La TC en secuencia axial con contraste demuestra una masa de gran tamaño (51 mm x 30 mm), moderadamente heterogénea y bien delimitada (círculo) por encima del colon transversal. La lesión contiene material mixto de densidad de grasa y tejido blando con una densidad mayor que la de la grasa subcutánea.

Se hospitalizó al paciente y se realizó un seguimiento con un abordaje conservador con líquidos intravenosos, aspiración nasogástrica y dieta absoluta. Entre los diagnósticos posibles, se consideraron absceso organizado, duplicación intestinal, tumores lipomatosos, tumores estromales extraintestinales y torsión del epiplón. Dada la persistencia de los síntomas de síndrome abdominal agudo, se le realizó una laparotomía exploratoria abierta al día siguiente en lugar de una laparoscopia debido a la posibilidad de que se tratara de un tumor según lo observado en la TC. Durante la cirugía, se observó un conglomerado firme del epiplón sobre el colon transversal, sin compresión ni estrechamiento de la luz del intestino (Figura 2). Se extirpó la masa del colon, sin residuos ni perforación. El paciente fue dado de alta tres días más tarde, sin complicaciones.

En la evaluación histopatológica de la pieza de biopsia se observó un proceso inflamatorio crónico con células plasmáticas, linfocitos y macrófagos espumosos. También se observaron tabiques fibrosos alrededor de los lóbulos adiposos y un infiltrado inflamatorio mixto y miofibroblastos de gran tamaño en los tabiques que se extendían hacia la periferia de los lóbulos adiposos. La inmunohistoquímica mostró macrófagos abundantes que tendieron a agruparse en los tabiques con anticuerpo contra CD68 (Figura 3 a-d). Todos estos hallazgos coincidieron con paniculitis epiloica.

FIGURA 2: Vista intraoperatoria de la masa



Aspecto intraoperatorio de la paniculitis epiloica por encima del colon transversal. Se observa una masa grasa, gomosa e hipervascularizada que se presenta como tejido nodular heterogéneo (asterisco), fuertemente unido al colon. No se observaron cambios isquémicos ni adhesiones. Se extrajo la masa sin complicaciones.

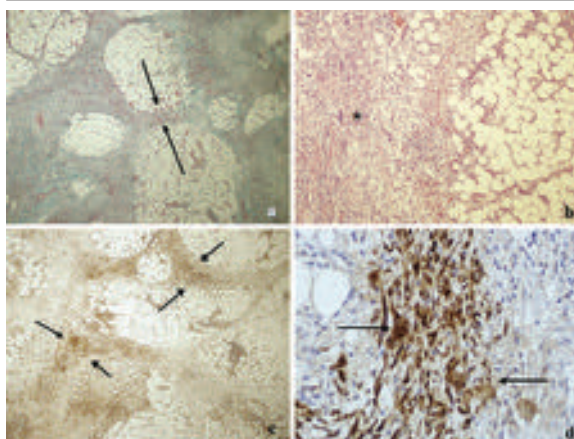
DISCUSIÓN

El término "paniculitis" define la inflamación de la grasa de los tejidos subcutáneos y puede ser el resultado de diversos factores, entre otros, linfedema, afecciones mediadas por el sistema inmunitario, infecciosas o causadas por traumatismo, o tumores malignos. La afectación intrabdominal de esta patología en el mesenterio fue descrita por primera vez en 1924 por Jura como "mesenteritis retráctil", y luego, en 1960, Ogden la denominó "paniculitis mesentérica".²

Katz y col., describieron estas lesiones como paniculitis intrabdominal, caracterizadas de la siguiente manera: 1. masa difusa, única o múltiple, con aspecto de lesiones adiposas en el mesenterio, el retroperitoneo, el epiplón o la pelvis; 2. confirmación histológica de esteatonecrosis con infiltrado inflamatorio o infiltración con macrófagos esponjosos cargados de lípidos; y 3. ninguna evidencia de pancreatitis, enfermedad intestinal inflamatoria o esteatonecrosis extrabdominal (enfermedad de Weber-Christian).³

Aún no se ha dilucidado completamente la etiología de la paniculitis intrabdominal. Se informaron etiologías específicas en diversos casos como causa posible, entre otras, infección concurrente o remota, cirugía previa reciente,

FIGURA 3: Examen histopatológico



Tabiques fibrosos alrededor de los lóbulos adiposos (entre las flechas) (tinción tricrómica de Gomori, x40) (a). Infiltrado inflamatorio mixto y miofibroblastos de gran tamaño en los tabiques, que se extienden hacia la periferia de los lóbulos adiposos (asterisco) (H&E, x200) (b). Los macrófagos eran abundantes y tendieron a agruparse en los tabiques con anticuerpo contra CD68 (entre las flechas) (DAB, x40) (c). Los miofibroblastos de gran tamaño fueron positivos para el anticuerpo contra la pantoqueratina (flechas) (DAB, x400) (d).

apendicitis en proceso de cicatrización, fármacos, traumatismo abdominal previo, problemas vasculares, por ejemplo, trombosis mesentérica o arteriopatía mesentérica, enfermedad ulcerosa y retención de material de sutura.^{1,3,4} La mayoría de los casos son idiopáticos, sin una enfermedad concurrente ni una intervención previa.

En hasta el 90% de los casos, la paniculitis intrabdominal afecta el mesenterio del intestino delgado o el mesenterio del colon sigmoide (paniculitis mesentérica) aunque, raramente, la región afectada involucra el mesocolon, el epiplón, el retroperitoneo o la pelvis.⁵

La paniculitis mesentérica es una enfermedad progresiva que se clasifica en tres grados histológicos: lipodistrofia mesentérica (cuando predominan la degeneración adiposa y la esteatonecrosis), paniculitis mesentérica (reacción inflamatoria marcada posterior), o mesenteritis retráctil o fibrosis mesentérica (fibrosis del tejido adiposo).⁵

La paniculitis mesentérica suele ser asintomática y, a menudo, casual. Daskalogiannaki y col., informaron una incidencia de paniculitis mesentérica del 0,6% entre 7620 pacientes mediante una evaluación con TC.⁶ Sin embargo, los pacientes podrían presentar dolor a la palpación abdominal local o una masa abdominal palpable o síntomas sistémicos, tales como fiebre, descenso de peso, dolor abdominal, dolor de espalda y manifestaciones intestinales (vómitos, estreñimiento, diarrea, hemorragia rectal) de duración variable.⁷ La mayoría de los casos informados en las publicaciones se refieren a adultos. Viswanathan y Murray informaron un único caso en una niña de 6 años de edad y revisaron otros 16 casos pediátricos de paniculitis mesentérica publicados.⁸

La paniculitis epiploica aislada es un subgrupo raro de paniculitis intrabdominal, en la cual el epiplón es el único lugar afectado, sin evidencia de pancreatitis, enfermedad intestinal inflamatoria o esteatonecrosis extrabdominal.^{4,9} En las publicaciones médicas existen solamente cuatro casos de paniculitis intrabdominal con afectación aislada del epiplón, todos en pacientes adultos. En uno de estos casos, el tratamiento médico contribuyó a la causa de la paniculitis, mientras que los otros tres casos eran idiopáticos.¹⁰⁻¹³

No existe consenso en cuanto al abordaje de los pacientes con paniculitis intrabdominal. No se cuenta con un tratamiento farmacológico estandarizado y se utilizan diversos

antinflamatorios, inmunomoduladores y antifibróticos, según la etapa de la enfermedad.¹² Si el tratamiento médico no funciona o el paciente está en la última etapa, cuando la fibrosis extensa causa complicaciones potencialmente mortales, tales como obstrucción o perforación intestinales, es imperativo realizar una cirugía.¹³

En la apendicectomía previa de nuestro paciente, el epiplón estaba levemente unido al apéndice, pero no se había extraído. En general, si el epiplón está marcadamente inflamado o infectado, se remueve de manera parcial durante la apendicectomía. No se recomienda la epiplectomía extensa dado que el epiplón cumple una función protectora contra las adherencias intestinales, también informadas en el artículo de Ariake y col.¹⁴ Es posible que el epiplón no removido durante la primera operación haya sido la causa de la paniculitis, pero no existe evidencia suficiente que indique que remover el epiplón prevenga una paniculitis posterior. La etiología de la paniculitis intrabdominal sigue siendo tema de especulación, también descrita en los artículos ya publicados.

Para que una lesión sea definida como "paniculitis", es necesario confirmar definitivamente el diagnóstico histológico. Estas lesiones aparecen en la TC como lesiones con una cápsula fibrosa que contienen áreas de densidad grasa separadas de áreas de densidad acuosa o de tejido blando. Pueden aparecer sumamente adyacentes al intestino, sin que puedan distinguirse de una masa que surge del intestino.⁴ Dado que la afectación del epiplón es extremadamente rara, los tres pacientes adultos anteriores que tuvieron paniculitis epiploica aislada fueron operados por el dolor a la palpación abdominal o la sospecha de un tumor.¹¹⁻¹³ En el último caso informado, Jeon y col., decidieron realizar una biopsia guiada por TC sobre la base de la imagen tomográfica de abdomen que mostraba una masa (presencia de grasa mesentérica altamente atenuante y pseudocápsula tumoral) y trataron al paciente con dosis bajas de prednisolona.¹⁰ En nuestro caso, operamos al paciente debido al persistente dolor a la palpación abdominal, los vómitos y el posible tumor. Pero si el equipo, junto con el radiólogo, hubiera considerado el diagnóstico posible de paniculitis epiploica, se hubiera realizado una laparoscopia para obtener piezas de biopsia o planificado una biopsia guiada por TC o ecografía, según lo sugerido en los artículos de Jeon y col. y Alkubeyyer y col.^{10,15} Tras confirmar

el diagnóstico, un seguimiento con antibióticos y antiinflamatorios hubiera sido más adecuado para este paciente.

A modo de conclusión, el diagnóstico preciso de la paniculitis epiploica es muy difícil debido a su rareza en los niños. Si bien uno de los motivos más frecuentes del dolor abdominal y los vómitos recurrentes después de una cirugía es la obstrucción adhesiva del intestino, creemos que es necesario estudiar a estos pacientes mediante ecografía para ayudar con el diagnóstico y, de ser necesario, también con una TC. Presentamos este caso por ser el primero, a fin de incrementar la sensibilización sobre la paniculitis epiploica para evitar cirugías innecesarias.

REFERENCIAS

- Emory TS, Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. Sclerosing mesenteritis, mesenteric panniculitis and mesenteric lipodystrophy: a single entity? *Am J Surg Pathol* 1997;21(4):392-8.
- Jura SV. Mesenterile retrattile e sclerosante. *Policlinica (Sez Prat)* 1924;31:575.
- Issa I, Baydoun H. Mesenteric panniculitis: various presentations and treatment regimens. *World J Gastroenterol* 2009;15(30):3827-30.
- Katz ME, Heiken JP, Glazer HS, Lee JK. Intraabdominal panniculitis: clinical, radiographic, and CT features. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145(2):293-6.
- Rumman N, Rumman G, Sharabati B, Zagha R, et al. Mesenteric panniculitis in a child misdiagnosed as appendicular mass: a case report and review of literature. *Springerplus* 2014;3:73.
- Daskalogiannaki M, Voloudaki A, Prassopoulos P, Magkanas E, et al. CT evaluation of mesenteric panniculitis: prevalence and associated diseases. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(2):427-31.
- Gunduz Y, Tatli AP, Kara RO. Mesenteric panniculitis: a case report and review of the literature. *Maedica (Buchar)* 2012;7(4):344-7.
- Viswanathan V, Murray KJ. Idiopathic sclerosing mesenteritis in paediatrics: report of a successfully treated case and a review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;8:5.
- Hirono S, Sakaguchi S, Iwakura S, Masaki K, et al. Idiopathic isolated omental panniculitis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(1):79-80.
- Jeon EJ, Cho SM. Idiopathic isolated omental panniculitis confirmed by percutaneous CT-guided biopsy. *Gut Liver* 2009;3(4):321-4.
- Rozin A, Bishara B, Ben-Izhak O, Fischer D, et al. Fibrosing omental panniculitis and polyserositis associated with long-term treatment by paroxetine. *Isr Med Assoc J* 2000;2(9):714-6.
- Lheureux P, Matos C, Charlier PH, Van Romphey A, et al. Omental panniculitis: an unusual cause of acute appendiceal syndrome. *Ann Emerg Med* 1987;16(2):224-6.
- Gu GL, Wang SL, Wei XM, Ren L, et al. Sclerosing mesenteritis as a rare cause of abdominal pain and intraabdominal mass: a cases report and review of the literature. *Cases J* 2008;1(1):242.
- Ariake K, Yokoyama S, Doi T, Takemura S, et al. Effect of omentum removal on the risk for postoperative adhesive small bowel obstruction recurrence: a case-control study. *Int J Surg* 2015;13:27-32.
- Alkubeyyer MA, Alfuhaid TR. Mesenteric panniculitis. Imaging of a rare cause of chronic abdominal pain. *Saudi Med J* 2007;28(2):276-8.

Isolated omental panniculitis in a child with abdominal pain.

Case report

Asst. Prof. Mustafa O. Oztan, M.D.^a, Assoc. Prof. Tunc Ozdemir, M.D.^b, Melek Uncel, M.D.^c,
Assoc. Prof. Gulden Diniz, M.D.^c and Prof. Dr. Gokhan Koyluoglu, M.D.^a

ABSTRACT

Isolated omental panniculitis is a rare entity mostly seen in adults. It presents with the inflammation of the fatty tissue of the omentum. The symptoms may vary from local (e.g. abdominal tenderness or palpable mass) to systemic manifestations including abdominal pain, back pain, fever, weight loss and bowel disturbances. We presented this case as a first awareness of omental panniculitis in a child which must be kept in mind at the differential diagnosis of ileus so that unnecessary surgeries might be avoided.

Key words: *panniculitis, omentum, child.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e425>

INTRODUCTION

Panniculitis is a rare disease of unknown etiology that is characterized by chronic inflammation of the adipose tissue in the abdomen. The most affected site in the abdomen is the small bowel mesentery, but it can also infrequently involve other fatty tissues (retroperitoneal, mesocolonic, omental, peripancreatic or pelvic).¹ We herein present a case with an isolated omental panniculitis in a child diagnosed by exploratory laparotomy. Our objective is to create awareness about this little known disease and if possible, to avoid unnecessary surgery.

- Department of Pediatric Surgery, Katip Celebi University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey.
- Department of Pediatric Surgery, Tepecik Research and Education Hospital, Izmir, Turkey.
- Laboratory of Pathology, Tepecik Research and Education Hospital, Izmir, Turkey.

E-mail Address:

Mustafa O. Oztan, Asst. Prof., M.D.: mustafaonur.oztan@ikc.edu.tr

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-19-2016

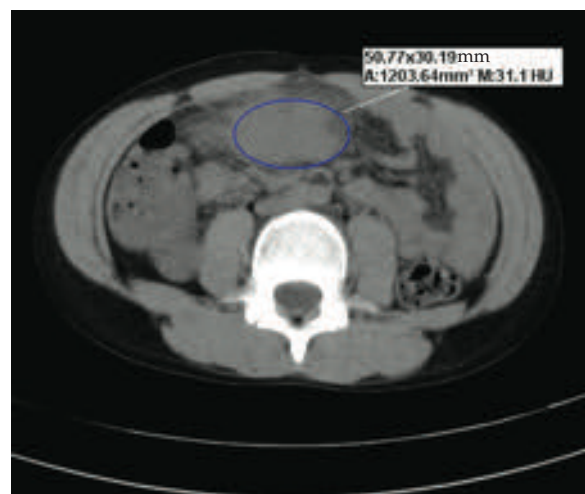
Accepted: 6-27-2016

CASE REPORT

A 13-year-old boy presented with a history of epigastric pain and vomiting lasting for two days. His medical history revealed appendectomy 9 months ago. The omentum was detached from the tip of the appendix and appendectomy was done at this time without omentectomy.

The physical examination revealed a low-grade fever (37.5 °C) and a severe tender palpable mass in the epigastrium. There was leukocytosis (20,500/ μ L), high levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR-99 mm/h) and C-reactive protein (CRP-145 mg/dL) at the laboratory tests. Plain abdominal X-ray was normal. Abdominal ultrasonography revealed a hyperechoic mass in the epigastrium around the colon. Contrast enhanced computed abdominal tomography (CAT) showed soft tissue mass (51x30 mm) at the anterior surface of the transverse colon according to the omentum, which had marked heterogeneity and inflammatory changes (*Figure 1*).

FIGURE 1: CAT scan



Axial contrast enhanced CAT scan demonstrates a large (51mm x 30 mm), moderately heterogeneous, well margined mass (circle) above the transverse colon. The lesion contains mixed soft-tissue- and fat-density material with a higher density than subcutaneous fat.

The patient was hospitalized and followed conservatively with intravenous fluids, nasogastric suction and nil per oral. Organized abscess, intestinal duplication, lipomatous tumors, extraintestinal stromal tumors and omental torsion were considered as possible diagnoses. Due to the continued existence of acute abdomen findings and vomiting, an exploratory open laparotomy was performed on the next day instead of laparoscopy because of the tumor possibility noted on the CAT scan. During the surgical procedure, a firm conglomerate of the omentum on the transverse colon, without compression or narrowing of the intestinal lumen has been observed (*Figure 2*). The mass was excised from the colon with no residue or perforation. The patient was discharged from hospital after 3 days uneventfully.

Histopathological examination of the specimen revealed a chronic inflammatory process including plasma cells, lymphocytes and foamy macrophages. Fibrous septa surrounding the fat lobules and mixed inflammatory infiltrate and huge myofibroblasts in the septa with extension into the periphery of the fat lobules were also seen. Immunohistochemical staining showed abundant macrophages that tended to cluster in the septa with anti-CD68 antibody (*Figure 3a-d*). All these findings were consistent with omental panniculitis.

FIGURE 2: Intraoperative view of the mass



Intraoperative aspect of omental panniculitis above the transverse colon. A hypervascularized, fatty, rubbery mass presented as a nodular heterogeneous tissue (asterisk), which was strongly attached to the colon. There were no ischemic changes nor adhesions. The mass was resected without complications.

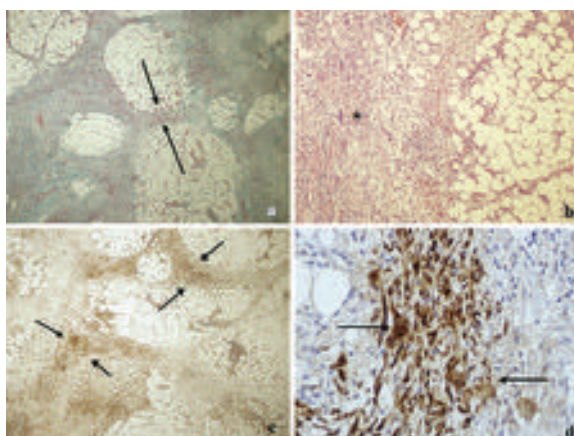
DISCUSSION

The term “panniculitis” defines inflammation of the fat in the subcutaneous tissues and can be caused by a number of factors; including lymphedema, immune-mediated, infectious, trauma-induced or malignancies. The intra-abdominal involvement of this pathology at the mesentery was first named by Jura in 1924 as “retractile mesenteritis” and later in the 1960’s labeled by Ogden as “mesenteric panniculitis”.²

Katz et al. have described these lesions as intraabdominal panniculitis, which is characterized as: 1. Diffuse, single, or multiple mass like fatty lesions in the mesentery, retroperitoneum, omentum, and/or pelvis; 2. Histological confirmation of fat necrosis with inflammatory infiltrate and/or infiltration with foamy lipid-laden macrophages; and 3. No evidence of pancreatitis, inflammatory bowel disease, extraabdominal fat necrosis (Weber-Christian disease).³

The etiology of intraabdominal panniculitis is not clear. Specific etiologies in various cases have been reported as a possible cause including concurrent or remote infection, recent prior surgery, healing appendicitis, drugs, prior abdominal trauma, vascular problems like mesenteric thrombosis or mesenteric arteriopathy, ulcerative disease, and retained suture material.^{1,3,4} Most cases are idiopathic and there is no coexistent disease or prior intervention.

FIGURE 3: Histopathologic examination



Fibrous septa surrounding the fat lobules (between the arrows) (Gomori’s Trichrome, x40) (a). Mixed inflammatory infiltrate and huge myofibroblasts in the septa with extension into the periphery of the fat lobules (asterisk) (H&E, x200) (b). Macrophages were abundant and tend to cluster in the septa with anti-CD68 antibody (between the arrows) (DAB, x40) (c). The huge myofibroblasts positive for anti-pancytokeratin antibody (arrows) (DAB, x400) (d).

In up to 90% of cases, intraabdominal panniculitis involves the small bowel mesentery or sigmoid mesentery (mesenteric panniculitis), but on rare occasions, the region of involvement is the mesocolon, omentum, retroperitoneum or pelvis.⁵

Mesenteric panniculitis is a progressive disease and has three typical grades according to histological grading: mesenteric lipodystrophy (when fatty degeneration and necrosis are predominant), mesenteric panniculitis (subsequent marked inflammatory reaction), retractile mesenteritis or mesenteric fibrosis (fibrosis of the adipose tissue).⁵

Mesenteric panniculitis is usually asymptomatic and often incidental. Daskalogiannaki et al. reported an incidence of 0.6% of mesenteric panniculitis among 7620 patients on CAT scan evaluation.⁶ But the patients may present with either local abdominal tenderness or a palpable abdominal mass or systemic manifestations like fever, weightloss, abdominal pain, back pain and bowel symptoms (vomiting, constipation, diarrhea, rectal bleeding) of variable duration.⁷ The most cases reported in the literature are adults. Viswanathan and Murray reported a single case of a 6 year old girl and reviewed another 16 published pediatric cases of mesenteric panniculitis.⁸

Isolated omental panniculitis is rare subgroup of intraabdominal panniculitis, in which the omentum is the only site affected without evidence of pancreatitis, inflammatory bowel disease, or extraabdominal fat necrosis.^{4,9} There are only 4 cases of intraabdominal panniculitis with isolated omental involvement reported in medical literature, all in adult patients. In one of these cases the medical treatment contributed to the cause of the panniculitis, while the other three were idiopathic.¹⁰⁻¹³

There is no consensus on the management of patients with intraabdominal panniculitis. Drug therapy is not standardized and a variety of anti-inflammatory, immunomodulatory and antifibrotic agents are used according to the stage of the disease.¹² If medical therapy fails or in the last phase when extensive fibrosis causes life threatening complications such as bowel obstruction or perforation; surgical intervention is mandatory.¹³

At the former appendectomy operation of our patient, the affected omentum was slightly attached to the appendix, and was not removed. We usually perform a partial omentectomy at the

appendectomy operation when the omentum is markedly swollen and/or infected. We do not recommend an extensive omentectomy because of the protective role of the omentum from intestinal adhesions, which is also reported in the article of Ariake et al.¹⁴ It is possible that the omentum we do not resected at the first operation may be the cause of the panniculitis, but there is no enough evidence for resection of the affected omentum in order to prevent a subsequent panniculitis. The etiology of intraabdominal panniculitis is still subject to speculation, which is mentioned at the previous published articles.

To define a lesion as "panniculitis", the histologic diagnosis must be confirmed definitely. These lesions are defined on CAT scan as lesions with a fibrous capsule containing areas of fat density separated with areas of water or soft-tissue density. They may be closely adjacent to the gut indistinguishable from a mass arising from the intestine.⁴ Because the omental involvement is extremely rare, the prior 3 adult patients with isolated omental panniculitis were operated because of abdominal tenderness or suspected malignant diseases.¹¹⁻¹³ In the latter reported case, Jeon et al. have decided to take a CT-guided biopsy based on the CAT scan features of the mass (presence of high-attenuating mesenteric fat and tumoral pseudo capsule) and treated the patient with low dose prednisolone.¹⁰ We operated the patient because of the persistence of abdominal tenderness, vomiting and possible malignant origin. But if we and the radiologist have thought a possible diagnosis of omental panniculitis, so we could make a laparoscopic approach and take frozen section biopsies or plan a CAT/US guided biopsy as suggested in the articles of Jeon et al. and Alkubeyyer et al.^{10,15} After the confirmation of the diagnosis, follow up with antibiotics and anti-inflammatory drugs would be more appropriate for this patient.

In conclusion, the exact diagnosis of omental panniculitis is very difficult because of the rarity of the disease in children. Although one of the most frequent reasons for recurrent abdominal pain and vomiting after surgery is adhesive intestinal obstruction, we think that these patients should be also imaged with ultrasonography to help the diagnosis and if necessary with CAT scan either. We presented this case as a first, in order to increase awareness of omental panniculitis in children, so that unnecessary surgeries might be avoided. ■

REFERENCES

1. Emory TS, Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. Sclerosing mesenteritis, mesenteric panniculitis and mesenteric lipodystrophy: a single entity? *Am J Surg Pathol* 1997;21(4):392-8.
2. Jura SV. Mesenterile retrattile e sclerosante. *Policlinica (Sez Prat)* 1924;31:575.
3. Issa I, Baydoun H. Mesenteric panniculitis: various presentations and treatment regimens. *World J Gastroenterol* 2009;15(30):3827-30.
4. Katz ME, Heiken JP, Glazer HS, Lee JK. Intraabdominal panniculitis: clinical, radiographic, and CT features. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145(2):293-6.
5. Rumman N, Rumman G, Sharabati B, Zaghera R, et al. Mesenteric panniculitis in a child misdiagnosed as appendicular mass: a case report and review of literature. *Springerplus* 2014;3:73.
6. Daskalogiannaki M, Voloudaki A, Prassopoulos P, Magkanas E, et al. CT evaluation of mesenteric panniculitis: prevalence and associated diseases. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(2):427-31.
7. Gunduz Y, Tatli AP, Kara RO. Mesenteric panniculitis: a case report and review of the literature. *Maedica (Buchar)* 2012;7(4):344-7.
8. Viswanathan V, Murray KJ. Idiopathic sclerosing mesenteritis in paediatrics: report of a successfully treated case and a review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;8:5.
9. Hirono S, Sakaguchi S, Iwakura S, Masaki K, et al. Idiopathic isolated omental panniculitis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(1):79-80.
10. Jeon EJ, Cho SM. Idiopathic isolated omental panniculitis confirmed by percutaneous CT-guided biopsy. *Gut Liver* 2009;3(4):321-4.
11. Rozin A, Bishara B, Ben-Izhak O, Fischer D, et al. Fibrosing omental panniculitis and polyserositis associated with long-term treatment by paroxetine. *Isr Med Assoc J* 2000;2(9):714-6.
12. Lheureux P, Matos C, Charlier PH, Van Romphey A, et al. Omental panniculitis: an unusual cause of acute appendiceal syndrome. *Ann Emerg Med* 1987;16(2):224-6.
13. Gu GL, Wang SL, Wei XM, Ren L, et al. Sclerosing mesenteritis as a rare cause of abdominal pain and intraabdominal mass: a cases report and review of the literature. *Cases J* 2008;1(1):242.
14. Ariake K, Yokoyama S, Doi T, Takemura S, et al. Effect of omentum removal on the risk for postoperative adhesive small bowel obstruction recurrence: a case-control study. *Int J Surg* 2015;13:27-32.
15. Alkubeyyer MA, Alfuhaid TR. Mesenteric panniculitis. Imaging of a rare cause of chronic abdominal pain. *Saudi Med J* 2007;28(2):276-8.

Complicación del catéter venoso umbilical que se presentó como abdomen agudo. A propósito de un caso

An umbilical venous catheter complication presented as acute abdomen. Case report

Prof. Asist. Dr. Mustafa O. Oztan^a, Dr. Ozkan Ilhan^b, Dra. Elif Abay^c y Prof. Dr. Gokhan Koyluoglu^a

RESUMEN

El cateterismo venoso umbilical se ha convertido en una vía intravenosa ampliamente aceptada para los recién nacidos prematuros. Estos tipos de sondas permiten la alimentación parenteral y la administración de medicamentos y facilitan la obtención de muestras de sangre. Además de estos beneficios, también conllevan complicaciones significativas, tales como trombosis de la vena porta, infección, lesión hepática o vascular, arritmia y septicemia. Una complicación rara, aunque importante, es la extravasación de líquido debido a la mala colocación del catéter. Los síntomas típicos de esta afección incluyen deterioro súbito, hepatomegalia, descenso brusco del hematocrito, hipotensión y distensión abdominal. En este artículo presentamos el caso de una recién nacida prematura con signos inusuales de abdomen agudo, indicativos de una patología quirúrgica luego de la extravasación de la nutrición parenteral total hacia el abdomen.

Palabras clave: *venas umbilicales, cateterismo, recién nacido, extravasación de la nutrición parenteral.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e429>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e429>

INTRODUCCIÓN

El cateterismo venoso umbilical es un procedimiento que permite el acceso vascular en los recién nacidos prematuros.¹ Se utiliza para administrar líquidos y medicamentos por vía intravenosa, para la nutrición parenteral y para la exanguinotransfusión.²

Este procedimiento no siempre funciona en los recién nacidos. Entre las complicaciones se incluyen posición anómala, trombosis de la vena porta, necrosis hepática, arritmia, perforación o

taponamiento del pericardio, hidrotórax y otras complicaciones sistémicas, como la septicemia y las tromboembolias.^{3,4} Además existe la posibilidad de extravasación de líquido hacia la cavidad peritoneal. El motivo más frecuente de esta complicación es la colocación inadecuada del catéter. En este artículo presentamos el caso de una recién nacida con ascitis e hiponatremia después de recibir nutrición parenteral total (NPT) a través de un catéter venoso umbilical (CVU).

A propósito de un caso

Una niña nació a las 24 semanas de gestación con un peso de 630 g; el puntaje de Apgar fue de 4 y 6 al primer y quinto minuto, respectivamente. Poco tiempo después de nacer, la niña estuvo hiporreactiva y presentó bradicardia y desaturación. Se la intubó después del parto y se le administró surfactante para la dificultad respiratoria. Se le insertó un CVU de 3,5F para la NPT el día 1, con el extremo colocado a la altura de la T10 en las radiografías, superpuesto sobre el hígado (*Figura 1*). Se inició la NPT mediante infusión continua a través del CVU. Se utilizaron vías intravenosas por separado para la administración de medicamentos y la obtención de muestras de sangre. A los cinco días de vida, se observaron distensión y eritema abdominales, y la dificultad respiratoria empeoró. En la radiografía se observó ausencia de gases en el abdomen. En la ecografía abdominal se identificó una cantidad significativa de líquido libre, pero ninguna afección hepática. En los análisis de laboratorio se observaron hiponatremia (127 mmol/l) y trombocitopenia; la gasometría, el hematocrito, las enzimas hepáticas, la glucemia y la proteína C-reactiva estuvieron dentro de los límites normales.

En primera instancia, se sospechó que se trataba de un vólvulo de intestino medio y enterocolitis necrosante de rápido avance debido al intenso dolor a la palpación abdominal, la hipermia, la distensión observada durante el examen físico, la ausencia de gases abdominales en la radiografía y el líquido intraabdominal excedente en la ecografía. En el estudio

a. Departamento de Cirugía Pediátrica, Facultad de Medicina de İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Esmirna, Turquía.

b. Departamento de Pediatría, División de Neonatología, Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Esmirna, Turquía.

c. Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:

Prof. Asist. Dr. Mustafa O. Oztan: mustafaonur.oztan@ikc.edu.tr

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-2-2016

Aceptado: 21-6-2016

gastrointestinal superior con contraste no se observó rotación anómala; se descartó el vólvulo de intestino medio y se colocó un drenaje de Penrose para el manejo conservador de la sospecha de enterocolitis necrosante o de una perforación intestinal espontánea. Mediante una incisión en el cuadrante inferior derecho, se drenaron aproximadamente 80 ml de un líquido de apariencia lechosa (el aspecto típico y el análisis bioquímico coincidieron con la NPT). La distensión abdominal se resolvió. Se diagnosticó extravasación intraperitoneal de la NPT desde el CVU y se le retiró el catéter. Se extrajo el drenaje al día siguiente ya que durante el seguimiento no se observó ninguna secreción de líquido. La recién nacida permaneció estable, sin signos de septicemia ni deshidratación. Se le administraron antibióticos y líquidos complementarios. La

paciente falleció a los 64 días debido a una septicemia no asociada con esta complicación.

DISCUSIÓN

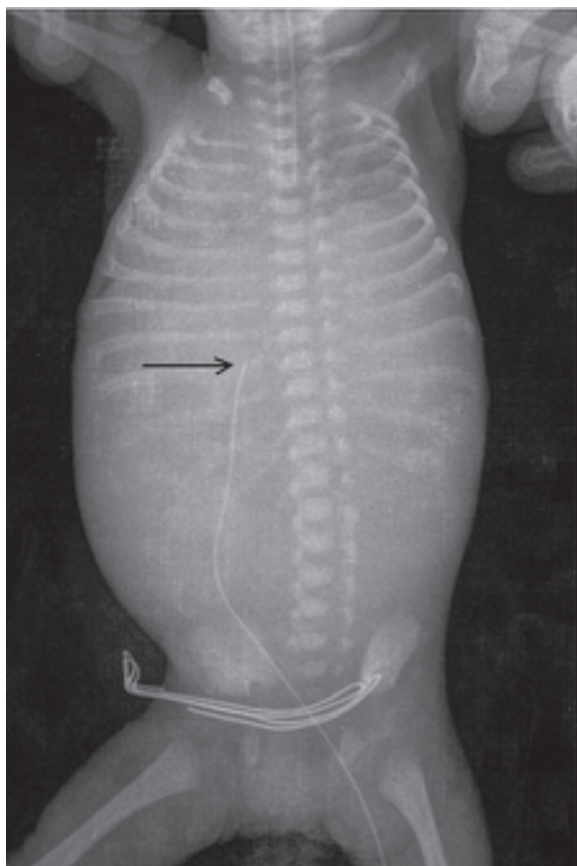
El cateterismo venoso umbilical es el método de acceso vascular más frecuentemente usado en los cuidados intensivos neonatales.⁵ Las ventajas de este procedimiento son que facilita la obtención de muestras de sangre, la NPT y la administración de medicamentos, y reduce el estrés y el dolor causados por las punciones constantes de las venas periféricas.⁶ El extremo del catéter umbilical debe quedar sobre el diafragma, en la unión de la vena cava inferior con la aurícula derecha.^{3,7}

Después del cateterismo, se debe controlar la posición del catéter mediante radiografías de tórax y abdomen. El extremo del CVU debe estar entre la octava y la novena vértebras torácicas o justo por encima del diafragma en la radiografía.⁸ En el artículo de Greenberg y col., se comparó la posición de los extremos de CVU en 79 pacientes mediante radiografía y ecografía.⁹ Se observó que dos tercios de los catéteres que en la radiografía estaban por debajo de la décima vértebra, en la ecografía estaban a la altura del hígado. En estos casos, el radiólogo tiene una función importante: alertar al pediatra.¹ En nuestro caso, en la radiografía se observó que el extremo del CVU estaba a la altura de la T10, por lo que los médicos lo consideraron adecuado; en consecuencia, no se modificó la posición del catéter antes de iniciar la nutrición parenteral.

Un CVU puede permanecer colocado durante un máximo de 14 días.⁹ La NPT debe administrarse, siempre que sea posible, a través de una vía central, por ejemplo, una vía central percutánea o un CVU. La NPT también puede administrarse a través de una vena periférica, según la concentración de dextrosa y la osmolaridad de la solución. Si la concentración de dextrosa es superior al 12,5% o la solución es hipertónica, no debe administrarse la NPT a través de una vena periférica.¹⁰

Se han informado muchas complicaciones, tanto sistémicas como locales, tales como laceración hepática, acumulación de líquido en el hígado, ascitis, absceso hepático, necrosis hepática y perforación de un vaso tras la colocación de un CVU por debajo del nivel adecuado.^{1,5,6,11} La duración del uso del CVU también podría relacionarse con la aparición de complicaciones asociadas al hígado.¹¹ La administración directa de NPT en el hígado podría dañar el parénquima hepático y, con el tiempo, la cápsula del hígado

FIGURA 1: Radiografía abdominal



Radiografía abdominal de la paciente cinco días después de la colocación del catéter venoso umbilical. El extremo del catéter se encuentra a la altura de la T10 (flecha). También se observa distensión abdominal sin gases.

podría verse alterada en esta área, lo que produce la extravasación de la NPT.^{1,12} El CVU también puede provocar la laceración directa del parénquima.⁷

En nuestro caso, no se observaron cambios en la concentración de hemoglobina que indicaran una perforación directa de un vaso ni un aumento de las enzimas hepáticas que indicara daño en el hígado. En la ecografía abdominal, el tejido hepático también tenía aspecto normal. Por lo tanto, nos concentramos en la distensión abdominal, algo frecuente en las patologías quirúrgicas. En esta recién nacida prematura, las etiologías consideradas inicialmente fueron vólvulo de intestino medio, perforación intestinal espontánea y enterocolitis necrosante.

El vólvulo de intestino medio se produce como resultado de la interrupción de la rotación y fijación de los intestinos. El intestino delgado y el colon descendente se retuercen alrededor de la arteria mesentérica superior, lo que causa afectación vascular y lleva a la necrosis. Se le realizó una radiografía gastrointestinal superior con contraste para visualizar el duodeno y evaluar si existían rotación anómala y vólvulo de intestino medio. No se observaron obstrucción duodenal ni el típico aspecto de "sacacorchos" del duodeno en posición anómala.

La perforación intestinal espontánea y la enterocolitis necrosante se producen principalmente en los recién nacidos prematuros. Los signos sistémicos no son específicos, y abarcan apnea, insuficiencia respiratoria, letargo, problemas para alimentarse o temperatura inestable. Entre los signos abdominales se incluyen distensión, dolor a la palpación, o ambos, íleo o disminución de los ruidos hidroaéreos, eritema en la pared abdominal, vómitos y líquido bilioso en el drenaje. Las opciones de tratamiento varían según el estado del paciente. Debido a que nuestra paciente era una recién nacida prematura de extremadamente bajo peso al nacer y tenía trombocitopenia, la única opción para el diagnóstico, y también para el tratamiento de la enterocolitis necrosante o la perforación intestinal espontánea, era la conducta expectante tras la inserción de un drenaje de Penrose. Durante esta intervención se observó que el líquido del drenaje coincidía con la NPT, lo que fue inesperado, ya que todos los análisis de laboratorio y la ecografía abdominal habían sido normales.

Coley y col.,¹ informaron que los extremos de los catéteres estuvieron a la altura de la T10 o por debajo de esta en siete de ocho pacientes con

erosión del hígado y ascitis por NPT causados por los CVU. Al igual que en nuestra paciente, es necesario corregir el extremo del CVU, aunque también se debe interpretar adecuadamente la radiografía después de la colocación, y se lo debe extraer, o se debe modificar su posición en caso de que esta sea anómala. En este caso, consideramos que la posición anómala del extremo del CVU podría haber causado la ascitis por NPT, al igual que lo descripto por Coley y col.

A modo de conclusión, existen muchísimas complicaciones relacionadas con el uso de catéteres umbilicales; algunas son relativamente menores y otras, potencialmente mortales.¹¹ Es fundamental recordar, ante una situación clínica inesperada, las diversas complicaciones de la colocación incorrecta del CVU. Al igual que en nuestro caso, en la ecografía abdominal no se observaron patologías hepáticas. En pacientes con distensión abdominal aguda, debe considerarse la extravasación de la NPT como etiología posible, además de las patologías quirúrgicas. ■

REFERENCIAS

1. Coley BD, Seguin J, Cordero L, Hogan MJ, et al. Neonatal total parenteral nutrition ascites from liver erosion by umbilical vein catheters. *Pediatr Radiol* 1998;28(12):923-7.
2. Hui JY, Lo KK, Lo J, Chan ML, et al. Neonatal total parenteral nutrition ascites secondary to umbilical venous catheterisation. *J HK Coll Radiol* 2001;4:288-90.
3. Nash P. Umbilical catheters, placement, and complication management. *J Infus Nurs* 2006;29(6):346-52.
4. Mohan MS, Patole SK. Neonatal ascites and hyponatremia following umbilical venous catheterization. *J Paediatr Child Health* 2002;38(6):612-4.
5. Yigiter M, Arda IS, Hicsonmez A. Hepatic laceration because of malpositioning of the umbilical vein catheter: case report and literature review. *J Pediatr Surg* 2008;43(5):E39-41.
6. Bothur-Nowacka J, Czech-Kowalska J, Gruszfeld D, Nowakowska-Rysz M, et al. Complications of umbilical vein catheterisation. Case report. *Pol J Radiol* 2011;76(3):70-3.
7. Egyepong J, Jain A, Chow P, Godambe S. Parenteral nutrition-ascites with acute renal failure as a complication from an umbilical venous catheter in an extremely low birth weight infant. *BMJ Case Rep* 2011;2011. pii: bcr0220113813.
8. Raisanen P, Cassel I, Martin G, Graziano K. Umbilical venous catheter complication in an infant with left-sided congenital diaphragmatic hernia: extravasation owing to hepatic vein catheterization. *J Pediatr Surg* 2010;45(12):e33-5.
9. Greenberg M, Movahad H, Peterson B, Bejar R. Placement of umbilical venous catheters with use of bedside real-time ultrasonography. *J Pediatr* 1995;126(4):633-5.
10. Chaudhari S, Kadam S. Total parenteral nutrition in neonates. *Indian Pediatr* 2006;43(11):953-64.
11. Gülcan H, Hanta D, Törer B, Temiz A, et al. Hepatic laceration as a life-threatening complication of umbilical venous catheterization. *Turk J Pediatr* 2011;53(3):342-5.
12. Hagerott HE, Kulkarni S, Restrepo R, Reeves-Garcia J. Clinical-radiologic features and treatment of hepatic lesions caused by inadvertent infusion of parenteral nutrition in liver parenchyma due to malposition of umbilical vein catheters. *Pediatr Radiol* 2014;44(7):810-5.

An umbilical venous catheter complication presented as acute abdomen. Case report

Assistant Professor Mustafa O. Oztan, M.D.^a, Ozkan Ilhan, M.D.^b, Elif Abay, M.D.^c and Professor Gokhan Koyluoglu, M.D.^a

ABSTRACT

Umbilical venous catheterization has become a widely accepted intravenous route for premature babies. These catheters allow administration of parenteral nutrition and medication and facilitate blood sampling. Besides these benefits, they also have significant potential complications like portal vein thrombosis, infection, vascular or hepatic injury, arrhythmia and sepsis. One of the rare but important complication is extravasation of the fluids due to misplacement of the catheter. The typical symptoms of this condition are sudden deterioration, hepatic enlargement, hematocrit drop, hypotension and abdominal distension. We herein present a premature newborn with unusual acute abdomen findings suggesting a surgical pathology after the extravasation of total parenteral nutrition into the abdomen.

Key words: umbilical veins, catheterization, newborn, extravasation of parenteral nutrition.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e429>

INTRODUCTION

Umbilical vein catheterisation is a common procedure for vascular access at preterm newborns.¹ It is used for intravenous fluid and drug administration, parenteral nutrition and exchange transfusion.² This procedure in neonates is not always uneventful. The complications include malposition, portal vein thrombosis, hepatic necrosis, arrhythmia, pericardial perforation/tamponade, hydrothorax and systemic complications like sepsis and thromboembolies.^{3,4} Even more there is the possibility of extravasation of the fluid into the

intraperitoneal space. The common reason of this complication is the misplacement of the catheter. We presented a newborn with ascites and hyponatremia after total parenteral nutrition administration via an umbilical venous catheter.

Case Report

A 24-week-gestational age, 630 g female newborn was born with Apgar scores of 4 and 6 at one and five minutes, respectively. The baby was depressed shortly after birth and presented with bradycardia and desaturation. She was intubated after delivery and given surfactant for respiratory distress. A 3.5 Fr-UVC was inserted for delivering of total parenteral nutrition (TPN) on day one with the tip located at the level of T10 on radiographs, superimposed over the liver (*Figure 1*). TPN was started by continuous infusion through the UVC. Separate intravenous lines were used for blood samples and medication. On day 5 of life, abdominal distension and abdominal erythema developed, and the respiratory distress worsened. The radiography revealed a gasless abdomen and abdomen ultrasonography revealed significant amount of free fluid but no pathology at the liver. The laboratory tests showed hyponatremia (127 mmol/L) and thrombocytopenia; arterial blood gas, hematocrit, liver enzymes, blood sugar and C - reactive protein levels were within normal limits.

At first, a midgut volvulus and a rapid progressing necrotizing enterocolitis was suspected, because of the severe abdominal tenderness, hyperemia, distension on physical examination, gasless abdomen on x-ray and excess intraabdominal fluid on ultrasound examination. The upper gastrointestinal contrast study revealed no malrotation; midgut volvulus was not considered and a penrose drain was inserted for conservative management of suspected necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation. After a right lower quadrant incision, approximately 80 ml of milky-looking fluid (typical appearance and biochemical analysis was consistent with TPN) was drained. The abdominal distension resolved; a diagnosis of intraperitoneal

a. Department of Pediatric Surgery, Katip Celebi University Faculty of Medicine. Izmir, Turkey.

b. Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Tepecik Research and Training Hospital. Izmir, Turkey.

c. Department of Pediatric Surgery, Tepecik Research and Training Hospital. Izmir, Turkey.

E-mail Address:

Mustafa O. Oztan, M.D.: mustafaonur.oztan@ikc.edu.tr

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-19-2016

Accepted: 6-21-2016

extravasation of TPN from the UVC was made and the catheter was removed. The drain was removed at the following day because there was no discharge of fluid at the follow-up. The child was stable with no signs of sepsis or dehydration; she was treated with antibiotics and supportive fluid administration. The patient died because of sepsis on day 64 of life without association with this complication.

DISCUSSION

Umbilical vein catheterisation is the most commonly used method of vascular access in neonatal intensive care.⁵ The advantages of this procedure are to facilitate blood sampling, TPN and drug administration, and to reduce stress and pain from repeated puncture of peripheral veins.⁶ The tip of the umbilical catheter must be placed over the diaphragm, at the junction of inferior

vena cava and right atrium.^{3,7}

After catheterisation, the position of the catheter should be controlled with chest and abdomen x-ray. The tip of the UVC must be found between the 8th and 9th thoracic vertebrae or just above the diaphragm at the x-ray.⁸ In the article of Greenberg et al., the position UVC tips were compared with x-ray and ultrasound in 79 patients.⁹ It has been found that two thirds of catheters below 10th vertebrae on x-rays were found at the liver level at the ultrasound. In such cases the radiologist has an important role to alert the pediatrician.¹ In our case, the tip of the UVC was located at T10 on radiograph and this situation has not been identified as inadequate by the physicians, therefore, nobody modified the catheter before to start with the parenteral nutrition.

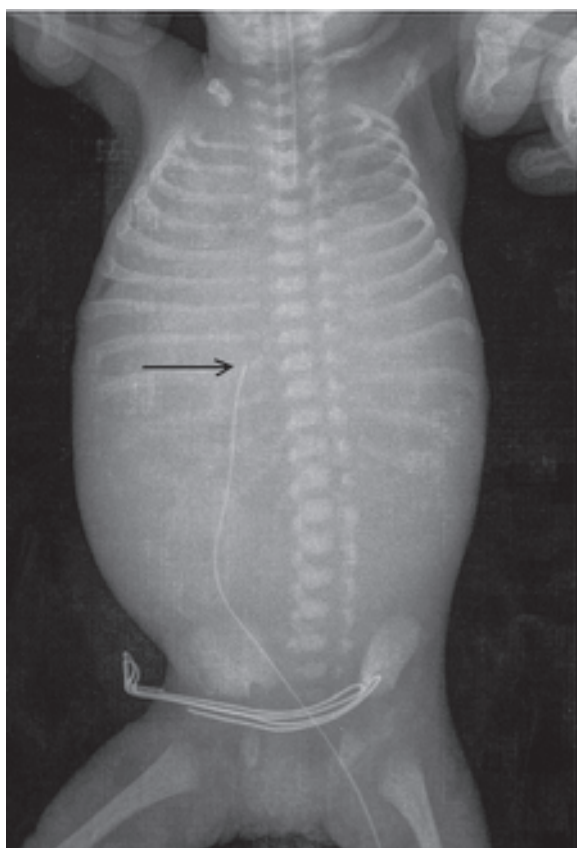
An UVC can remain in place for up to 14 days.⁹ TPN should be delivered whenever possible through central lines such as percutaneous central line or UVC. TPN can also be administered by peripheral vein depending on the concentration of dextrose and osmolarity of the solution. If the concentration of dextrose is over 12.5% or the solution is hypertonic, the TPN should not be administered by peripheral vein.¹⁰

Many systemic but also local complications has been reported like hepatic laceration, hepatic collection, ascites, hepatic abscess formation, hepatic necrosis and vessel perforation after low placed UVCs.^{1,5,6,11} The length of using time of UVC may also related to the development of complications associated with the liver.¹¹ The direct administration of TPN to liver may cause damage to the parenchyma of the liver and in time liver capsule get disrupted from this area causing free extravasation of TPN.^{1,12} The IVC also can cause direct laceration of the parenchyma by itself.⁷

In our case, there was no change in hemoglobin concentration that indicated direct vessel perforation or no liver enzyme elevation that indicated hepatic damage. Abdominal ultrasonography showed also a normal liver tissue. Therefore we focused on the abdominal distention, which could be observed frequently in surgical pathologies. In this premature infant, midgut volvulus, spontaneous intestinal perforation and necrotizing enterocolitis were our first suspected etiologies.

Volvulus of the midgut occurs as a result of interruption of intestinal rotation and fixation. Small bowel and descending colon twist around

FIGURE 1: Abdominal X-ray



Abdominal X-ray of the patient at the 5th day of umbilical venous catheter placement. The tip of the catheter is at the level of the T10 vertebra (arrow). There is also distended gasless abdomen.

the superior mesenteric artery resulting in vascular compromise leading to necrosis. We did an upper gastrointestinal contrast X-ray to visualize the duodenum and assess for malrotation and midgut volvulus. There was no duodenal obstruction or the classical “corkscrew” appearance of the misplaced duodenum.

Spontaneous intestinal perforation and necrotizing enterocolitis occur primarily in premature infants. Systemic signs are nonspecific and include apnea, respiratory failure, lethargy, poor feeding, or temperature instability. Abdominal signs include distention, tenderness, or both, ileus or decreased bowel sounds, abdominal wall erythema, vomiting, and bilious drainage. The treatment options are variable depending to the condition of the patient. Because our patient was an extremely low birth weight premature and had thrombocytopenia, the only option to diagnose and also treat necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation was to insert a penrose drain and wait. During this intervention we saw that the discharge was consisted with TPN which we did not expect, as all the laboratory and abdominal ultrasonography were normal.

Coley et al.¹ reported that catheter tips were at or below T10 at initial placement in seven of eight patients with liver erosion and TPN ascites by UVCs. As in our patient, the position of the UVC tip must be corrected but also interpreted correctly with X-ray after insertion, and must be removed or the position must be modified in case of malposition. We considered in this case that malposition of the UVC tip could cause TPN ascites as *Coley et al.* stated.

In conclusion, there are so many complications related with the usage of umbilical catheters; some are relatively minor and some are potentially life-threatening.¹¹ It is essential to

remember that unexpected clinical situations may be complications of misplacement of UVC. Like in our case, although abdominal ultrasonography showed no pathology at the liver. In patients with acute abdominal distension, extravasation of TPN must be considered as a possible etiology in addition to surgical pathologies. ■

REFERENCES

1. Coley BD, Seguin J, Cordero L, Hogan MJ, et al. Neonatal total parenteral nutrition ascites from liver erosion by umbilical vein catheters. *Pediatr Radiol* 1998;28(12):923-7.
2. Hui JY, Lo KK, Lo J, Chan ML, et al. Neonatal total parenteral nutrition ascites secondary to umbilical venous catheterisation. *JHK Coll Radiol* 2001;4:288-90.
3. Nash P. Umbilical catheters, placement, and complication management. *J Infus Nurs* 2006;29(6):346-52.
4. Mohan MS, Patole SK. Neonatal ascites and hyponatremia following umbilical venous catheterization. *J Paediatr Child Health* 2002;38(6):612-4.
5. Yigiter M, Arda IS, Hicsonmez A. Hepatic laceration because of malpositioning of the umbilical vein catheter: case report and literature review. *J Pediatr Surg* 2008;43(5):E39-41.
6. Bothur-Nowacka J, Czech-Kowalska J, Gruszfeld D, Nowakowska-Rysz M, et al. Complications of umbilical vein catheterisation. Case report. *Pol J Radiol* 2011;76(3):70-3.
7. Egeypong J, Jain A, Chow P, Godambe S. Parenteral nutrition-ascites with acute renal failure as a complication from an umbilical venous catheter in an extremely low birth weight infant. *BMJ Case Rep* 2011;2011. pii: bcr0220113813.
8. Raisanen P, Cassel I, Martin G, Graziano K. Umbilical venous catheter complication in an infant with left-sided congenital diaphragmatic hernia: extravasation owing to hepatic vein catheterization. *J Pediatr Surg* 2010;45(12):e33-5.
9. Greenberg M, Movahad H, Peterson B, Bejar R. Placement of umbilical venous catheters with use of bedside real-time ultrasonography. *J Pediatr* 1995;126(4):633-5.
10. Chaudhari S, Kadam S. Total parenteral nutrition in neonates. *Indian Pediatr* 2006;43(11):953-64.
11. Gülcan H, Hanta D, Törer B, Temiz A, et al. Hepatic laceration as a life-threatening complication of umbilical venous catheterization. *Turk J Pediatr* 2011;53(3):342-5.
12. Hagerott HE, Kulkarni S, Restrepo R, Reeves-Garcia J. Clinical-radiologic features and treatment of hepatic lesions caused by inadvertent infusion of parenteral nutrition in liver parenchyma due to malposition of umbilical vein catheters. *Pediatr Radiol* 2014;44(7):810-5.

Bacteriemia por *Enterococcus* resistente a la vancomicina en un niño con leucemia mieloide aguda: tratamiento satisfactorio con daptomicina

Vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia in a child with acute myeloid leukemia: Successful treatment with daptomycin

Dra. Ayşe Büyükcama^a, Dra. Eda Karadağ Öncel^a, Dra. Yasemin Özürekeçi^a, Prof. Dr. Ali B. Cengiz^a, Prof. Titular Dr. Barış Kuşkonmaz^b y Prof. Dra. Banu Sancak^c

RESUMEN

Las infecciones enterocócicas multirresistentes pueden ser un problema serio en los pacientes pediátricos y causarles complicaciones importantes o la muerte, en particular, en los casos de enfermedades subyacentes graves concomitantes. Las opciones de tratamiento en los niños son limitadas en comparación con las de los adultos. En este artículo, presentamos el caso de un niño de 3 años con leucemia mieloide aguda (LMA)-M7 y bacteriemia por *Enterococcus* resistente a la vancomicina, que se trató satisfactoriamente con daptomicina. La daptomicina puede ser un tratamiento alternativo para las infecciones por *Enterococcus* resistente a la vancomicina (ERV) en los niños. Se necesitan más estudios para ampliar su uso.

Palabras clave: *Enterococcus* resistente a la vancomicina, niño, daptomicina, linezolid.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e432>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e432>

ANTECEDENTES

Las infecciones por *Enterococcus* resistente a la vancomicina (ERV) son un problema clínico global en los hospitales y pueden provocar endocarditis infecciosa, infecciones en el torrente circulatorio relacionadas con el catéter, infecciones en las vías urinarias y bacteriemia de causa desconocida.

La bacteriemia por ERV, una de las causas principales de infecciones intrahospitalarias, ocasiona complicaciones importantes y la muerte, en especial, en niños con enfermedades crónicas graves subyacentes.^{1,3} La daptomicina es un lipopéptido cíclico antimicrobiano derivado de la especie *Streptomyces roseosporus*, que tiene actividad bactericida *in vitro* contra los patógenos grampositivos.^{2,4} La experiencia clínica con la daptomicina en pacientes pediátricos con ERV es limitada. Además, la dosis, la seguridad y la tolerabilidad del fármaco no se han establecido de forma definitiva en los niños.² Informamos nuestra experiencia con el tratamiento de la bacteriemia por ERV en un niño de 3 años que presentaba leucemia mieloide aguda (LMA)-M7 y síndrome de Down.

PRESENTACIÓN DE UN CASO

Un paciente de 3 años con síndrome de Down y LMA-M7 ingresó a la sala de emergencias con fiebre en el cuarto mes de quimioterapia.

Anamnesis: cuando tenía 23 meses, lo llevaron a una consulta médica porque presentaba dolor óseo e incapacidad para caminar. Le diagnosticaron leucemia linfoblástica precursora de células B. Para la leucemia, se le administró el protocolo para quimioterapia Total XV de St. Jude. El dolor de pies del paciente se repitió a las 28 semanas de quimioterapia; la aspiración de médula ósea reveló LMA-M7. El protocolo del tratamiento se cambió por AML BFM 2004. En la anamnesis, también se destacaba la presencia de cardiopatía congénita (comunicación interauricular y comunicación interventricular).

Examen físico: el niño tenía fiebre (temperatura timpánica de 38,5 °C), se escuchaba un soplo sistólico 2/6 y se detectó hepatoesplenomegalia.

Datos del laboratorio: hemoglobina de 11,8 g/dl, recuento de plaquetas de $190 \times 10^3/\mu\text{l}$ y recuento de leucocitos de $6700/\mu\text{l}$ (neutrófilos 68%, linfocitos y linfoblastos 14%, monocitos

- Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad Hacettepe, Ankara, Turquía.
- Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad Hacettepe, Ankara, Turquía.
- Departamento de Microbiología Médica, Facultad de Medicina de la Universidad Hacettepe, Ankara, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Ayşe Büyükcama: dr.aysebaktir@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-3-2016

Aceptado: 23-5-2016

Al día 13 de tratamiento, el puerto de acceso venoso central se extrajo y se reemplazó por un nuevo catéter vascular. Ambos procedimientos se realizaron de forma simultánea, debido a la necesidad de acceso vascular. El ecocardiograma transtorácico no reveló vegetación valvular.

Día 21: la amikacina se reemplazó por gentamicina; al repetir los hemocultivos, se seguía detectando ERV.

Día 22: se agregó daptomicina (8 mg/kg/día, dosis única) al linezolid en el día 12 de tratamiento, después del consentimiento de los padres y la aprobación del Ministerio de Salud de Turquía. La administración de linezolid continuó después del inicio del tratamiento con daptomicina.

Día 32: El hemocultivo del paciente fue negativo. El tratamiento con daptomicina continuó durante 5 semanas, período en el que los hemocultivos seguían siendo negativos (Tabla 2).

Los niveles séricos de CF estuvieron dentro de los límites normales durante el tratamiento. En los días 3, 9 y 13 después de finalizar el tratamiento con daptomicina, los hemocultivos seguían siendo negativos. Se administró el protocolo FLAG IDA previamente planificado para la recidiva de la LMA. En el día 77 de hospitalización, el paciente murió debido a infección pulmonar, hemorragia y avance de la LMA. No se detectaron microorganismos específicos durante este último episodio.

DISCUSIÓN

La bacteriemia enterocócica resistente a la vancomicina tiene un resultado desfavorable en los niños.⁵ Si bien para las infecciones por ERV en los adultos se están utilizando diversos agentes, como quinupristina-dalfopristina, daptomicina y tigecilina, las opciones de tratamiento en los niños son limitadas, lo que representa un problema importante. Se informó que la tasa de curación clínica de las infecciones por patógenos grampositivos resistentes a los antibióticos es del 69,7% en los niños tratados con linezolid.⁶ En otro estudio de Garazzino y col., se logró la curación clínica o la mejoría de las infecciones por ERV con la administración de linezolid en el 66,7% de los pacientes pediátricos.⁷ Sin embargo, el linezolid presenta actividad bacteriostática frente a los enterococos, y el tratamiento puede fracasar a pesar de la sensibilidad del ERV y la extracción del puerto de acceso venoso central, como sucedió con nuestro paciente.⁸ En años recientes, la daptomicina ha surgido como otra alternativa para el tratamiento de las infecciones por ERV en la población pediátrica. Existen diversas publicaciones sobre la eficacia del tratamiento en niños con meningitis, bacteriemia, septicemia, endocarditis e infecciones en las vías urinarias a causa del ERV.^{2,9,10} En las publicaciones, se describen diversos tratamientos combinados con daptomicina, que incluyen ampicilina,

TABLA 2. Cultivos del paciente durante el tratamiento

Día de tratamiento	Hemocultivo		Otros cultivos
	Puerto de acceso venoso central/catéter vascular*	Vena periférica	
7	ERV (+)	ERV (+)	
8			Orina (-)
10	ERV (+)	ERV (+)	
14	ERV (+)	ERV (+)	
18	ERV (+)	ERV (+)	
21	ERV (+)		
23		ERV (+)	
26	ERV (+)	ERV (+)	
27			Líquido pleural (-)
28	ERV (+)	ERV (+)	
33			Líquido pleural (-)
34	-	-	
41	-	-	
63**	-	-	

* Al día 13 de tratamiento, el puerto se extrajo y se reemplazó por un nuevo catéter vascular.

** Los cultivos se realizaron después de tres días de haber interrumpido la administración de daptomicina.

aminoglucósidos, ceftarolina, tigeciclina, rifampicina y doxiciclina, que se utilizaron de forma satisfactoria para las infecciones por ERV.³ Además, ya se conoce la sinergia entre la daptomicina y la gentamicina para el *E. faecium* con resistencia de alto nivel a la gentamicina,¹¹ la que ocurrió en nuestro tratamiento. Por lo tanto, no se puede generalizar el beneficio posible del uso de antibióticos múltiples.

Los datos sobre el uso de la daptomicina para pacientes pediátricos son limitados. Además, las dosis eficaces de daptomicina en los niños son diferentes a las de los adultos, y no se ha establecido con certeza la dosis óptima. En general, la daptomicina se une a una proteína en circulación y se elimina a través de los riñones.² En algunos estudios farmacocinéticos, se ha demostrado una eliminación más rápida de la daptomicina en los niños, y parece tener una vida media más breve en los niños de 2 a 6 años, en comparación con los niños de 12 a 17 años.¹⁰ En los pacientes de menor edad, pueden requerirse dosis más altas; según las publicaciones, la dosis máxima administrada a un neonato fue de 15 mg/kg/12 h.^{2,8} Nuestro paciente recibió una dosis de daptomicina de 8 mg/kg/día, la que causó la curación microbiológica y clínica de la infección, sin ningún efecto secundario.

Se han relacionado diversos factores al aumento en la incidencia de infección por ERV, que pueden atribuirse a numerosos factores que aumentan el riesgo de infección, como la colonización del tubo digestivo, el tratamiento anterior con vancomicina o fluoroquinolona, la puntuación más alta en la escala de evaluación de variables fisiológicas agudas y enfermedades crónicas APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) y el uso anterior de corticoesteroides. Además, en muchas publicaciones, se ha demostrado que la detección de ERV en la sangre, en los casos de tumores malignos hematológicos, administración de quimioterapia y bacteriemia de alto grado subyacentes está muy relacionada con la mortalidad. Sin embargo, estos factores de riesgo se demostraron en una población adulta, y los datos en pacientes pediátricos no son suficientes.^{12,13} Este caso de infección persistente por ERV en el torrente sanguíneo ocurrió en un niño con neutropenia grave después de la quimioterapia para la recidiva de LMA-M7, y su evolución clínica fue similar a la de los casos informados anteriormente, en especial, el desenlace desfavorable.

CONCLUSIÓN

En este informe, se destaca el abordaje terapéutico de la bacteriemia por ERV persistente en un niño con LMA-M7 y síndrome de Down, que se trató de forma satisfactoria con daptomicina. A pesar de la sensibilidad al linezolid, la fiebre se eliminó al modificar el tratamiento antimicrobiano y reemplazarlo por daptomicina, con una respuesta clínica y microbiológica favorable en este caso. Creemos que se necesitan más estudios para aclarar la farmacodinámica, la farmacocinética, la tolerabilidad y la toxicidad de la daptomicina en la población pediátrica, en especial, en los pacientes con enfermedades crónicas subyacentes. ■

REFERENCIAS

1. Tamma PD, Hsu AJ. Optimizing therapy for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in children. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(6):517-27.
2. Principi N, Caironi M, Venturini F, Pani L, et al. Daptomycin in paediatrics: current knowledge and the need for future research. *J Antimicrob Chemother* 2015 Mar;70(3):643-8.
3. Munita JM, Murray BE, Arias CA. Daptomycin for the treatment of bacteraemia due to vancomycin-resistant enterococci. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44(5):387-95.
4. Humphries RM, Pollett S, Sakoulas G. A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(4):759-80.
5. Diaz Granados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):327-33.
6. Jantausch BA, Deville J, Adler S, Morfin MR, et al. Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant gram-positive bacterial pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9 Suppl):S164-71.
7. Garazzino S, Tovo PA. Clinical experience with linezolid in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 4:iv23-iv41.
8. Beneri CA, Nicolau DP, Seiden HS, Rubin LG. Successful treatment of a neonate with persistent vancomycin-resistant enterococcal bacteremia with a daptomycin-containing regimen. *Infect Drug Resist* 2008;1:9-11.
9. Ardura MI, Mejias A, Katz KS, Revell P, et al. Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(12):1128-32.
10. Durand C, Brueckner A, Sampadian C, Willett KC, et al. Daptomycin use in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71(14):1177-82.
11. Hindler JA, Wong-Beringer A, Charlton CL, Miller SA, et al. In vitro activity of daptomycin in combination with beta-lactams, gentamicin, rifampin and tigecycline against daptomycin-nonsusceptible enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(7):4279-88.
12. Ornstein MC, Mukherjee S, Keng M, Elson P, et al. Impact of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on outcome during acute myeloid leukemia induction therapy. *Leuk Lymphoma* 2015;56(9):2536-42.
13. Kraft S, Mackler E, Schlickman P, Welch K, et al. Outcomes of therapy: vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematology and bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer* 2011;19(12):1969-74.

Vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia in a child with acute myeloid leukemia: Successful treatment with daptomycin

Ayşe Büyükcama^a, M.D., Eda Karadağ Öncel^a, M.D., Yasemin Özsurekçi^a, M.D., Prof. Ali B. Cengiz^a, M.D., Assoc. Prof. Barış Kuşkonmaz^b, M.D., and Prof. Banu Sancak^c, M.D.

ABSTRACT

Multiple-drug-resistant enterococcal infections can be a serious problem in pediatric patients particularly concomitance with severe underlying diseases and lead to significant morbidity and mortality. The treatment options in children are limited compared with adults. We report a 3-year old-boy with acute myeloid leukemia (AML)-M7 and vancomycin-resistant enterococcus bacteremia successfully treated with daptomycin. Daptomycin may be an alternative therapy for VRE infections in children; more studies are needed for extended usage.

Key words: vancomycin resistant *Enterococci*, child, daptomycin, linezolid.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e432>

BACKGROUND

Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) infections is a global clinical problem at the hospital settings and can cause infective endocarditis, catheter-related bloodstream infections, urinary tract infections and bacteremia of unknown source. VRE bacteremia is a major cause of nosocomial infections with a significant morbidity and mortality especially in children with underlying severe chronic diseases.¹⁻³ Daptomycin is a cyclic lipopeptide antimicrobial agent derived from *Streptomyces roseosporus* and it has *in vitro* bactericidal activity against gram-positive pathogens.^{2,4} The clinical experience with daptomycin therapy in pediatric patients

with VRE is limited. Moreover, drug dosage, safety and tolerability have not been definitely established in children.² We report our experience about treatment of a VRE bacteremia in a 3-year-old boy with acute myeloid leukemia (AML)-M7 and Down syndrome.

CASE REPORT

A 3-year-old patient with Down syndrome and AML-M7 was admitted to the Emergency Department due to fever at the fourth month of chemotherapy.

Medical history: When he was 23 months old, he was brought to the clinic with bone pain and inability to walk; he was diagnosed with pre B cell leukemia. St Jude's Total XV chemotherapy protocol was given for leukemia. The patient's foot pain repeated at the 28 weeks of chemotherapy; bone marrow aspiration revealed AML-M7. His treatment protocol was switched to AML BFM 2004. His past medical history was also remarkable for congenital heart disease (atrial septal defect and ventricular septal defect).

Physical examination: He was febrile (tympanic temperature was 38.5 °C), 2/6 systolic murmur was audible and hepatosplenomegaly was detected.

Laboratory data: Hemoglobin of 11.8 g/dL, platelet count of $190 \times 10^3/\mu\text{L}$ and a white blood cell count of $6700/\mu\text{L}$ (neutrophils 68%, lymphocytes and blasts 14%, monocytes 18%), with normal liver enzymes, kidney function tests and urinalysis. His erythrocyte sedimentation rate was 43 mm/h and C-reactive protein was 27.2 mg/dL (normal: 0-0,8 mg/dL).

The diagnosis of AML relapse was confirmed with bone marrow biopsy examination.

Day 1: The patient was hospitalized and meropenem was started due to neutropenic fever.

Day 7: Teicoplanin, amikacin were empirically added to the treatment because of the persistence of the fever.

Day 8: Liposomal amphotericin B was added.

Day 10: On the following days, pneumonia was diagnosed under antibiotics and trimetoprim sulfamethaxazole started. The antibiotics were

- Pediatric Infectious Diseases Unit, Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.
- Bone Marrow Transplantation Unit, Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.
- Department of Medical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

E-mail Address:

Ayşe Büyükcama, M.D.: dr.aysebaktir@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-16-2016

Accepted: 5-23-2016

Serum CPK levels were in normal limits during the treatment. On 3th, 9th and 13th days after completion of daptomycin treatment the blood cultures were persistently negative. The previously planned FLAG IDA protocol for relapse AML was given. The patient died at the 77th day of hospitalization due to pulmonary infection, bleeding and progression of AML. No specific microorganism was detected during the last episode of pulmonary infection and progression of disease.

DISCUSSION

Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia has an unfavorable outcome in children.⁵ While the various agents including quinupristin-dalfopristin, daptomycin, and tigecycline are being used for VRE infections in adults, limited treatment options are significant problems for children. The clinical cure rate of infections with antibiotic resistant gram-positive pathogens was reported as 69.7% in children treated with linezolid.⁶ In another study by Grazzino et al., the clinical cure or improvement of VRE infections with linezolid was achieved in 66.7% of the pediatric patients.⁷ However, linezolid has bacteriostatic activity to enterococci and treatment failure may be seen despite susceptibility of VRE and removal of central venous port as in our patient.⁸ Daptomycin has

appeared as another alternative for the treatment of VRE infections in pediatric population in recent years. The effectiveness of the treatment was shown in several reports in children with meningitis, bacteremia, sepsis, endocarditis, and urinary tract infections caused by VRE.^{2,9,10} A certain number of combination therapy including ampicilline, aminoglycosides, ceftalorine, tigecycline, rifampicin, and doxycycline with daptomycine has been used succesfully for VRE infections in the literature³. In addition synergy between daptomycin and gentamicin, for high-level gentamicin susceptible *E. faecium* has been already known¹¹ and it ocured in our treatment. Therefore, we cannot generalize the potential benefit of multiantimicrobial usage.

Data are limited on the usage of daptomycin for pediatric patients. Also effective doses of daptomycin in children are different from adults and the optimal dosage is not well established. Daptomycin mostly binds a protein in circulation and is eliminated through kidneys.² Limited pharmacokinetic studies have manifested faster daptomycin clearance in children and it seems to have a shorter half-life in children aged 2-6 when compared to children aged 12-17.¹⁰ Higher doses may be required in younger patients and the administration of 15 mg/kg/12 h was reported as a maximum dose in the literature in an infant.^{2,8} Our patient was treated at a dose of 8 mg/kg/

TABLE 2. The patient's cultures during the treatment

Treatment day	Blood culture		Other cultures
	Central venous port/vasculer catheter*	Peripheral vein	
7 th	VRE (+)	VRE (+)	
8 th			Urine (-)
10 th	VRE (+)	VRE (+)	
14 th	VRE (+)	VRE (+)	
18 th	VRE (+)	VRE (+)	
21 th	VRE (+)		
23 th		VRE (+)	
26 th	VRE (+)	VRE (+)	
27 th			Pleural fluide (-)
28 th	VRE (+)	VRE (+)	
33th			Pleural fluide (-)
34 th	-	-	
41th	-	-	
63th**	-	-	

* Port was removed and replaced with a new vascular catheter on the 13th of therapy.

**Cultures were taken after three days the discontinuation of daptomycin.

day and the use of daptomycin resulting in microbiological and clinical cure of infection without the observation of any side effects.

Several factors have related to an increase in the incidence of VRE infection, which may be attributed to several factors that increase the risk of infection, such as colonization of gastrointestinal tract, prior vancomycin or fluoroquinolone therapy, higher Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE) score and previous corticosteroid usage. Furthermore, in many reports, underlying hematologic malignancy, receiving chemotherapy, and high-grade bacteremia have been reported; the isolation of VRE from blood is significantly correlated with mortality. However these risk factors were showed in adult population and we have insufficient data in pediatric patients.^{12,13} The present case of persistent bloodstream VRE infection occurred in a boy with severe neutropenia following chemotherapy for relapsed AML-M7, and its clinical course shared similarities with those previously reported, particularly the poor outcome.

CONCLUSION

This report highlights the therapeutic approach of the persistent VRE bacteremia in a child with AML-M7 and Down syndrome, treated successfully with daptomycin. Despite susceptibility to linezolid, modification of antimicrobial therapy to daptomycin resolved the fever with favorable clinical and microbiological response in this case. We thought that more studies are needed to clarify the pharmacodynamics, pharmacokinetics, tolerability and toxicity of daptomycin in pediatric population, especially patients with underlying chronic diseases. ■

REFERENCES

1. Tamma PD, Hsu AJ. Optimizing therapy for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in children. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(6):517-27.
2. Principi N, Caironi M, Venturini F, Pani L, et al. Daptomycin in paediatrics: current knowledge and the need for future research. *J Antimicrob Chemother* 2015 Mar;70(3):643-8.
3. Munita JM, Murray BE, Arias CA. Daptomycin for the treatment of bacteraemia due to vancomycin-resistant enterococci. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44(5):387-95.
4. Humphries RM, Pollett S, Sakoulas G. A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(4):759-80.
5. Diaz Granados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):327-33.
6. Jantausch BA, Deville J, Adler S, Morfin MR, et al. Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant gram-positive bacterial pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9 Suppl):S164-71.
7. Garazzino S, Tovo PA. Clinical experience with linezolid in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 4:iv23-iv41.
8. Beneri CA, Nicolau DP, Seiden HS, Rubin LG. Successful treatment of a neonate with persistent vancomycin-resistant enterococcal bacteremia with a daptomycin-containing regimen. *Infect Drug Resist* 2008;1:9-11.
9. Ardura MI, Mejias A, Katz KS, Revell P, et al. Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(12):1128-32.
10. Durand C, Brueckner A, Sampadian C, Willett KC, et al. Daptomycin use in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71(14):1177-82.
11. Hindler JA, Wong-Beringer A, Charlton CL, Miller SA, et al. In vitro activity of daptomycin in combination with beta-lactams, gentamicin, rifampin and tigecycline against daptomycin-nonsusceptible enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(7):4279-88.
12. Ornstein MC, Mukherjee S, Keng M, Elson P, et al. Impact of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on outcome during acute myeloid leukemia induction therapy. *Leuk Lymphoma* 2015;56(9):2536-42.
13. Kraft S, Mackler E, Schlickman P, Welch K, et al. Outcomes of therapy: vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematology and bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer* 2011;19(12):1969-74.

Anemia hemolítica como presentación inicial de enfermedad de Wilson: un caso pediátrico

Hemolytic anemia as the first clinical presentation of Wilson disease: a pediatric case

Dr. José A. Henao C.^a, Dra. Kathia Valverde M.^b y Dra. María L. Ávila A.^c

RESUMEN

La enfermedad de Wilson es una enfermedad hereditaria de tipo autosómico recesivo del metabolismo del cobre; produce toxicidad por la acumulación de este. La anemia hemolítica en la enfermedad de Wilson ocurre hasta en un 17% en algún momento de la enfermedad; sin embargo, es inusual como presentación inicial.

Se expone un caso de enfermedad de Wilson en un niño de 11 años con anemia hemolítica, prueba de Coombs negativa y elevación de enzimas hepáticas. Se realizó un fondo de ojo, que mostró anillos de Kayser-Fleischer, junto con niveles bajos de ceruloplasmina y elevación en la excreción del cobre urinario. El paciente se trató con D-penicilamina y piridoxina.

Palabras clave: enfermedad de Wilson, anemia hemolítica, prueba de Coombs.

ABSTRACT

Wilson disease is an autosomal recessive disorder of the copper's hepatic metabolism; it results in toxicity due to accumulation of the mineral. The hemolytic anemia is present in 17% at some point of the disease, although it is a rare initial clinical presentation. Case report: 11 years old boy who presented with negative Coombs hemolytic anemia and elevation of liver enzymes. The possibility of Wilson disease was considered, which was confirmed with the finding of a Kayser-Fleischer ring in the eye exam. He also had a low ceruloplasmin level in plasma and a high urinary copper excretion. He was treated with D-penicillamine and pyridoxine.

Key words: Wilson disease, hemolytic anemia, Coombs test.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e436>

a. Universidad Escuela Autónoma de Ciencias Médicas de Centroamérica.

b. Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

c. Servicio de Infectología, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

Correspondencia:

Dra. Kathia Valverde Muñoz, kathyvalverdem@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-3-2016

Aceptado: 11-7-2016

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) se caracteriza por una alteración en el metabolismo del cobre que ocasiona su acumulación en diferentes tejidos, principalmente, hígado, núcleos basales y córnea, origina daños en ellos y lleva a las múltiples manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los síntomas suelen manifestarse, en su mayoría, entre los 5 y los 35 años, aunque hay casos reportados en la literatura de presentación más temprana o más tardía.¹⁻⁶ La EW debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de individuos con anormalidades de la función hepática y/o trastornos neurológicos inexplicables por otras causas más frecuentes, pero también en presencia de hemólisis sin causa clara.^{1-3,5} Ninguna prueba, de forma aislada, tiene suficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EW, por lo que se requiere de diversos datos clínicos, bioquímicos y genéticos, y es esencial la sospecha clínica.⁷⁻⁹ Las consecuencias fatales de esta enfermedad hacen que el diagnóstico y tratamiento precoces sean fundamentales para evitar la progresión.

El diagnóstico diferencial de la anemia hemolítica en el paciente pediátrico es extenso, dentro del cual debe considerarse la EW (del 1% al 12%) como presentación inicial.¹⁻⁵

La herencia de la enfermedad es autosómica recesiva ligada al gen ATP7B, en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14.3).⁵ Se han descrito alrededor de trescientas mutaciones genéticas en diferentes grupos étnicos.^{5,7,8} En un estudio realizado en Costa Rica, la mutación más frecuente corresponde a la alteración N1270S, presente en 57,5%, una prevalencia de 10 a 30 casos por millón de habitantes y una tasa de portadores de 1/90.¹⁰

CASO CLÍNICO

Niño de 11 años, hijo de padres no consanguíneos, previamente sano, con desarrollo psicomotor adecuado, sin déficits neurológicos y buen rendimiento escolar. Se presentó con historia

de un mes de evolución de astenia, anorexia, dolor abdominal, ictericia y sin sintomatología neurológica. Recibió dos transfusiones de glóbulos rojos en una clínica periférica por hemoglobina en 8,4 g/dl e hiperbilirrubinemia total de 8,4 mg/dl. Fue referido al Hospital Nacional de Niños de San José, Costa Rica, para estudios por sospecha de anemia hemolítica. Al momento del ingreso, se documentó palidez mucocutánea con ictericia conjuntival, linfadenopatías cervicales y esplenomegalia de 3 cm confirmada por ultrasonografía. Los análisis de laboratorio iniciales presentaban hemoglobina: 8,1 g/dl; volumen corpuscular medio (VCM): 90 fl; deshidrogenasa láctica (DHL): 546 U/L; haptoglobina: 7 mg/dl; reticulocitos: 8,4%. Además, asoció alteración de la función hepática con aspartato transaminasa (AST): 150 U/L; alanina transaminasa (ALT): 16 U/L; bilirrubina total: 10 mg/dL; bilirrubina directa: 4,2 mg/dl; albúmina: 3,3 g/dL; gamma glutamil transpeptidasa (GGT): 204 IU/L. Las pruebas de coagulación se encontraban alteradas con un tiempo de protrombina (TP) 59% de

actividad y un tiempo parcial de tromboplastina (TPT) de 38,9 s. Coombs directa, reportada negativa. Como parte del diagnóstico diferencial, se le realizaron serologías para hepatitis A, B y C, citomegalovirus, Epstein Barr, *Toxoplasma*, parvovirus B19, prueba serológica para la sífilis (*Venereal Disease Research Laboratory*; VDRL, por sus siglas en inglés) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que fueron todas negativas. Se descartaron posibles causas infecciosas que pudieran justificar el cuadro de hemólisis. Se efectuó una biopsia por aspiración de una de las linfadenopatías cervicales, que resultó normal, y aspirado de médula ósea, reportada como reactiva. Debido a la alteración de las pruebas hepáticas, se sospechó EW y se determinaron niveles séricos de ceruloplasmina que estaban disminuidos (ceruloplasmina plasma: 11 UI/L) y cupruria en orina de 24 horas que estaba aumentada (160 Ug/24 h) (Tabla 1). Se realizó un fondo de ojo con lámpara de hendidura y se encontró anillo de Kayser-Fleischer (KF), lo que confirmó el diagnóstico de EW. Se inició tratamiento con D-penicilamina y piridoxina.

TABLA 1. Valores de laboratorio del paciente

Examen	Valor al momento del diagnóstico	Valor de referencia
Hemoglobina	8,8	14-17 g/dl
Hematocrito	27,3	41%-51%
Eritrocitos	2,47x10 ⁶	5x10 ⁶
VCM	110,5	85-100 fl
HCM	35,6	21-31 pg
Reticulocitos (%)	8,8	0,2%-2%
RDW-CV	17,2	11,5%-14,5%
Haptoglobina	7	30-200 mg/dl
Plaquetas	299000	150000-500000 ml
Actividad TP (%)	55	70%-100%
TPT	40,3	24-35 segundos
Proteína C reactiva	8,16	0-20 mg/L
AST	124	8-20 UI/L
ALT	16	10-40 UI/L
GGT	180	7-64 UI/L
Bilirrubina total	9,4	0,3-1,2 mg/dl
Bilirrubina directa	3,8	0-0,2 mg/dl
Bilirrubina indirecta	5,6	0-1,1 mg/dl
Amonio	30	21-50 Umol/L
Albúmina	3,8	3,8-5,4 g/dl
DHL	575	100-190 UI/L
Cobre en orina de 24 h	160	0-120 Ug/24 h
Ceruloplasmina	11	55-150 UI/L

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; RWD-CV: coeficiente de variación de la amplitud de la distribución eritrocitaria; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina transaminasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; DHL: deshidrogenasa láctica.

Tras el diagnóstico, la madre reportó que una tía paterna del paciente había fallecido por EW. Se realizaron pruebas genéticas al paciente y a sus hermanos. La metodología del estudio genético consistió en amplificar por la reacción de cadena polimerasa de los exones del gen ATP7B y, posteriormente, secuenciados mediante secuenciación capilar automatizada fluorescente. El análisis de secuenciación de los exones 17, 18, 19 y 21 del ATP7B, que codifica por la proteína transportadora de cobre ATPasa, se realizó en el paciente y se detectó la presencia de la mutación c.3809A>G (p.N1270S) en estado homocigoto. Esta mutación produce el cambio de una asparagina por una serina en el aminoácido 1270 y está reportada en la base de datos HGMD (The Human Gene Mutation Database) y en la base de mutaciones asociadas a EW de la Universidad de Alberta, Canadá. En la madre, el padre, un hermano y una hermana, se detectó la presencia de la mutación c.3809A>G (p.N1270S) en estado heterocigoto, lo que indicó estadios de portadores. Con dichos resultados, se dio consejo genético a la familia. Actualmente, el paciente se encuentra en excelente estado general, en control en Gastroenterología y recibiendo penicilamina, vitamina K y zinc oral.

DISCUSIÓN

En la EW, existe un defecto en la proteína ATP7B, lo que lleva a la acumulación de cobre a nivel del hepatocito. La metalotioneína y el glutatión del citoplasma celular juegan un papel importante al proteger a la célula de sus efectos tóxicos, pero, cuando sobrepasa su capacidad, el metal libre produce daño oxidativo en el hepatocito y se libera al torrente circulatorio, lo que provoca la elevación de la concentración sérica de cobre, que se acumula en los tejidos y se excreta a nivel urinario.^{3,11} La sobrecarga de cobre en los hematíes conduce a hemólisis intravascular con test de Coombs negativo.⁴ Se producen episodios de hemólisis cada vez que se liberan grandes cantidades de cobre por necrosis de los hepatocitos, como el caso del paciente en cuestión. La afectación hepática es la manifestación inicial hasta en 50% de los pacientes y abarca desde cuadros asintomáticos con hepatoesplenomegalia o elevación de transaminasas hasta casos de hepatitis fulminante en, aproximadamente, 5% de los pacientes.¹² La historia natural de la enfermedad es, por lo general, progresiva hasta una hepatopatía crónica y cirrosis. También pueden aparecer episodios

transitorios de ictericia, asociada a hemólisis de bajo grado cuando la enfermedad hepática no es aún evidente, como el caso aquí presentado.^{1-3,5,6}

Algunos datos que tienen que hacer pensar en EW son los siguientes:

- anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa,
- concentración de cobre total en suero normal o alta, a expensas del aumento de cobre libre, y/o disminución de la ceruloplasmina, junto con la elevación marcada de la concentración de cobre en orina,
- síntomas neurológicos y/o psiquiátricos: distonía, incoordinación, temblores, disartria, disfagia, trastornos del sistema nervioso autónomo, pérdida de memoria, cefaleas, convulsiones, depresión, ansiedad y psicosis,
- anillo de KF por depósito de cobre en la membrana de Descemet de la córnea.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la unión de varios criterios clínicos, historia familiar y parámetros bioquímicos. El anillo de KF es un signo casi patognomónico; se puede observar en el 50%-100% de los pacientes y es más común en aquellos que presentan síntomas neurológicos.⁴ Los niveles bajos de ceruloplasmina pueden encontrarse hasta en un 84% de los pacientes y pueden descender en otras enfermedades hepáticas, con las que se debe establecer el diagnóstico diferencial.⁸ La biopsia hepática puede ser un complemento útil para el diagnóstico y para determinar la presencia de fibrosis.^{12,13} La copruria elevada en 24 horas también puede ser útil. El Raziky et al., reportaron que, de 20 casos pediátricos analizados con EW, solo el 12% presentaron manifestaciones neurológicas, contrario a lo que ocurre en adultos y reportado en la literatura.¹ Una vez establecido el diagnóstico, debe realizarse un estudio genético en los familiares de primer grado en busca de defectos en el gen ATP7B^{8,10,12} y poner al paciente en tratamiento, el cual consiste en quelantes de cobre, como la penicilamina y la trientina; zinc, que reduce la absorción oral de cobre; y una dieta baja en cobre. En el caso presentado, el diagnóstico se sospechó por los criterios clínicos del paciente, pero la confirmación definitiva del diagnóstico se realizó al detectar la mutación c.3809A>G (p.N1270S) en estado homocigoto.

El diagnóstico y tratamiento precoces en la EW son fundamentales para evitar la progresión de la enfermedad, que puede conducir a la muerte antes de los 50 años. Por ello, es de vital importancia conocer la fisiopatología y clínica con

el fin de diagnosticarla, aun cuando se presente con sus manifestaciones menos usuales, como es la anemia hemolítica.

En pacientes con anemia hemolítica, Coombs negativa y elevación de las enzimas hepáticas, en pediatría, se debe tener presente el diagnóstico de EW. A partir de un diagnóstico certero y temprano generado por la sospecha clínica, se logró poner en tratamiento al paciente antes de que desarrollase daño hepático o neurológico y, además, se pesquisó en los hermanos la misma enfermedad. ■

REFERENCIAS

1. El Raziky MS, Ali A, El Shahawy A, Hamdy MM. Acute hemolytic anemia as an initial presentation of Wilson disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(3):173-8.
2. Iser JH, Stevens BJ, Stening GF, Hurley TH, et al. Hemolytic anemia of Wilson's disease. *Gastroenterol* 1974;67(2):290-3.
3. González Álvarez JR, Rodríguez Hernández MA, Novales Hernández Z, Rodríguez Ramírez EA, et al. Cirrosis hepática y anemia hemolítica por enfermedad de Wilson. Presentación de un caso pediátrico. *Rev Ciencias Médicas* 2014;18(3):525-34.
4. Balkema S, Hamaker ME, Visser HP, Heine GD, et al. Haemolytic anaemia as a first sign of Wilson's disease. *Neth J Med* 2008;66(8):344-7.
5. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56(3):671-85.
6. Agrawal AK, Haddad FG, Matsunaga A. Acute nonimmune hemolytic anemia without fulminant hepatitis in Wilson disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(4):e163-5.
7. Hernández Villén MD, López Martínez S. Enfermedad de Wilson. *Rev Lab Clin* 2011;4(2):102-11.
8. Walshe JM. The acute haemolytic syndrome in Wilson's disease—a review of 22 patients. *QJM* 2013;106(11):1003-8.
9. Beyersdorff A, Findeisen A. Morbus Wilson: Case report of a two year-old child as first manifestation. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(4):496-7.
10. Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social. Bioética en la Caja Costarricense de Seguro Social. Boletín Nro. 14:4-5. San José: CENDEISS; 2009. [Acceso: 11 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.cendeiss.sa.cr/etica/BOL-No.-14-2009.pdf>.
11. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Metodología recomendada para la medición del contenido de cobre en especímenes biológicos. *Quim Clin* 2002;21(2):62-6.
12. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterol* 1997;113(1):212-8.
13. Patil M, Sheth KA, Krishnamurthy AC, Devarbhavi H. A review and current perspective on Wilson disease. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3(4):321-36.

Corticoides tópicos como alternativa terapéutica en la dermatosis ampollosa por inmunoglobulina A lineal de la infancia. Caso clínico

Topical corticosteroids as a therapeutic alternative in linear immunoglobulin A bullous dermatosis in childhood. Case report

Dr. Francisco José Gil Sáenz^a, Lic. Gabriel Durán Urdániz^a, Lic. Marta Fernández Galar^b,
Lic. Juan Gimeno Ballester^a, Lic. Ana Herrero Varas^a y Lic. Rosa Garcés Bordege^a

RESUMEN

La dermatosis por inmunoglobulina A lineal de la infancia es un trastorno autoinmunitario poco frecuente. Su etiología es desconocida, aunque se ha relacionado con fármacos, infecciones, enfermedades inmunológicas y procesos linfoproliferativos.

Presentamos el caso de una niña de 6 años que consultaba por lesiones ampollosas periorales, sin otra sintomatología. Se pautó un tratamiento con mupirocina tópica primero y luego con metilprednisolona tópica, sin resolución del cuadro. Se realizó una biopsia cutánea, compatible con dermatosis por inmunoglobulina A lineal. No fue posible iniciar el tratamiento con dapsona por déficit parcial de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por lo que se mantuvo el tratamiento tópico, con buena evolución de las lesiones.

La dermatosis por inmunoglobulina A lineal es una enfermedad poco frecuente, cuyo diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades ampollosas. La anatomía patológica es esencial para el diagnóstico. Si no es posible el tratamiento con dapsona, los corticoides tópicos pueden ser una alternativa, tanto en monoterapia como asociados a otros tratamientos.

Palabras clave: dermatosis IgA lineal, corticosteroides tópicos, dapsona, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

ABSTRACT

Linear immunoglobulin A dermatosis of childhood is a rare autoimmune disorder. Its etiology remains unknown, although it has been linked to drugs, infections, immunological diseases and lymphoproliferative processes.

We report the case of a 6 year old girl who consulted for perioral bullous lesions without other symptoms. Neither treatment with mupirocin nor methylprednisolone therapy achieved remission of cutaneous lesions. Skin biopsy showed a linear immunoglobulin A dermatosis. It was not possible to start treatment with dapsone because of a partial glucose-6-

phosphate dehydrogenase deficiency, so topical treatment was maintained with good evolution of lesions.

Linear immunoglobulin A dermatosis is a rare disease whose differential diagnosis includes other bullous diseases. Pathology is essential for diagnosis. When treatment with dapsone is not possible, topical corticosteroids may be an alternative, either alone or associated with other treatments.

Key words: linear IgA dermatosis, topical corticosteroids, dapsone, glucose-6-phosphate dehydrogenase.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e440>

INTRODUCCIÓN

La dermatosis por inmunoglobulina A lineal (DAL) de la infancia es un trastorno autoinmunitario poco frecuente,¹ caracterizado por el depósito lineal de inmunoglobulina A (IgA) en la unión dermoepidérmica.² La incidencia a nivel poblacional publicada en la literatura varía de 0,1 a 2,3 casos/millón, sin clara predilección de género o etnia.¹ Existen dos picos de incidencia en cuanto a la edad: el primero es en la infancia, de los 6 meses a los 5 o 6 años, y el segundo es en la edad adulta, habitualmente, en mayores de 60 años.¹

La fisiopatología es desconocida, y están implicadas, probablemente, tanto la respuesta inmune celular como la humoral.² Las lesiones tisulares son el resultado de la respuesta inflamatoria local inducida por los anticuerpos y la liberación de enzimas proteolíticas por neutrófilos y otras células inflamatorias.^{1,2} Se ha puesto en relación esta enfermedad con la presencia de determinados haplotipos de antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*; HLA, por sus siglas en inglés) (B8, Cw7, DR3, y DQ2) y con el factor de necrosis tumoral tipo 2 (*tumor necrosis factor-2*; TNF-2, por sus siglas en inglés).³

Los factores predisponentes o desencadenantes son muy variados, aunque lo más frecuente es que sea idiopática o inducida por fármacos.² El fármaco que con más frecuencia se ha asociado ha sido la vancomicina, aunque también se ha descrito

a. Servicio de Pediatría.
b. Servicio de Dermatología.
Hospital García Orcoyen. Estella. España.

Correspondencia:
Dr. Francisco J. Gil Sáenz: fj.gil.saenz@cfnavarra.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-3-2016

Aceptado: 3-5-2016

asociada a antiinflamatorios no esteroideos (AINES), otros antibióticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y otros fármacos.^{4,7} Otras enfermedades asociadas a la DAL son las oncológicas (sobre todo, neoplasias linfoproliferativas) y las autoinmunes (colitis ulcerosa y lupus eritematoso sistémico).^{1,8-10}

Clínicamente, este cuadro se caracteriza por la aparición de lesiones vesiculosas, que pueden adoptar forma anular, lo que da lugar a las características lesiones en collar de perlas.² Las lesiones también pueden afectar a mucosas (predominantemente, a la mucosa oral y conjuntival)¹ y comprenden, sobre todo, lesiones ulcerativas o erosiones.² Aunque la afectación de mucosas es muy variable, parece ser más frecuente en adultos que en niños.^{11,12} Dadas las características clínicas, el diagnóstico diferencial se plantea, fundamentalmente, con otras enfermedades ampollasas, como la dermatitis herpetiforme, el impétigo bulloso o algunas formas de pénfigo y lupus.²

El tratamiento de elección es la dapsona (antibiótico del grupo de las sulfonas), aunque también existen otros tratamientos alternativos que pueden ser utilizados en caso de ineficacia o contraindicación.^{1,2}

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de una niña de 6 años que consultó por lesiones ampollasas periorales de 3 días de evolución. La paciente

se encontraba afebril, había presentado algún vómito aislado sin diarrea ni otros síntomas. No refería antecedentes personales de interés ni tampoco tratamientos farmacológicos previos. Al momento de la exploración física, se observaban lesiones ampollasas de contenido claro de unos 0,2 cm de diámetro en la región facial, y el resto de la exploración era normal. Ante la sospecha de impétigo ampollasoso, se recogió un cultivo de las lesiones y se inició un tratamiento con mupirocina tópica durante 10 días; el resultado del cultivo fue negativo.

Consultó nuevamente cuatro semanas después por la aparición de otras lesiones ampollasas. También refería prurito en el cuero cabelludo previo a la aparición de las lesiones. En la exploración física, se observaban lesiones vesículo-ampollasas tensas en la zona supraciliar, malar y glútea (*Figura 1*), con alguna pequeña lesión cicatricial residual. En la región cervical posterior y la región occipital, presentaba eritema descamativo con signos de rascado. Se solicitaron estudios analíticos, que incluyeron protoporfirinas y porfirinas en orina de 24 horas, que fueron normales. Se inició un tratamiento con metilprednisolona tópica 0,1% cada 12 horas en las lesiones cutáneas y clobetasol en champú para las lesiones en el cuero cabelludo.

Diez días más tarde, volvió a consultar por la aparición de lesiones anulares eritematosas discretamente induradas en la espalda, los codos y el abdomen (*Figura 2*). También

FIGURA 1: Lesiones ampollasas en la región facial



presentaba lesiones costrosas residuales de vesículas previas en la cara. Ante la sospecha clínica de enfermedad sistémica (lupus eritematoso, granuloma anular), se realizó una biopsia cutánea. El análisis anatomopatológico identificaba vesículas subepidérmicas con edema e infiltrados inflamatorios constituidos predominantemente por neutrófilos, y se observó, en la inmunofluorescencia directa, una positividad lineal con IgA en la zona de la membrana basal de la epidermis, todo ello compatible con DAL.

En ese momento, se planteó iniciar un tratamiento con dapsona. Se realizó, previamente, un análisis de sangre con determinación de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). Este fue compatible con déficit parcial de G6PDH, por lo que se decidió no iniciar el tratamiento con dapsona y se mantuvo el tratamiento con metilprednisolona tópica.

Un mes después, acudió a revisión, habiendo evolucionado muy favorablemente, con desaparición de las lesiones y sin aparición de otros elementos. Solo había quedado algún elemento residual hipopigmentado en la región facial. En la actualidad, lleva más de un año en remisión sin haberse registrado nuevos brotes.

DISCUSIÓN

La DAL es una enfermedad muy poco frecuente.¹ El diagnóstico diferencial incluye la dermatitis herpetiforme, impétigo bulloso, pénfigo bulloso, lupus eritematoso bulloso y otras enfermedades ampollosas.² La anatomía patológica es una herramienta esencial para el diagnóstico; la demostración de depósitos lineales de IgA en la membrana basal por inmunofluorescencia directa es el estándar de oro para el diagnóstico.¹³

Dado que, en bastantes ocasiones, esta entidad es secundaria a fármacos, es esencial retirarlos para el manejo de la enfermedad.^{1,2} Al margen de esto, el tratamiento farmacológico de primera línea en esta patología es la dapsona.^{1,2,4} Aunque este es un tratamiento eficaz, rápido y bien tolerado por la mayoría de los pacientes, debe ser administrado con precaución por sus posibles efectos adversos graves, tales como hemólisis, metahemoglobinemia, agranulocitosis, reacciones de hipersensibilidad, neuropatía periférica, hepatitis y nefritis.^{2,4} Además, antes de iniciar su uso, todos los pacientes deberían ser testados para el déficit de G6PDH, puesto que esta medicación puede originar cuadros graves de hemólisis en los pacientes con deficiencia de esta enzima.^{1,2} En los

FIGURA 2: Lesiones anulares induradas eritematosas en el tronco



casos en los que la dapsona no puede ser utilizada, existen, como tratamientos de segunda línea, las sulfonamidas,^{1,2,4} que serían mejor toleradas, aunque tendrían un perfil de efectos adversos similar a la dapsona.^{1,2} Este tipo de medicamentos también fueron, en el pasado, contraindicados para pacientes con déficit de G6PDH, aunque, hoy en día, se piensa que su uso puede ser seguro en estos pacientes en las dosis habituales.¹⁴ Otro medicamento de segunda línea es la colchicina,^{1,2,4} que se ha utilizado tanto en asociación como en monoterapia, con mejores resultados en niños que en adultos;² además, es una medicación segura en pacientes con déficit de G6PDH.¹⁴

En los casos refractarios, también pueden ser útiles agentes inmunosupresores (como corticoides sistémicos, micofenolato mofetil o ciclosporina),^{1,2,4} inmunoglobulinas intravenosas e inmovinabsorción^{1,2} y antibióticos sistémicos (tetraciclinas, macrólidos, trimetoprim-sulfametoxazol),^{1,2,4} todos ellos solos o en asociación.

Al margen de las terapias sistémicas, algunos autores consideran que el tratamiento con corticoides tópicos puede ser suficiente en monoterapia para controlar casos leves o de enfermedad localizada.^{1,2,4,15} Sin embargo, en la mayoría de los casos, son usados como terapia adyuvante al inicio del tratamiento, y se utilizan corticoides de alta potencia una o dos veces al día hasta 2 semanas.²

En nuestro caso, dada la imposibilidad de iniciar el tratamiento con dapsona, se optó por continuar con un tratamiento tópico, que se mantuvo aplicándose a los sucesivos brotes durante 8 semanas hasta conseguir el control de la enfermedad. Aunque la evolución, en el inicio, no fue hacia una rápida mejoría y se produjo una extensión de las lesiones, finalmente, el proceso se pudo controlar manteniendo el tratamiento tópico durante un período prolongado. Los corticoides tópicos, sobre todo los de alta potencia, pueden tener efectos secundarios importantes y riesgo de atrofia cutánea,² por lo que no se recomienda su uso de manera prolongada. Sin embargo, en este caso, la enfermedad evolucionaba en brotes que afectaban a distintas partes del cuerpo. El uso de esta medicación en distintas zonas corporales de forma sucesiva condujo al control de la enfermedad sin la aparición de efectos adversos, lo que evitó tener que utilizar otros tratamientos sistémicos con una potencialidad tóxica superior.

El pronóstico de esta enfermedad es hacia un curso crónico de 3 a 6 años antes de la remisión.⁴

En caso de recidiva, se recomienda reiniciar la terapia sistémica y mantenerla durante semanas o meses tras la remisión.¹

Aunque, actualmente, no se puede establecer una relación causal con enfermedades autoinmunes o neoplásicas por la baja incidencia de esta enfermedad y el alto porcentaje de casos idiopáticos,¹ se necesitan más datos para saber si la asociación encontrada en algunos casos es causal o no.¹ De cualquier manera, teniendo en cuenta estas asociaciones y el curso crónico de la enfermedad, parece recomendable realizar un seguimiento de estos pacientes durante años, al menos, hasta la adolescencia en los casos infantiles. ■

REFERENCIAS

- Fortuna G, Marinkovich MP. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 2012;30(1):38-50.
- Hall RP, Rao CL. Linear IgA bullous dermatosis [Internet]. Waltham: UpToDate; 2016. [Acceso: 2 de febrero de 2016]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/linear-iga-bullous-dermatosis?source=search_result&search=linear+iga+bullous+dermatosis&selectedTitle=1~22.
- Collier PM, Wojnarowska F, Welsh K, McGuire W, et al. Adult linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood: the association with human lymphocyte antigens Cw7, B8, DR3 and tumour necrosis factor influences disease expression. *Br J Dermatol* 1999;141(5):867-75.
- Ng SY, Venning VV. Management of linear IgA disease. *Dermatol Clin* 2011;29(4):629-30.
- Bouldin MB, Clowers-Webb HE, Davis JL, McEvoy MT, et al. Naproxen-associated linear IgA bullous dermatosis: case report and review. *Mayo Clin Proc* 2000;75(9):967-70.
- Ho JC, Ng PL, Tan SH, Giam YC. Childhood linear IgA bullous disease triggered by amoxicillin-clavulanic acid. *Pediatr Dermatol* 2007;24(5):E40-3.
- Friedman IS, Rudikoff D, Phelps RG, Sapadin AN. Captopril-triggered linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol* 1998;37(8):608-12.
- Godfrey K, Wojnarowska F, Leonard J. Linear IgA disease of adults: association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. *Br J Dermatol* 1990;123(4):447-52.
- Paige DG, Leonard JN, Wojnarowska F, Fry L. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1997;136(5):779-82.
- Tobón GJ, Toro CE, Bravo JC, Cañas CA. Linear IgA bullous dermatosis associated with systemic lupus erythematosus: a case report. *Clin Rheumatol* 2008;27(3):391-3.
- Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B, Black MM. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J Am Acad Dermatol* 1988;19(5 Pt 1):792-805.
- Horiguchi Y, Ikoma A, Sakai R, Masatsugu A, et al. Linear IgA dermatosis: report of an infantile case and analysis of 213 cases in Japan. *J Dermatol* 2008;35(11):737-43.
- Guide SV, Marinkovich MP. Linear IgA bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 2001;19(6):719-27.
- Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf* 2010;33(9):713-26.
- Culton DA, Diaz LA. Treatment of subepidermal immunobullous diseases. *Clin Dermatol* 2012;30(1):95-102.

Sepsis por *Pseudomona* como forma de debut de inmunodeficiencia primaria en un niño

Sepsis due to Pseudomona as a debut of a primary immunodeficiency in a child

Lic. M. Cristina Vera Sáez-Benito^a, Lic. Marta López Úbeda^a, Dra. Paula Madurga Revilla^a,
Dr. Antonio de Arriba Muñoz^a, Dra. Matilde Bustillo Alonso^a y Dra. Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate^a

RESUMEN

La agammaglobulinemia ligada al X es una inmunodeficiencia humoral primaria, recesiva y ligada al cromosoma X, en la que existe una disminución marcada de linfocitos B maduros, hipo-/agammaglobulinemia y escasa respuesta humoral a las inmunizaciones, debido a mutaciones en el brazo largo del cromosoma X.

Se caracteriza por infecciones graves, recurrentes y difíciles de tratar, que ocurren, generalmente, a partir de los 6 meses. El único signo de alarma, no siempre presente, es la ausencia o disminución del tamaño de las amígdalas y los ganglios linfáticos.

El tratamiento de elección es el sustitutivo con inmunoglobulina G intravenosa para mantener niveles séricos por encima de 500-700 mg/dl y el control de las infecciones, lo que permite que estos pacientes hagan sus tareas habituales.

Se presenta un niño de 2 años sin antecedentes personales ni familiares relevantes diagnosticado con agammaglobulinemia ligada al X tras una sepsis por *P. aeruginosa*. Tuvo una evolución clínica adecuada sin nuevos episodios infecciosos importantes tras el inicio del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina G intravenosa mensual.

Palabras clave: agammaglobulinemia ligada al X, inmunoglobulinas, ecthyma, gangrena, *P. aeruginosa*.

ABSTRACT

X-linked agammaglobulinemia is a primary humoral immunodeficiency. It is a recessive X-linked disorder characterized by low or absent circulating mature B cells, hypo-/agammaglobulinemia and no humoral response to immunizations due to mutations along chromosome X.

It is characterized by severe, recurrent and difficult treatment infections. It is diagnosed in the first 6 months of life in children; the only sign of alarm is the absent or decreased size of tonsils and lymph nodes, but it is not always present.

The main cornerstones of treatment are immunoglobulin replacement therapy to maintain serum levels above 500-700 mg/dl and infection control; this allows these patients to do their day-to-day activities.

We report a 2 year old boy with X-linked agammaglobulinemia, with no history of interest, who presented with *P. aeruginosa* sepsis. He had an excellent clinical improvement without further important infections after intravenous immunoglobulin replacement therapy.

Key words: X-linked agammaglobulinemia, immunoglobulins, ecthyma, gangrene, *P. aeruginosa*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e444>

INTRODUCCIÓN

La agammaglobulinemia ligada al X (*X-linked agammaglobulinemia*; XLA, por sus siglas en inglés) es una inmunodeficiencia humoral primaria, recesiva y ligada al cromosoma X, en la que existe un bloqueo en la diferenciación del linfocito pro-B al pre-B por una alteración en una proteína de transducción de señales, la tirosin kinasa de Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*; Btk, por sus siglas en inglés). De esta forma, presenta disminución marcada de linfocitos B maduros (menos del 2% del total), hipo-/agammaglobulinemia (cifras de inmunoglobulinas G, A y M por debajo de 2 desviaciones estándar) y escasa o nula respuesta humoral a las inmunizaciones.¹⁻⁴

Los defectos en la Btk, consecuencia de mutaciones a nivel del brazo largo del cromosoma X (Xq21.2-Xq22.2), representan la causa más frecuente de agammaglobulinemia congénita (el 85% de los casos).¹⁻³

Se caracteriza por infecciones graves, recurrentes y difíciles de tratar de etiología bacteriana (con mayor frecuencia, por bacterias encapsuladas), así como vírica por enterovirus o causadas por microorganismos oportunistas, que comienzan a los 6 meses. La única característica física es la ausencia o disminución del tamaño de las amígdalas y los ganglios linfáticos, que se observa en la mayoría de los pacientes.¹⁻³

Las infecciones se producen, con mayor frecuencia, en la superficie de las membranas mucosas o en zonas próximas, como el oído medio, los senos paranasales y los pulmones. Son frecuentes las otitis, las conjuntivitis, las infecciones sinopulmonares crónicas y las bronquitis. Son menos comunes los cuadros

a. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia:
Lic. M. Cristina Vera Sáez-Benito, veramcristina@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-4-2016
Aceptado: 21-6-2016

de diarrea crónica por el parásito *Giardia*, meningoencefalitis por enterovirus, artritis o sepsis por *P. aeruginosa*.¹⁻³

Los microorganismos que con más frecuencia producen estas infecciones son neumococo, *H. influenzae* tipo b, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *Campylobacter* spp., *Mycoplasma* spp. enterovirus y *G. lamblia*.¹⁻³

La infección por *P. aeruginosa* es frecuente en pacientes inmunocomprometidos. La sepsis por dicha bacteria no difiere clínicamente de la producida por otra bacteria Gram-negativa, pero pueden existir rasgos diferenciales, como el desarrollo del ectima gangrenoso, una lesión a nivel celular resultado de la invasión bacteriana perivascular, con la consiguiente isquemia y necrosis de la zona. Otras alteraciones de la piel incluyen exantema maculopapular difuso, aparición de vesículas o pústulas, áreas de celulitis y abscesos metastásicos.^{6,7}

CUADRO CLÍNICO

Paciente varón de 2 años de edad sin antecedentes personales ni relevantes. Ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos con enfermedad de 24 horas de evolución y

diagnóstico probable de sepsis. Al momento del examen físico, presentó regular estado general, fiebre, inestabilidad hemodinámica, múltiples lesiones papuloeritematosas en las extremidades inferiores compatibles con picaduras, exantema maculopapular, que desapareció con la vitropresión, y lesión vesiculosa en el hemiescrotro derecho, que, inicialmente, fue maculosa (Figura 1).

De los exámenes complementarios solicitados al ingresar, se destacó un recuento de glóbulos blancos de 1940/mm³ asociado a neutropenia grave (0/mm³); proteína C reactiva (PCR): 12,73 mg/dl; procalcitonina: 56,39 ng/ml; actividad de protrombina: 47%. Se inició antibioterapia intravenosa y, a las 24 horas, el hemocultivo se informó positivo para *Pseudomonas aeruginosa*.

Luego, se mantuvo hemodinámicamente estable, sin requerir apoyo inotrópico ni asistencia ventilatoria mecánica. Presentó mejoría del estado general y permaneció afebril. La lesión escrotal, compatible con ectima gangrenoso, evolucionó a costra y requirió cierre quirúrgico. Presentó un absceso, que necesitó un drenaje en la base del quinto dedo del pie (cultivo positivo para *P. aeruginosa*) (Figura 2), fístula perianal y lesiones maculares en las extremidades inferiores,

FIGURA 1. Ectima gangrenoso en el hemiescrotro izquierdo

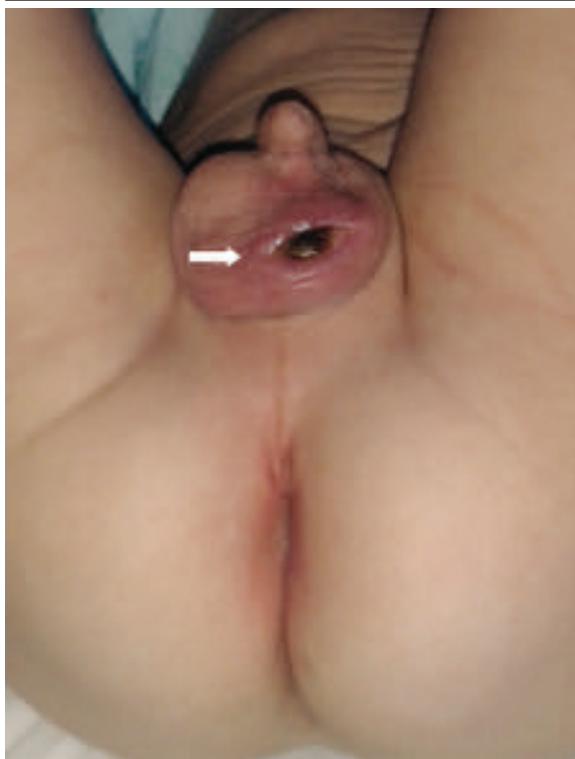


FIGURA 2. Absceso en el quinto dedo del pie derecho



que evolucionaron a nódulos e involucionaron sin llegar a drenar (Figura 3). La neutropenia se solucionó tras la resolución de la infección.

Se realizó una gammagrafía ósea, que descartó osteomielitis. Dado el aislamiento de un patógeno poco frecuente, se realizó un estudio inmune, en el que se destacaron linfocitos ($4820/\text{mm}^3$; linfocitos B: 0,25%) e inmunoglobulinas (A: $< 6,67 \text{ mg/dl}$; G: $96,4 \text{ mg/dl}$; M: $28,4 \text{ mg/dl}$). Las serologías para *Rickettsia conorii* IgG, citomegalovirus IgM, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis A, rubéola IgG, sarampión IgG, parotiditis IgG, varicela-zóster IgG, virus del herpes IgG/IgM, parvovirus B19 IgG/IgM fueron negativas.

Tras conocer el diagnóstico de agammaglobulinemia, se comprobó que el tejido amigdalario estaba presente con tamaño y estructura normales.

Con los resultados obtenidos, se realizó el diagnóstico de XLA, se inició el tratamiento con IgG intravenosa y se mantuvieron valores de IgG residual $> 700 \text{ mg/dl}$ tras el alta, mediante su administración de forma mensual.

FIGURA 3. Lesión nodular en la extremidad inferior izquierda



El estudio molecular del gen de la Btk demostró una alteración en el exón 14 del gen "c1185_1189 del GGAAinsTTG" compatible con mutación, que no fue encontrada en el estudio molecular realizado a la madre del paciente.

DISCUSIÓN

La sospecha de XLA es, en la mayoría de los casos, orientada por los antecedentes familiares, pero estos pueden no estar presentes en el interrogatorio. Su diagnóstico es relativamente sencillo cuando existen dichos antecedentes, pero, en un tercio de los casos, no se dan y debe existir una confirmación molecular del defecto en el gen o de su expresión (mediante el análisis del ácido desoxirribonucleico –ADN–, ácido ribonucleico mensajero –ARNm– o análisis proteico), teniendo en cuenta que las mutaciones encontradas en dicho gen son muy heterogéneas, por lo general, particulares para cada familia.¹⁻³

La mayoría de los pacientes comienzan a tener síntomas a los 6 meses, cuando desaparecen las inmunoglobulinas maternas, aunque, en función de los síntomas presentes, el intervalo diagnóstico puede ser muy amplio, hasta los 18-20 meses.

En nuestro paciente, la ausencia de infecciones piógenas recurrentes dentro de sus antecedentes, así como la ausencia de antecedentes familiares, no permitió anticipar el diagnóstico.

En cuanto al manejo de la enfermedad, se basa en la terapia sustitutiva con IgG, que puede ser, principalmente, por dos vías: intravenosa (cada 21-28 días) o subcutánea (cada 7-15 días), con el objetivo de mantener niveles séricos por encima de $500\text{-}700 \text{ mg/dl}$ y conseguir un adecuado control de las infecciones. La mayoría de los pacientes con XLA que reciben IgG supletoria en dosis mayor de 600 mg/kg o igual y tiempo adecuado podrán realizar sus actividades habituales, sin ser necesario aislarlos ni limitarlas. Los niños con XLA pueden participar en todas las actividades escolares y extracurriculares habituales.¹⁻³

Otras consideraciones importantes incluyen el tratamiento antibiótico de amplio espectro ante cualquier infección documentada y/o sospechada,¹⁻³ así como evitar las vacunas de virus/bacterias vivos tanto en los pacientes como en sus familiares. Las vacunas inactivadas son seguras y están recomendadas en estos pacientes. A pesar de producir deficiente o nula respuesta humoral, son capaces de inducir respuestas celulares que pueden resultar parcialmente protectoras.⁴

Es preciso señalar que las infecciones invasoras por *P. aeruginosa*, por lo general, se van a producir con más frecuencia en el ambiente hospitalario y en pacientes con enfermedades de base: inmunodeficiencias, fibrosis quística, neoplasias, grandes quemados, prematuridad, patología crónica y tratamientos crónicos con corticoides. Así mismo, los pacientes con neutropenia congénita o adquirida también presentan dicha complicación con mayor frecuencia.

En conclusión, ante un caso de infecciones recurrentes, difíciles de tratar o causadas por microorganismos oportunistas o poco habituales, como *Pseudomona*, es preciso descartar una inmunodeficiencia primaria asociada. ■

REFERENCIAS

1. International Patient Organisation for Primary Inmunodeficiencies. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X [Internet]. [Acceso: 10 de mayo de 2015]. Disponible en: http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/AGAMMAGLOBULINEMIA%20LIGADA%20AL%20CROMOSOMA%20X_06.02.08.pdf.
2. Winkelstein JA. Agammaglobulinemia. Waltham: UpToDate; 2014. [Acceso: 10 de mayo de 2015]. Disponible en: http://www.uptodate-com.proxy1.athensams.net/contents/agammaglobulinemia?source=search_result&search=Agammaglobulinemia&selectedTitle=1~57.
3. Bonilla FA. Primary humoral immunodeficiencies: an overview. Waltham: UpToDate; 2015. [Acceso: 10 de mayo de 2015]. Disponible en: http://www.uptodate-com.proxy1.athensams.net/contents/primary-humoral-immunodeficiencies-an-overview?source=search_result&search=Agammaglobulinemia&selectedTitle=2~57.
4. Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, Hernández-Sampelayo Matos T, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)* 2011;75(6):413.e1-e22.
5. Ruíz Contreras J, González Granado LI. Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *An Pediatr Contin* 2013;11(5):282-90.
6. Kanj SS, Sexton DJ. Pseudomonas aeruginosa bacteremia and endocarditis. Waltham: UpToDate; 2014. [Acceso: 23 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/pseudomonas-aeruginosa-bacteremia-and-endocarditis>.
7. Kanj SS, Sexton DJ. Pseudomonas aeruginosa skin, soft tissue, and bone infections. Waltham: UpToDate; 2015. [Acceso: 23 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/pseudomonas-aeruginosa-skin-soft-tissue-and-bone-infections>.
8. O'Keefe AW, Halbrich M, Ben-Shoshan M, McCusker C. Primary immunodeficiency for the primary care provider. *Paediatr Child Health* 2016;21(2):e10-4.

Síndrome por deleción 18p diagnosticado por *array* de hibridación genómica comparada. Presentación de un caso con fenotipo leve

Deletion on the short arm of chromosome 18 syndrome diagnosed by array comparative genomic hybridization. Presentation of one case with a mild phenotype

Dr. Harry Pachajoa^{a,b}

RESUMEN

El síndrome por deleción del brazo corto del cromosoma 18 es poco frecuente. Se caracteriza por retardo mental, retardo en el crecimiento, malformaciones craneofaciales, que incluyen orejas largas, microcefalia y cuello corto. La variabilidad fenotípica va desde anomalías congénitas menores a holoprosencefalia. Se presenta un caso de una niña de 10 años con deleción del brazo corto del cromosoma 18 (18p11.32-p11.21), caracterizado por citogenética convencional e hibridación genómica comparada. **Palabras clave:** cromosoma 18, síndrome 18p, deleción cromosómica.

ABSTRACT

Deletion on the short arm of chromosome 18 is an infrequent syndrome and it is characterized by the following features: mental retardation, growth retardation, craniofacial malformations such as large ears, microcephaly, and short neck. The phenotypical spectrum is a wide range of abnormalities including minor congenital abnormalities to holoprosencephaly. We present a case of a 10 year old girl who is found to have a deletion on the short arm of chromosome 18 (18p11.32-p11.21), by conventional cytogenetic analysis and comparative genomic hybridization.

Key words: chromosome 18, 18p syndrome, chromosome deletion.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e448>

INTRODUCCIÓN

El síndrome por deleción del brazo corto del cromosoma 18 (del 18p, MIM 146390) fue descrito por primera vez por De Grouchy y colaboradores en 1963.¹ Es un síndrome con una prevalencia estimada de 1 en 50 000 recién nacidos vivos. Su variabilidad fenotípica lo hace difícil de

reconocer; sin embargo, las características clínicas más frecuentemente observadas son retardo mental, retardo en el crecimiento, talla baja, pectus excavatum, malformaciones craneofaciales, que incluyen orejas largas, ptosis, microcefalia, holoprosencefalia y cuello corto.^{2,3}

Se reporta una paciente con una deleción del brazo corto del cromosoma 18 con un fenotipo leve, que incluía déficit cognitivo e incisivos centrales anchos, diagnosticado, en el inicio, con cariotipo bandeado G y caracterizado molecularmente a través de hibridación genómica comparada (*comparative genomic hybridization*; CGH, por sus siglas en inglés) con el fin de determinar los genes delecionados para evaluar si existía una correlación genotipo-fenotipo.

Reporte de caso

Paciente de 10 años, de sexo femenino, hija de madre de 35 años y padre de 61 años, producto de tercer embarazo, a término. Padres no consanguíneos, ambos sin antecedentes relevantes de importancia y con examen físico normal. Ecografías prenatales en el primer, segundo y tercer trimestre reportadas como normales. Al nacer, no hubo datos de medidas antropométricas. El crecimiento y desarrollo presentó retardo, con sostén cefálico a los 6 meses, y no gateó y caminó sostenida a los 18 meses.

Consultó al Servicio de Genética a los 10 años por historia de retardo en el desarrollo sicomotor y del lenguaje. Al momento del examen físico, las medidas antropométricas fueron las siguientes: peso de 21,7 kg (percentil 3-25), talla de 125 cm (percentil 3), perímetro cefálico de 50 cm. Presentaba cara alargada, sinofris, arcos cigomáticos prominentes, incisivos centrales anchos, hiperpigmentación de los dientes, que semejaban amelogenesis imperfecta, hipoplasia del hemitórax izquierdo, pectus excavatum, clinodactilia del quinto dedo bilateral, sindactilia del segundo y tercer artejo bilateral. Por lo anterior, se solicitaron estudios paraclínicos.

- a. Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad Icesi. Cali, Colombia.
b. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia:

Dr. Harry Pachajoa: hmpachajoa@icesi.edu.co

Financiamiento: Universidad Icesi.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-4-2016

Aceptado: 18-7-2016

Exámenes paraclínicos: resonancia cerebral simple, ecocardiograma y ecografía renal normal. Test de Wechsler total: 40, verbal 44 y manipulativa 44.

Hallazgos citogenéticos (cariotipo bandeado G, resolución de 750 bandas): 46, XX, del (18) (p11.2). Se realizó un *array* de CGH, utilizando una plataforma CGX-HD *array* (4x180K). Se obtuvo una resolución media a lo largo del genoma de, aproximadamente, 100 kb y una resolución media de 20 kb en las regiones de interés y se encontró una delección 18p11.32-p11.21 (chr18:146484-12110135) de 11 964 Mb.

Se realizó asesoramiento genético a los padres y se comenzó un manejo interdisciplinario con rehabilitación, que incluía terapia ocupacional física y de lenguaje acorde con la edad y las características clínicas de la paciente.

DISCUSIÓN

Cerca de 200 casos se han reportado con el síndrome por delección del brazo corto del cromosoma 18, y, en el 85% de los casos, se han originado en una delección *de novo* y, menos frecuentemente, familiar.²

En el caso expuesto, la paciente presentó una delección 18p11.32-p11.21, y llamó la atención un fenotipo leve, en el que se incluyó el retardo mental y de lenguaje, así como las anomalías orofaciales.³⁻⁶

Aproximadamente, la mitad de los casos han sido asociados a puntos de quiebre de la región centromérica (el lugar del cromosoma en el cual ambas cromátidas se tocan).⁷ Pacientes con delecciones más grandes cercanas a la región centromérica tienden a tener mayor discapacidad motora y déficit cognitivo, y trastornos psiquiátricos, faciales y malformaciones cerebrales graves.⁸⁻¹⁰

Aunque el diagnóstico se realizó y fue suficiente con cariotipo convencional, el uso de *array* CGH, en este caso, permitió evaluar los genes involucrados en la zona delecionada.

Las características clínicas o la gravedad del cuadro clínico no están relacionadas con la extensión de la delección del brazo corto del cromosoma 18. A pesar de encontrarse puntos de delección idénticos, una gran cantidad de variabilidad fenotípica se mantiene en diferentes estudios, lo que sugiere que muchos de los genes involucrados en el brazo corto del cromosoma 18 causan fenotipos de baja penetrancia cuando están presentes en un estado hemicígote, como

se puede apreciar en la descripción de los casos reportados por el grupo de Schaub en 1982, de Hadedank en 1983, de Sebold y el de Hasi-Zogaj en 2015.^{6,11,12} La relación entre mujeres y hombres es de 3 a 2, en ellas se ha reportado disgenesia gonadal, trastornos menstruales y de fertilidad.²

El diagnóstico prenatal de este síndrome es posible realizarlo por amniocentesis y debe considerarse en los casos de holoprosencefalia.²

El asesoramiento genético para los padres y familias de pacientes con delección 18p debe hacerse por un equipo especializado que incluya un médico genetista para estimar el riesgo de recurrencia según cada caso y, en especial, para los casos que se presentan por translocaciones o heredadas; pediatría para el control del desarrollo y evaluación de patologías concomitantes y otras especialidades según las necesidades y la edad del paciente. ■

REFERENCIAS

1. De Grouchy J, Lamy M, Thieffry S, Arthuis M, Salmon C. Dismorphie complexe avec oligophrénie: Déletion des bras courts d'un chromosome 17-18. *C R Acad Sci (Paris)* 1963;258:1098-102.
2. Turleau C. Monosomy 18p. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:4.
3. Pachajoa H, Saldarriaga W, Isaza C. 18p- syndrome: Presentation of two cases with alobar holoprosencephaly. *Colomb Med* 2010;41(4):367-72.
4. Zumel RM, Dranaude MT, Delicado A, Díaz de Bustamante A, et al. Te 18p- síndrome. Report of five cases. *Ann Génét* 1989;32(3):160-3.
5. Portnoi MF, Gruchy N, Marlin S, Finkel L, et al. Midline defects in deletion 18p syndrome: clinical and molecular characterization of three patients. *Clin Dysmorphol* 2007;16(4):247-52.
6. Hasi-Zogaj M, Sebold C, Heard P, Carter E, et al. A review of 18p deletions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015;169(3):251-64.
7. Schaub RL, Reveles XT, Baillargeon J, Leach RJ, Cody JD. Molecular characterization of 18p deletions: Evidence for a breakpoint cluster. *Genet Med* 2002;4(1):15-9.
8. Willoughby BL1, Favero M, Mochida GH, Braaten EB. Neuropsychological function in a child with 18p deletion syndrome: a case report. *Cogn Behav Neurol* 2014;27(3):160-5.
9. Babovic-Vuksanovic D, Jenkins SC, Ensenauer R, Newman DC, Jalal SM. Subtelomeric deletion of 18p in an adult with paranoid schizophrenia and mental retardation. *Am J Med Genet A* 2004;124A(3):318-22.
10. Wester U, Bondeson ML, Edeby C, Annerén G. Clinical and molecular characterization of individuals with 18p deletion: a genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet A* 2006;140(11):1164-71.
11. Hadedank M, Trost-Brinkhues G. Monosomy 18p- and pure 18p- in a family with translocation (7, 18). *J Med Genet* 1983;20(5):377-9.
12. Sebold C, Soileau B, Heard P, Carter E, et al. Whole arm deletions of 18p: medical and developmental effects. *Am J Med Genet A* 2015;167A(2):313-23.

Hidrotórax masivo en un caso de síndrome urémico hemolítico: tratamiento conservador sin interrupción de la diálisis peritoneal

Massive hydrothorax in a case of hemolytic uremic syndrome: conservative treatment without interruption of peritoneal dialysis

Dr. Gustavo R. Marín^a

RESUMEN

El hidrotórax es una complicación conocida pero infrecuente de la diálisis peritoneal aguda y crónica. Los pacientes con síndrome urémico hemolítico parecieran estar más predispuestos a esta complicación. Habitualmente, es necesaria la interrupción del procedimiento debido a la falta de resolución o recurrencia del hidrotórax y la transferencia a hemodiálisis. Sin embargo, algunos pacientes pueden continuar dializándose sin dificultad con alguna modificación de la técnica y resolución del hidrotórax.

Se describe una niña con síndrome urémico hemolítico, que presentó un hidrotórax masivo durante la diálisis peritoneal aguda, que se resolvió con la modificación del esquema de diálisis sin interrupción del procedimiento.

Palabras clave: diálisis peritoneal, hidrotórax, síndrome urémico hemolítico.

ABSTRACT

The hydrothorax is a known but rare complication of acute and chronic peritoneal dialysis. Patients with hemolytic uremic syndrome seem to be more prone to this complication. Usually discontinuation of treatment is necessary due to the lack of resolution or recurrence of hydrothorax and transfer to hemodialysis, but some patients can continue dialysis with modification of technique and with resolution of hydrothorax. Case report: a child with hemolytic uremic syndrome presented a massive hydrothorax during acute peritoneal dialysis which resolved with dialysis schema modification without interruption of treatment.

Key words: peritoneal dialysis, hydrothorax, hemolytic uremic syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e450>

INTRODUCCIÓN

El hidrotórax es una complicación infrecuente de la diálisis peritoneal (DP) aguda y crónica. La incidencia comunicada en casos adultos y pediátricos oscila entre el 1,6%-10%¹⁻³ y el 0,6%-13%, respectivamente.^{2,4-9}

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es la principal causa de falla renal intrínseca pediátrica. Aproximadamente, 50% de los pacientes necesitan diálisis aguda y la modalidad preferida es la peritoneal. Pareciera haber una mayor frecuencia de hidrotórax en el SUH en comparación con otras causas de falla renal aguda y se desconoce la razón de esta preponderancia.^{7,8}

Ante el diagnóstico de un hidrotórax, la mayoría de los pacientes suelen interrumpir la DP y son transferidos a hemodiálisis.¹⁻⁴ Con menor frecuencia, es posible continuarla con alguna modificación de la técnica.^{8,10}

Se describe el caso de una niña con SUH en DP aguda que se complicó con un hidrotórax masivo resuelto con tratamiento conservador sin interrupción de la DP.

CASO CLÍNICO

Niña de 15 meses de vida que ingresó deshidratada grave por un cuadro agudo de diarrea sanguinolenta, vómitos frecuentes e intolerancia oral. Se hidrató satisfactoriamente, mejoró su situación hemodinámica, pero permaneció en anuria las siguientes 12 horas y se detectó cardiomegalia leve e hiponatremia, por lo que inició DP.

El análisis de laboratorio más relevante compatible con SUH fue hematocrito: 29,7%; hemoglobina: 10 g/dl; plaquetas: 40 000 k/ul; abundantes esquistocitos en sangre periférica; creatinemia: 1,46 mg/dl; uremia: 76 mg/dl; LDH: 3840 U/L; Coombs directa: negativa. El coprocultivo y la determinación de anticuerpos antilipopolisacáridos O157 fueron negativos; se detectó toxina Shiga libre en la materia fecal.

Inició DP manual 24 horas en decúbito

a. Unidad de Nefrología. Hospital de Niños "Héctor Quintana", Jujuy, Argentina.

Correspondencia: Dr. Gustavo R. Marín, grm@arnet.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-4-2016

Aceptado: 27-6-2016

supino con solución glucosada al 2,5% a 20 cc/kg de volumen por baño, con permanencia de 40 minutos. Un día después, la niña presentó mejoría clínica con balance hídrico negativo.

Se aumentó el volumen por baño a 30 cc/kg con permanencia de una hora. En las siguientes 8-10 horas, llamó la atención una taquicardia (180-150´) y taquipnea (40-32´) persistente

e irritabilidad. El examen cardiovascular y respiratorio no evidenció alteraciones, salvo menor entrada de aire en ambas bases pulmonares y descenso hepático a 4 cm. Un hematocrito de control fue de 26%. Se transfundió con 10 cc/kg de glóbulos rojos sedimentados en cuatro horas. La ultrafiltración de la diálisis bajó de 56 cc/h a 33 cc/h.

Una radiografía toracoabdominal (*Figura 1*) reveló hidrotórax derecho con compresión pulmonar y desplazamiento del mediastino, el extremo distal del catéter desplazado hacia el flanco e hipocondrio derecho fuera de la pelvis.

Se realizó toracocentesis derecha con extracción de 320 cc de líquido citrino. La paciente experimentó una clara mejoría cardiorrespiratoria, y se dejó un drenaje pleural.

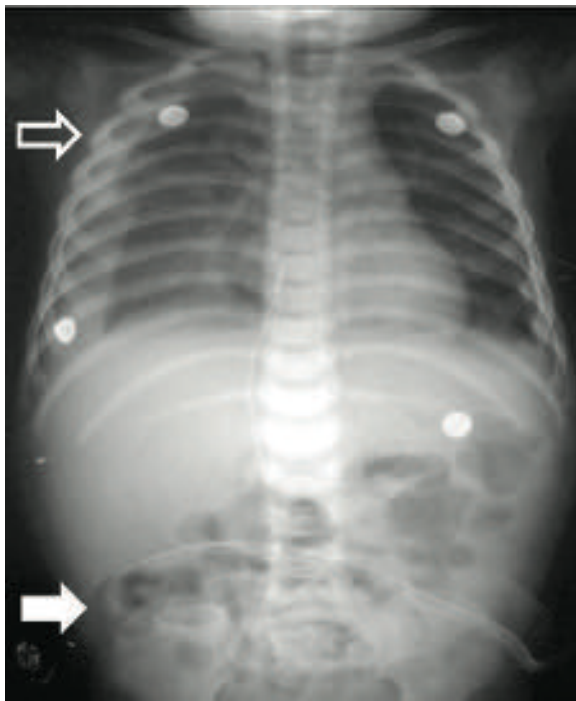
El análisis del líquido pleural demostró alta concentración de glucosa en relación con la sanguínea, lo que evidenció una comunicación pleuroperitoneal (*Tabla 1*).

Se redujo el volumen por baño a 20 cc/kg, con permanencia de 30 minutos. Se colocó a la niña semisentada; mejoró la ultrafiltración, pero hubo leve pérdida de líquido pericatóter. Nuevamente, pasó a decúbito, con lo cual la fuga se resolvió. El drenaje pleural 24 horas después arrojó débito nulo y se retiró por resolución del hidrotórax.

Experimentó una convulsión tónico-clónica generalizada controlada con diazepam. La tomografía de cerebro fue normal. La niña estaba normotensa y sin datos de laboratorio para destacar.

Se aumentó progresivamente el volumen por baño hasta 35 cc/kg con permanencia de 1 hora sin recurrencia del hidrotórax. A los 9 días de internada, comenzó a producir orina y se retiró la diálisis 48 horas después. Fue dada de alta en buen estado general y con radiografía de tórax normal.

FIGURA 1. Radiografía toracoabdominal en supino



Radiografía toracoabdominal en supino 36 horas después del inicio de diálisis:

Hidrotórax derecho con compresión pulmonar y desplazamiento del mediastino a la izquierda. Desplazamiento del catéter de diálisis al flanco derecho fuera de la pelvis.

TABLA 1. Bioquímica comparativa de líquido peritoneal, pleural, sangre

Laboratorio	Líquido peritoneal	Líquido pleural	Sangre	Cociente (c) gradiente glucosa pleura – sangre (g)
Leucocitos	2 cel./ml	6 cel./ml	-----	
Lacticodehidrogenasa	-----	66 U/l	1243 U/L	
Glucosa	1089 mg/dl (sol. al 2,5%)	445 mg/dl	166 mg/dl	(c) 2,6 (g) 279 mg/dl
Proteína	-----	0,3 g/dl	-----	
Creatinina	1,8 mg/dl	2,8 mg/dl	3,05 mg/dl	
Cultivo	negativo	negativo	-----	

DISCUSIÓN

El hidrotórax durante la DP surge por el paso de líquido peritoneal a la pleura por una comunicación congénita (no siempre visible) o adquirida del diafragma en función de los gradientes de presión pleural y abdominal. También se ha sugerido en su génesis un trastorno de drenaje linfático diafragmático.^{1,4}

Clínicamente, puede manifestarse con dificultad respiratoria variable, falla en la ultrafiltración, taquicardia, hipotensión, tos y dolor de costado. 25% pueden ser asintomáticos. Puede presentarse horas o años después de iniciada la DP. Predomina en mujeres y del lado derecho.¹⁻¹⁰

Un líquido pleural con alto contenido de glucosa en relación con el suero es diagnóstico.^{1,2,11}

La peritoneografía isotópica o con contraste identifica la comunicación diafragmática en un 30%-50% de los casos.^{1,2,12}

En general, las opciones de tratamiento son toracocentesis si hay compromiso respiratorio, cesación de la DP con transferencia temporaria o permanente a hemodiálisis y toracoscopia asistida con video con pleurodesis química o quirúrgica si falla el tratamiento conservador.^{1,3,4,11,12}

Se supone que una presión abdominal elevada podría ser un factor patogénico relevante, por lo que se han propuesto medidas dialíticas para disminuirla: iniciar la DP con volúmenes bajos, aumento progresivo, acortamiento del tiempo de permanencia, diálisis cíclica con día seco, posición sentada.^{1,3,5-10}

El hidrotórax pediátrico es de baja prevalencia en dializados crónicos y la mayoría de los casos descritos en la literatura corresponde a pacientes con SUH en DP aguda.^{2,4,7,8} En la *Tabla 2*, se detallan las características clínicas de estos pacientes comunicados en un período de 28 años. La incidencia ha sido reportada en 20%,⁷ 5%,⁸ y 3%.⁹ Predomina en mujeres, lado derecho o bilateral. La mayoría aparece entre 24 y 72 horas después de haberse iniciado la DP. Disnea y falla de ultrafiltración dominan el cuadro clínico. Casi un 45% se dializó con menos de 35 cc/kg al momento del diagnóstico y 80%, con diálisis cíclica. Solo un 44% permanecieron en DP.^{5,7,8,13-15}

Este análisis muestra que, a pesar de las medidas tendientes a reducir la presión abdominal (volumen bajo al inicio y diálisis cíclica), la aparición de un hidrotórax es posible; en cambio, sí parece tener impacto reducir el

Tabla 2. Características clínicas de pacientes con síndrome urémico hemolítico e hidrotórax. Revisión de la literatura, período 1987-2015

• Total de pacientes:	25.					
• Edad media:	3,5 años (de 4 meses a 17 años).					
• Sexo:	15 mujeres, 9 varones, 1 indeterminado.					
• Hidrotórax:	12 derechos, 3 izquierdos, 10 bilaterales.					
• Tiempo aproximado al momento del diagnóstico desde el inicio de la DP	< 12 h:	24 h:	48 h:	72 h:	> 72 h:	Desconocido:
	2.	8.	5.	8.	1.	1.
• Sintomatología						
Dificultad respiratoria:	9.					
FU:	11.					
Dificultad respiratoria y FU:	4.					
Desconocida:	1.					
• Volumen del baño de diálisis al momento del diagnóstico	10-25 cc/kg:	26-35 cc/kg:	36-45 cc/kg:	Indeterminado:		
	9.	2.	12.	2.		
• Tipo de diálisis						
Manual:	5.					
Automatizada cíclica:	20.					
• Evolución						
Permanencia en DP:	11.					
Transferencia a hemodiálisis/hemofiltración:	13.					
Indeterminado:	1.					

Sobre la base de las referencias 4, 5, 7, 8, 13, 14, 15. No incluidos dos pacientes con SUH comunicados en la referencia 9 por falta de datos clínicos.

DP: diálisis peritoneal.

FU: falla de ultrafiltración.

SUH: síndrome urémico hemolítico.

volumen por baño en la resolución del hidrotórax como medida sobresaliente.^{3,6-10} Sin embargo, no siempre resulta exitosa^{2,6,7,13,14} y el abandono de la DP es elevado.

Se ha sugerido que un aumento de permeabilidad capilar e hipoalbuminemia presentes en algunos pacientes con SUH pueden predisponer a esta complicación,⁷ pero no hay estudios clínicos que avalen esta hipótesis.

En nuestra paciente, el descenso del volumen por baño y acortamiento del tiempo de permanencia con posterior incremento progresivo de ambos fue suficiente para lograr la resolución del hidrotórax sin interrupción de la DP. Se mantuvo en decúbito porque, al sentarla, favoreció la fuga pericatéter, por lo que la posición no parece tener impacto en la resolución, aunque se ha sugerido dializar a los pacientes sentados.^{6,8} No se utilizó una solución más hipertónica para mejorar la ultrafiltración porque podía agravar el hidrotórax, aun reduciendo el volumen por baño.^{6,7,13,14} En contrapartida, esta medida puede reducir la eficiencia de la diálisis –la convulsión de nuestra paciente pudo ser por toxicidad urémica–, aunque, en general, el balance hidroelectrolítico se logró mantener de modo aceptable. Es probable que la paciente haya tenido una comunicación pleuroperitoneal muy pequeña que se cerró espontáneamente al descender el volumen (y la presión abdominal) por baño. Quizás la aparición de un hidrotórax dependa de la magnitud del defecto diafragmático más que de un esquema de diálisis en particular y podría existir una relación inversa con la presión abdominal: a menor defecto, mayor presión para ocasionar un hidrotórax y viceversa.

Los diagnósticos diferenciales que se tuvieron en cuenta y se descartaron sobre la base de la clínica y los estudios complementarios fueron supuración pleuropulmonar, falla cardíaca, sobrecarga de volumen y mal funcionamiento del catéter. Erróneamente, se interpretó la sintomatología cardiorrespiratoria como manifestación de su anemia, por lo que se transfundió de manera innecesaria.

En conclusión, en un paciente en DP, taquicardia, taquipnea y falla de ultrafiltración son datos clínicos a favor de un hidrotórax. La radiografía o ecografía de tórax, junto con

un análisis del líquido pleural, contribuyen al diagnóstico. Si la situación clínica lo permite, continuar la DP con volúmenes reducidos puede ser una medida útil para lograr la resolución de un hidrotórax y evitar su recurrencia. ■

REFERENCIAS

1. Lew SQ. Hydrothorax: pleural effusion associated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2010;30(1):13-8.
2. Nomoto Y, Suga T, Nakajima K, Sakai H, et al. Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis. A collaborative study of 161 centers. *Am J Nephrol* 1989;9(5):363-7.
3. Chow KM, Szeto CC, Li PK. Management options for hydrothorax complicating peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2003;5(5):389-94.
4. Dufek S, Holtta T, Fischbach M, Ariceta G, et al. Pleuroperitoneal or pericardio-peritoneal leak in children on chronic peritoneal dialysis. A survey from the European Paediatric Dialysis Working Group. *Pediatr Nephrol* 2015;30(11):2021-7.
5. Kawaguchi AL, Dunn JC, Fonkalsrud EW. Management of peritoneal dialysis-induced hydrothorax. *Am Surg* 1996;62(10):820-4.
6. Rose GM, Conley SB. Unilateral hydrothorax in small children on chronic continuous peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 1989;3(1):89-91.
7. Butani L, Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Pleural effusion complicating acute peritoneal dialysis in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998;12(9):772-4.
8. Krishnan RG, Ognjanovic MV, Crosier J, Coulthard MG. Acute hydrothorax complicating peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2007;27(3):296-9.
9. Grisaru S, Morgunov MA, Samuel SM, Midgley JP, et al. Acute renal replacement therapy in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a single center 16 years of experience. *Int J Nephrol* 2011;2011:930539.
10. Lorentz WB Jr. Acute hydrothorax during peritoneal dialysis. *J Pediatr* 1979;94(3):417-9.
11. Momenin N, Colletti PM, Kaptein EM. Low pleural fluid-to-serum glucose gradient indicates pleuroperitoneal communication in peritoneal dialysis patients: presentation of two cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(3):1212-9.
12. Tang S, Chui WH, Tang AW, Li FK, et al. Video-assisted thoracoscopic talc pleurodesis is effective for maintenance of peritoneal dialysis in acute hydrothorax complicating peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(4):804-8.
13. Cruces P, Roque J, Ronco R, Valenzuela A, et al. Hidrotórax agudo masivo secundario a diálisis peritoneal aguda en síndrome hemolítico urémico. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2006;134(1):91-4.
14. Fujinaga S, Ohtomo Y, Someya T, Shimizu T, et al. Massive hydrothorax complicating peritoneal dialysis in hemolytic uremic syndrome with diarrhea. *Clin Nephrol* 2007;68(6):428-30.
15. Bunchman TE, Wood EG, Lynch RE. Hydrothorax as a complication of pediatric peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1987;7(4):237-9.

Abordaje conservador de una rotura traqueal en un niño tras una contusión

Conservative management of tracheal rupture in a child after blunt trauma

Dra. Gonul Kucuk^a, Dr. Ufuk Ates^a, Dra. Gulnur Gollu^a y Dr. Aydin Yagmurlu^a

RESUMEN

La rotura traqueal tras una contusión es rara, aunque potencialmente mortal. En general, se recomienda el tratamiento quirúrgico para la rotura traqueal, aunque también se ha informado recientemente el abordaje conservador en los pacientes con signos vitales y parámetros respiratorios estables. El objetivo de este estudio es informar sobre un caso de rotura traqueal tras una contusión en el cuello producto de un accidente de bicicleta que se trató de manera conservadora.

Palabras clave: *afección de la tráquea, lesiones cervicales, heridas, traumatismo cerrado.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e454>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e454>

INTRODUCCIÓN

La rotura traqueal es una afección rara aunque potencialmente mortal. La incidencia de las lesiones traumáticas de las vías aéreas es del 0,4 en el caso de las contusiones.¹ En general se producen como resultado de una contusión, pero también pueden ocurrir tras un episodio grave de tos o vómitos, o pueden ser de origen iatrogénico, secundarias a la dilatación de una estenosis, una broncoscopia rígida o la intubación endotraqueal.² El diagnóstico suele retrasarse o pasarse por alto; sin embargo, recientemente ha aumentado la cantidad de informes sobre rotura traqueal debido a las mejoras en la atención de los pacientes que sufren un traumatismo.³ Los pacientes estables con diagnóstico de rotura traqueal podrían ser sometidos a un tratamiento quirúrgico innecesario, que también incrementa la morbimortalidad. El objetivo de este artículo es presentar el caso de un niño de seis años con rotura traqueal tratado de manera conservadora, cuya evolución fue favorable.

Caso clínico

Un niño de seis años tuvo un accidente de bicicleta y sufrió un traumatismo directo contra el manubrio; se lo hospitalizó con dolor e inflamación del cuello. En la exploración física se observó enfisema subcutáneo que se distribuía desde la mandíbula hacia el esternón, las costillas y el omóplato. Los parámetros hemodinámicos y respiratorios, incluida la oximetría, eran normales. En la radiografía torácica se observaron enfisema subcutáneo y neumomediastino (*Figura 1*). En la tomografía computarizada (TC) (*Figura 2*) y la broncoscopia virtual (*Figura 3*) se apreciaron enfisema subcutáneo, neumomediastino y una rotura traqueal longitudinal de 1,5 cm de largo, 2 cm por encima de la carina en la pared posterior de la tráquea. Se supervisaron atentamente los parámetros clínicos y respiratorios durante la inserción de una cánula sobre el esternón para drenar el enfisema subcutáneo. Durante el primer día recibió tratamiento con oxígeno nasal. El paciente recibió antibioticoterapia con 100 mg/kg/día de cefalosporina por vía intravenosa, y paracetamol por vía intravenosa a modo de analgésico. Se dejó la cánula colocada durante cuatro días para drenar el enfisema subcutáneo; la radiografía torácica de control del cuarto día era normal. El tratamiento antibiótico

FIGURA 1: Radiografía de tórax. Enfisema subcutáneo y neumomediastino



a. Escuela de Medicina de Ankara Üniversitesi, Departamento de Cirugía Pediátrica, Ankara, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Gulnur Gollu: drggollu@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-5-2016
Aceptado: 23-6-2016

intravenoso duró seis días. El paciente se recuperó rápidamente, su estado clínico era estable y la radiografía torácica, normal; recibió el alta al sexto día. Durante los tres años de seguimiento no presentó ningún problema. Continuó clínicamente estable, no tuvo dificultad respiratoria ni estridor, y las radiografías torácicas fueron normales en los seguimientos. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres del niño para la publicación del caso.

DISCUSIÓN

La rotura traqueal es una lesión rara, cuya morbimortalidad es elevada.³ La tráquea puede dañarse debido a uno de tres mecanismos: traumatismo de alto impacto en el tórax con la glotis cerrada, lesión por aceleración o desaceleración, o golpe contra el cuello durante la flexión o hiperextensión.^{3,4} Un traumatismo menor también puede provocar una rotura traqueal, especialmente en la porción membranosa de la tráquea, la parte más débil de la laringotráquea. La rotura puede ser transversal, longitudinal o compleja.³ El enfisema subcutáneo es el signo más específico del trastorno de la tráquea.⁴ Debe sospecharse en presencia de neumomediastino, con o sin neumotórax, hemoptisis y enfisema subcutáneo.³ El enfisema subcutáneo indica una lesión de las vías respiratorias, pero no siempre es evidente durante la exploración inicial. A los pacientes cuyo estado respiratorio es estable se les debe realizar una evaluación radiológica. La radiografía torácica podría revelar un enfisema subcutáneo, neumotórax o neumomediastino.⁴ Si se sospecha rotura traqueal y el paciente se encuentra estable, deben realizarse una TC de

tórax y una broncoscopia virtual, que es una imagen tridimensional reconstruida mediante imágenes de la TC helicoidal multicorte. Esta técnica es menos invasiva que la traqueoscopia, que conlleva el riesgo de empeorar la afección, especialmente al momento de administrar la anestesia durante la ventilación manual mediante el aumento de la presión de las vías respiratorias.⁴ El tratamiento conservador incluye antibióticos y analgésicos, oxígeno y drenaje del enfisema con una cánula o catéter. La dificultad respiratoria es el principal factor determinante del tipo de tratamiento. Las heridas extensas con fuga de aire significativa y el estado inestable se tratan mediante reparación quirúrgica.

Nakamori y col. también informaron un caso de rotura traqueal diagnosticada con una broncoscopia virtual.⁵ Kaloud y col. recomendaron la reparación quirúrgica de las roturas de más de 1 cm de largo.⁶ Kuhne y col., Merol y col. y D'Odement y col. informaron sobre el éxito del abordaje conservador de las lesiones de la tráquea.^{3,4,7} La mayoría de los autores realizan la broncoscopia para diagnosticar la rotura, pero no realizan la TC porque la consideran un procedimiento innecesario. Sin embargo, la broncoscopia, que es un estudio posiblemente riesgoso, podría ser innecesaria en las lesiones bien toleradas. Merol y col., también consideran que no debería realizarse una traqueoscopia como parte del tratamiento inicial de los pacientes estables con un diagnóstico obvio según la exploración clínica, las radiografías y la TC.⁴

Por último, debe considerarse el abordaje conservador en los casos con un traumatismo menor, estado estable y diagnóstico preciso.

FIGURA 2. Tomografía computarizada torácica. Rotura traqueal (flecha blanca)

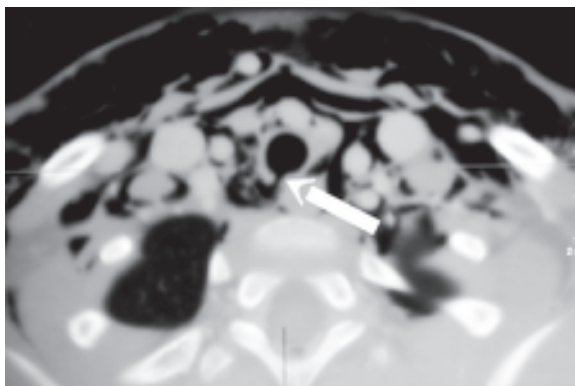
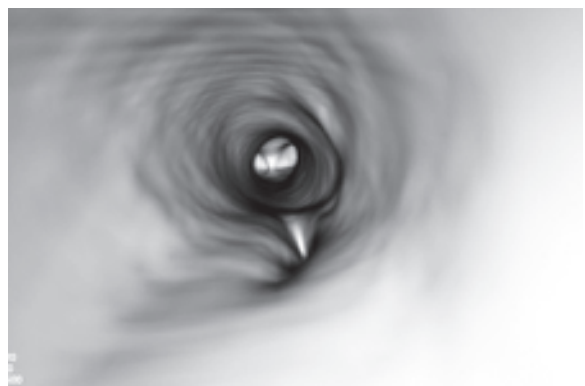


FIGURA 3. Broncoscopia virtual. Rotura traqueal longitudinal 2 cm por encima de la carina en la pared posterior de la tráquea



La parte más importante y dificultosa de la rotura traqueal es el diagnóstico preciso de la lesión. El seguimiento de estos pacientes es muy importante ya que existe el riesgo de estenosis traqueal. Wood y col. publicaron la mayor serie de casos sobre los resultados del abordaje conservador de las contusiones de la tráquea en niños y establecieron que cinco de los ocho pacientes con rotura traqueal desarrollaron estenosis en el seguimiento a dos años, y que tres de estos pacientes requirieron una nueva cirugía.⁸ Si bien la mayoría de los autores recomiendan el tratamiento quirúrgico de las lesiones traqueobronquiales, el abordaje conservador también es viable, especialmente en las lesiones bien toleradas con supervisión atenta de los parámetros hemodinámicos y respiratorios. La broncoscopia virtual debe reservarse para los pacientes en buen estado para evitar una exploración riesgosa e innecesaria en aquellos que podrían recibir tratamiento no invasivo y evitar los procedimientos quirúrgicos abiertos en los pacientes más estables. ■

REFERENCIAS

1. Prokakis C, Koletsis EN, Dedeilias P, Fligou F, et al. Airway trauma: a review on epidemiology, mechanisms of injury, diagnosis and treatment. *J Cardiothoracac Surg* 2014;9:117.
2. Stevens MS, Mullis TC, Carron JD. Spontaneous tracheal rupture caused by vomiting. *Am J Otolaryngol* 2010;31(4):276-8.
3. Kuhne CA, Kaiser GM, Flohe S, Beiderlinden M, et al. Nonoperative management of tracheobronchial injuries in severely injured patients. *Surg Today* 2005;35(7):518-23.
4. Poli-Merol ML, Belouadah M, Parvy F, Chauvet P, et al. Tracheobronchial injury by blunt trauma in children: Is emergency tracheobronchoscopy always necessary? *Eur J Pediatr Surg* 2003;13(6):398-402.
5. Nakamori Y, Hayakata T, Fujimi S, Satou K, et al. Tracheal rupture diagnosed with virtual bronchoscopy and managed nonoperatively: a case report. *J Trauma* 2002;53(2):369-71.
6. Kaloud H, Smolle-Juettner FM, Prause G, List WF. Iatrogenic ruptures of tracheobronchial tree. *Chest* 1997;112(3):774-8.
7. D'Odemont JP, Pringot J, Goncette L, Goenen M, et al. Spontaneous favorable outcome of tracheal laceration. *Chest* 1991;99(5):1290-2.
8. Wood JW, Thornton B, Brown CS, Mclevy JD, et al. Traumatic tracheal injury in children: a case series supporting conservative management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(5):716-20.

Conservative management of tracheal rupture in a child after blunt trauma

Gonul Kucuk, M.D.^a, Ufuk Ates, M.D.^a, Gulnur Gollu, M.D.^a and Aydin Yagmurlu, M.D.^a

ABSTRACT

Tracheal rupture following blunt trauma is rare but is potentially life threatening. Usually surgical treatment is suggested for tracheal rupture however recently conservative management has also been reported for patients with stable vital signs and stable ventilatory state. The aim of this study is to report a case with tracheal rupture following a blunt trauma to the neck after a bicycle accident that was managed conservatively.

Key words: tracheal disease, neck injuries, wounds, nonpenetrating.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e454>

INTRODUCTION

Tracheal rupture is a rare condition but potentially life threatening. The incidence of traumatic airway injury is 0.4% for blunt traumas.¹ They usually occur after blunt trauma but can also occur after severe coughing, vomiting or may also be iatrogenic secondary to stenosis dilatation, rigid bronchoscopy or tracheal intubation.² The diagnosis is usually delayed or missed. However recently reports on tracheal rupture have increased in number because of improved care of trauma patients.³ Stable patients with the diagnosis of tracheal rupture might undergo unnecessary surgical treatment, which also increases mortality and morbidity. The objective is to present a six-year old boy with trachea rupture who was managed conservatively with favorable outcome.

CASE REPORT

A six-year old boy who had bicycle accident with direct trauma from the handlebars was admitted to hospital with pain and swelling in the neck. The physical examination revealed

subcutaneous emphysema spreading from the mandibula down to sternum, ribs and scapula. Hemodynamics and ventilatory parameters including oximetry were normal. Chest x-ray revealed subcutaneous emphysema and pneumomediastinum (*Figure 1*). Thoracic computed tomography (CT) (*Figure 2*) and virtual bronchoscopy (*Figure 3*) revealed subcutaneous emphysema, pneumomediastinum and longitudinal tracheal rupture of 1.5 cm in length, which was 2 cm above the carina at the posterior wall of the trachea. Under close monitorization of clinical and ventilatory parameters a cannula was inserted on the sternum to drain subcutaneous emphysema. He was supported with nasal oxygen during the first day. The patient received 100 mg/kg/day intravenous cephalosporin for antibiotic therapy and intravenous paracetamol for analgesia. The cannula was left for four days to drain subcutaneous emphysema and his control chest X-ray was normal on fourth day. He received intravenous antibiotics for six days. The patient recovered rapidly and he was clinically stable and chest X-ray was normal; he was discharged on sixth day. The patient had no problem in his follow-ups of three years. He was clinically stable, didn't have any respiratory distress or stridor and the chest X-rays were normal during the follow-ups. Informed consent was obtained from the parents of the child for publication.

FIGURE 1: Chest x-ray. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum



a. Ankara University School of Medicine. Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey.

E-mail Address:
Gulnur Gollu, M.D.: drggollu@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-9-2016
Accepted: 6-23-2016

DISCUSSION

Tracheal ruptures are rare injuries with high mortality and morbidity.³ Trachea is usually damaged due to one of three mechanisms: high energy trauma to the chest while the glottis is closed, acceleration- or deceleration-type injury or blow against the neck during flexion or hyperextension.^{3,4} Minor trauma may also lead to tracheal rupture especially in the membranous part of the trachea, the weakest part of laryngotracheal complex. The rupture may be transverse, longitudinal or complex.³

Subcutaneous emphysema is the most specific sign of tracheal disruption.⁴ It should be suspected in the presence of pneumomediastinum with or without pneumothorax, hemoptysis and subcutaneous emphysema.³ Subcutaneous emphysema is the evidence of a lesion of the airway but is not always evident in initial examination. The patients with stable ventilator state should undergo radiological evaluation. Chest X-ray might show subcutaneous emphysema, pneumothorax or pneumomediastinum.⁴ If there is a suspicion of tracheal rupture and the patient is in stable condition, thoracic CT and virtual bronchoscopy, which is a three-dimensional image reconstructed by the scans of multislice helical CT, should be performed. This technique is less invasive than tracheoscopy which has a risk of worsening the condition especially at the time of anesthetics induction during manual ventilation by increasing the airway pressure.⁴ Conservative treatment includes antibiotics and analgesics administration, oxygen and emphysema drainage with a cannula or catheter. Respiratory distress is the main

determining factor in the management. Extensive wounds with important air leakage with unstable condition are managed by surgical repair.

Nakamori et al., also reported a case of tracheal rupture diagnosed using virtual bronchoscopy.⁵ Kaloud et al. recommended surgical repair in ruptures with a length exceeding 1cm.⁶ Kuhne et al., Merol et al. and D'Odement et al. reported successful conservative treatment of tracheal lesions.^{3,4,7} Most of the authors perform bronchoscopy for the diagnosis of rupture and these authors do not perform a CT scan since they consider it as unnecessary procedure. However bronchoscopy, which is a possibly risky examination, might be unnecessary in well-tolerated lesions. Merol et al. also considers that tracheoscopy should not be in the initial management in stable patients with obvious diagnosis depending on clinical examination, X-ray films and CT scan.⁴

Finally, conservative management should be held in mind in cases with minor trauma, stable condition and accurate diagnosis. The most important and most difficult part of tracheal rupture is the accurate diagnosis of injury. Follow-up is very important in patients with tracheal rupture since there is a risk of tracheal stenosis. Wood et al. published the largest case series for the outcomes of conservative treatment of non-penetrating traumatic tracheal injuries in children and they stated that five of eight patients who had tracheal rupture developed stenosis in two-year follow-up and three of these patients required further surgery.⁸ Although most authors recommend surgical treatment in tracheobronchial lesions, conservative

FIGURE 2. Thoracic computed tomography. Tracheal rupture (White arrow)

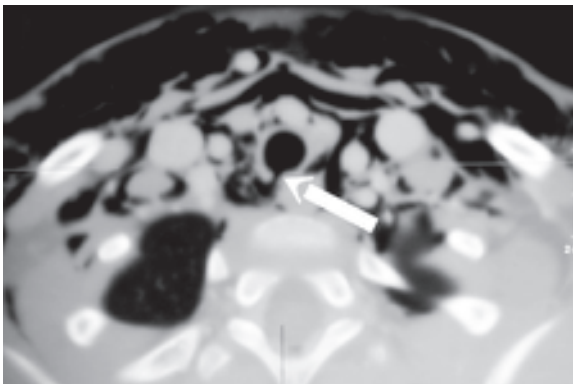
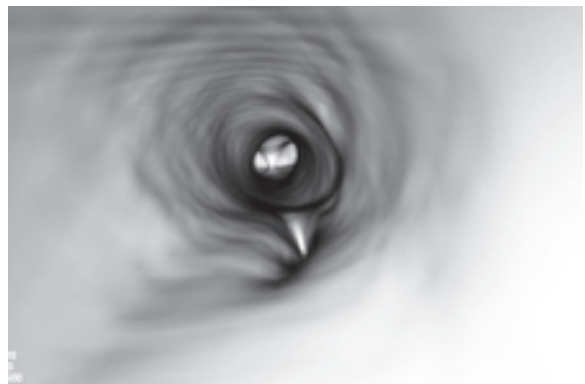


FIGURE 3. Virtual bronchoscopy. Longitudinal tracheal rupture 2 cm above the carina at posterior wall of the trachea



management is also practicable especially in well tolerated lesions by close monitorization of ventilatory and hemodynamic parameters. Virtual bronchoscopy should be performed in good condition patients in order to avoid unnecessary risky examination for those who might be treated without any invasive procedure and avoid open surgical procedures in most of stable patients. ■

REFERENCES

1. Prokakis C, Koletsis EN, Dedeilias P, Fligou F, et al. Airway trauma: a review on epidemiology, mechanisms of injury, diagnosis and treatment. *J Cardiothoracac Surg* 2014;9:117.
2. Stevens MS, Mullis TC, Carron JD. Spontaneous tracheal rupture caused by vomiting. *Am J Otolaryngol* 2010;31(4):276-8.
3. Kuhne CA, Kaiser GM, Flohe S, Beiderlinden M, et al. Nonoperative management of tracheobronchial injuries in severely injured patients. *Surg Today* 2005;35(7):518-23.
4. Poli-Merol ML, Belouadah M, Parvy F, Chauvet P, et al. Tracheobronchial injury by blunt trauma in children: Is emergency tracheobronchoscopy always necessary? *Eur J Pediatr Surg* 2003;13(6):398-402.
5. Nakamori Y, Hayakata T, Fujimi S, Satou K, et al. Tracheal rupture diagnosed with virtual bronchoscopy and managed nonoperatively: a case report. *J Trauma* 2002;53(2):369-71.
6. Kaloud H, Smolle-Juettner FM, Prause G, List WF. Iatrogenic ruptures of tracheobronchial tree. *Chest* 1997;112(3):774-8.
7. D'Odemont JP, Pringot J, Goncette L, Goenen M, et al. Spontaneous favorable outcome of tracheal laceration. *Chest* 1991;99(5):1290-2.
8. Wood JW, Thornton B, Brown CS, Mclevy JD, et al. Traumatic tracheal injury in children: a case series supporting conservative management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(5):716-20.

Pénfigo vulgar de la infancia, a propósito de un caso

Childhood pemphigus vulgaris, a case report

Dra. Ana G. Bellelli^a, Dra. Natalia M. Mantero^a, Dra. María L. Rueda^a, Dr. Daniel Navacchia^b,
Dr. Gabriel Cao^b, Dr. Leonardo De Lillo^c y Dra. Susana A. Grees.^a

RESUMEN

El pénfigo vulgar es una enfermedad crónica que se caracteriza por ampollas flácidas y erosiones, causadas por un fenómeno autoinmune con autoanticuerpos inmunoglobulina G circulantes contra componentes de la epidermis. Su presentación en la infancia es altamente infrecuente; representa el 1,4%-2,9% de todos los casos de pénfigo vulgar.

Presentamos un caso de pénfigo vulgar en una niña de 12 años, que implicó un desafío en su diagnóstico y terapéutica.

Palabras clave: *pénfigo vulgar, niños.*

ABSTRACT

Pemphigus vulgaris is a chronic disease that is characterized by flaccid blisters and erosions, caused by immunoglobulin G autoantibodies against epidermal components. It is highly unusual in the pediatric population; it represents the 1.4 - 2.9% of the total cases.

We present a case of pemphigus vulgaris in a 12 year old girl, which has implied a challenge both in its diagnosis and in its treatment.

Key words: *pemphigus vulgaris, children.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e457>

INTRODUCCIÓN

Pénfigo es un término que se aplica a un grupo de enfermedades ampollares de origen autoinmune, graves y crónicas, que comprometen la piel y las mucosas.

Esta entidad puede clasificarse en pénfigo vulgar, foliáceo, inducido por fármacos, pénfigo inmunoglobulina A (IgA) y paraneoplásico.¹

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollar crónica, potencialmente mortal, muy infrecuente en pediatría.

Se realiza la presentación de este caso clínico, debido al desafío que representa su sospecha y diagnóstico para el dermatólogo pediatra y que obliga a un abordaje multidisciplinario tanto en el manejo clínico como terapéutico.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 12 años previamente sana que consultó en otra institución por erosiones en la mucosa oral, que fueron interpretadas como de causa herpética y recibió aciclovir por 2 meses sin mejoría.

Consultó en nuestro Hospital por la progresión de las lesiones a la piel y refirió un descenso de 5 kg de peso debido a odinofagia. Al momento del examen físico, se observaban erosiones en la mucosa oral y genital intensamente dolorosas; en la piel, ampollas flácidas con contenido seroso, erosiones y costras distribuidas en forma generalizada con predominio en la cara, el tronco, la región periumbilical, los pliegues inguinales y el dorso (*Figuras 1, 2 y 3*). El signo de Nikolsky era positivo. Con los diagnósticos presuntivos de: pénfigo paraneoplásico, vulgar, penfigoide ampollar, dermatitis herpetiforme y enfermedad de Behçet, se realizó una biopsia cutánea, inmunofluorescencia directa (IFD) de piel sana perilesional e inmunofluorescencia indirecta (IFI). También se solicitaron exámenes complementarios de laboratorio e imágenes. Se decidió su internación para el diagnóstico y el tratamiento, y se solicitó la interconsulta con los servicios de Cuidados Paliativos y Nutrición para el manejo del dolor y la recuperación de su estado nutricional.

En la histopatología, se evidenció epidermis con ampolla suprabasal con células acantolíticas y células basales adheridas a la membrana basal separadas entre sí con disposición en "hilera de lápidas". La IFD reveló depósito de inmunoglobulina G (IgG) granular fino intercelular focal epidérmico "en encaje" (*Figura 4*) y la IFI, anticuerpos antipiel IgG positivo patrón intercelular 1/80. El resto de las determinaciones analíticas y de imágenes fueron normales.

a. Unidad Académica y Asistencial de Dermatología Pediátrica. Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

b. Unidad de Anatomía Patológica. Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

c. Unidad de Internación 5. Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Ana G. Bellelli: bellelli.ana@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-5-2016

Aceptado: 27-6-2016

Se arribó al diagnóstico de pénfigo vulgar y se inició un tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona. Luego de una semana, la paciente desarrolló lesiones corneales, por lo que se aumentó la dosis a 2 mg/kg/día. Con buena respuesta terapéutica, fue dada de alta.

A los 20 días, consultó por empeoramiento de las erosiones en la mucosa genital y en la cavidad oral, con nuevas lesiones cutáneas en el tórax, el tronco y el abdomen. Se decidió su reinternación; se indicaron 3 pulsos de 30 mg/kg/día de metilprednisolona y se inició el tratamiento con 3 mg/kg/día de azatioprina. Debido a no presentar la mejoría clínica esperada, se administraron 2 g/kg de IgG endovenosa en 48 h. La paciente presentó mejoría clínica completa de las lesiones cutáneas y parcial de las mucosas. Actualmente, continúa en seguimiento multidisciplinario y tratamiento de forma ambulatoria con prednisona en descenso, azatioprina e IgG endovenosa mensual.

DISCUSIÓN

El pénfigo vulgar es una enfermedad crónica que se caracteriza por ampollas flácidas y erosiones, causadas por un fenómeno autoinmune

con autoanticuerpos circulantes contra componentes de la epidermis.

La media de edad de aparición es de 50-60 años. Su incidencia es variable, estimada en 1 por cada 100 000 habitantes por año.² En la infancia, es infrecuente; representa el 1,4%-2,9% de todos los casos de pénfigo vulgar.³ La edad promedio de presentación son los 12 años y la relación hombre-mujer es 1:0,96. Esta forma de presentación es la más frecuente en la infancia, a excepción del pénfigo endémico en Brasil.⁴ Está descrito el mejor pronóstico en los niños que en los adultos, y es decisivo el diagnóstico y el tratamiento temprano.

Con respecto a la patogenia, lo que la caracteriza es el hallazgo de autoanticuerpos IgG contra antígenos específicos, llamados desmogleinas 1 y 3, presentes en la superficie de los queratinocitos, cuya función es permitir la adherencia entre ellos. Por lo tanto, estos autoanticuerpos producen pérdida de la unión intercelular y causan la formación de ampollas evidenciada histopatológicamente por acantolisis.¹

FIGURA 1. Erosiones en la mucosa oral antes y después del inicio del tratamiento con corticoides



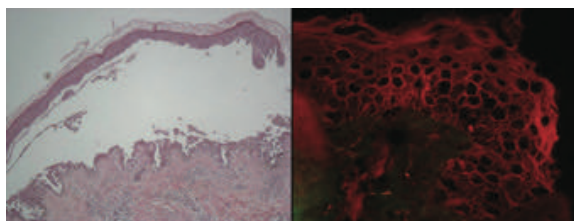
FIGURA 2. Erosiones en la mucosa genital antes y después del inicio del tratamiento con corticoides



FIGURA 3. Ampollas con contenido seroso, erosiones y costras hemáticas en el dorso antes y después del inicio del tratamiento con corticoides



FIGURA 4. Histopatología: epidermis con ampolla suprabasal con células acantolíticas y células basales adheridas a la membrana basal separadas entre sí con disposición en "hilera de lápidas"; inmunofluorescencia directa: depósito de inmunoglobulina G granular fino intercelular focal epidérmico (en encaje)



Las lesiones cutáneas se suelen localizar en zonas seboreicas, como la cara, el cuero cabelludo, el cuello, el esternón, las axilas, la ingle, zona periumbilical y zonas de presión, como la espalda. Se presentan como vesículas o ampollas sobre placas eritematosas o piel de aspecto normal. El paciente puede experimentar prurito, dolor o malestar local. Presentan signo de Nikolsky y de Asboe-Hansen positivos. El contenido de la ampolla, al principio, es claro, pero puede volverse turbio, hemorrágico e, incluso, seropurulento. Cuando se rompe, puede dejar una erosión o una costra y darle un aspecto polimorfo a las lesiones.¹

En esencia, todos los pacientes con pénfigo vulgar tienen compromiso mucoso, y es frecuente que esta sea la forma de presentación inicial.¹ El hallazgo clínico más común son las erosiones, y es raro encontrar una ampolla intacta, ya que se rompen con facilidad. Estas son dolorosas y se curan muy lentamente, lo que puede llevar a la disminución de la ingesta de alimentos y el descenso de peso. Otras superficies mucosas también pueden estar afectadas, como la anogenital, oftálmica, nasal, faríngea, laríngea y esofágica.

En niños con erosiones crónicas en la mucosa, aun sin lesiones en la piel, se debería considerar el pénfigo como un diagnóstico diferencial.⁵

El diagnóstico se confirma con el examen histológico y los estudios de IFD e IFI.

En la anatomía patológica, el hallazgo característico son las ampollas intraepidérmicas de localización suprabasal. Las células basales separadas entre sí permanecen unidas a la membrana basal con el consiguiente aspecto de "fila de piedras o lápidas".⁵

En las pruebas de IFD, se observa IgG y complemento unidos a las zonas intercelulares de la epidermis, lo que le da un aspecto en "panal de abeja".⁵

La IFI del suero del paciente muestra anticuerpos IgG antidesmogleína 1 y 3 que se unen a los espacios intercelulares. Los niveles de anticuerpos circulantes se correlacionan con la actividad de la enfermedad.⁶

Los diagnósticos diferenciales para tener en cuenta son el pénfigo paraneoplásico, penfigoide ampollar, dermatitis herpetiforme y enfermedad de Behçet.

El pénfigo paraneoplásico suele presentar un compromiso mucoso importante con erosiones dolorosas y costras, con mayor frecuencia, la oral. En la piel, ampollas, lesiones similares al

eritema multiforme y erupciones liquenoides. La anatomía patológica se caracteriza por ampollas intraepidérmicas suprabasales; la IFD, depósito lineal de IgG o C3 en la unión dermoepidérmica; y la IFI es positiva para autoanticuerpos antiplaquina. Se asocia a neoplasias, como linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, timoma y enfermedad de Castelman.⁵

El penfigoide ampollar suele comenzar como placas urticariales o eritematosas pruriginosas que evolucionan a ampollas tensas. El compromiso mucoso oral se observa en el 25% de los pacientes. La anatomía patológica se caracteriza por ampollas subepidérmicas y la IFD, depósito de C3 e IgG en la lámina lúcida de la zona de la membrana basal.⁵

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad papulovesicular que se asocia en el 75%-90% de los pacientes a enfermedad celíaca. Las lesiones se caracterizan por pápulas y vesículas, en ocasiones, ampollas, muy pruriginosas, que suelen agruparse y tienen una distribución simétrica. Presenta anticuerpos IgA antitransglutaminasa y antiendomiso positivo. El hallazgo histopatológico son microabscesos papilares y, en la IFD, IgA granular en la membrana basal.⁵

La enfermedad de Behçet es un trastorno multisistémico crónico caracterizado por ulceraciones orales y genitales recurrentes y panuveitis bilateral. En la piel, las manifestaciones son variadas: foliculitis, vesículas, lesiones acneiformes, forúnculos, abscesos y púrpura. El signo de patergia (hipersensibilidad cutánea) es típico. Suelen tener compromiso sistémico articular, gastrointestinal, neurológico y renal. El diagnóstico se basa en criterios clínicos.⁵

El tratamiento de elección en el pénfigo vulgar son los corticoides sistémicos, de forma oral, generalmente, con prednisona en dosis altas (0,5-1,5 mg/kg/día).⁶ Estos se pueden usar solos o combinados con inmunosupresores. Los más utilizados en pediatría son la azatioprina (2-4 mg/kg/día, hasta 100-300 mg al día)⁷ y el mofetilmicofenolato (2-3 g/día).^{5,8} Otras drogas descritas son la ciclofosfamida por vía oral (1-3 mg/kg/día), la ciclosporina (5 mg/kg/día), la dapsona (1,5 mg/kg/día) y el metotrexate (10-20 mg/semana).^{4,5,7}

Para los casos de pénfigo grave que no responden a la combinación de corticoides e inmunosupresores, está descrito el uso de plasmaféresis o IgG endovenosa.^{4,5}

Actualmente, el rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de

los linfocitos B, ha sido propuesto para aquellos casos refractarios a los corticoides.^{3,9,10}

Es importante también tener en cuenta el control nutricional, la analgesia, la higiene y la curación de heridas.⁶

Agradecimiento

Queremos agradecer a los médicos de la Unidad de Internación 5 del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde por el aporte sustancial en el manejo clínico de la paciente. ■

REFERENCIAS

1. Amagai M. Enfermedades vesiculoampollosas: Pénfigo. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatología*. Madrid: Elsevier; 2004. Págs.449-62.
2. Castellanos Íñiguez AA, Guevara Gutiérrez E. Pénfigo vulgar. *Dermatol Rev Mex* 2011;55(2):73-83.
3. Fuertes I, Guilbert A, Mascaró JM Jr, Iranzo P. Rituximab in childhood pemphigus vulgaris: a long-term follow-up case and review of the literature. *Dermatology* 2010;221(1):13-6.
4. Chanussot-Deprez C, Vega-Memije ME, Mosqueda-Taylor A, Vallejo-Vega B, et al. Pénfigo vulgar en una niña de 14 años. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35(6):285-9.
5. Paller AS, Mancini AJ. Enfermedades ampollosas de la infancia. En Paller AS, Mancini AJ, eds. *Hurwitz: dermatología pediátrica, texto de enfermedades de la piel en niños y adolescentes*. Madrid: Marbán; 2014. Págs.551-82.
6. European Dermatology Forum. Guideline on the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Bullous Diseases-Pemphigus. Berlin: EDF; 2013.
7. Arranz Sánchez DM, Corral de la Calle M, Quesada Cortés A, Campos Muñoz L, et al Pénfigo vulgar en la infancia. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35(1):22-4.
8. Baratta A, Camarillo D, Papa C, Treat JR, et al. Pediatric pemphigus vulgaris: durable treatment responses achieved with prednisone and mycophenolate mofetil (MMF). *Pediatr Dermatol* 2013;30(2):240-4.
9. Kong YL, Lim YL, Chandran NS. Retrospective study on autoimmune blistering disease in paediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2015;32(6):845-52.
10. Mamelak AJ, Eid MP, Cohen BA, Anhalt GJ. Rituximab therapy in severe juvenile pemphigus vulgaris. *Cutis* 2007;80(4):335-40.

Consenso de escoliosis idiopática del adolescente *Adolescent idiopathic scoliosis*

Comité Nacional de Adolescencia SAP, Comité de Diagnóstico por Imágenes SAP, Sociedad Argentina de Ortopedia y Traumatología Infantil (SAOTI) y Sociedad Argentina de Patología de la Columna Vertebral (SAPCV)

Comité Nacional de Adolescencia: Dra. M. Victoria Gacitúa^a, Dra. María C. González^b, Dr. Carlos Sanz^b, Dra. Valeria Mulli^c, Dra. Patricia Goddard^d, Dr. Eduardo D. Rolón^e, Dra. Paulina Castello^f, Dra. María del C. Hiebra^g y Dra. Rosa Pappolla^h

Comité de Diagnóstico por Imágenes: Dr. Luis F. Gentile⁷

Sociedad Argentina de Ortopedia y Traumatología Infantil (SAOTI) y Sociedad Argentina de Patología de la Columna Vertebral (SAPCV):
Dr. Rubén Maenza³

Colaboradores: Dr. Sergio Ruggiero, Dr. Alejandro Severini, Dra. Diana Pasqualini, *Comité de Cuidados Críticos* (secretario: Dr. Tomás Iolster; prosecretario: Dr. Guillermo Moreno; consultora: Dra. Silvia Santos; vocales titulares: Dra. Mariam I. Sarli, Dr. Guillermo Kohn Loncarica, Dr. Facundo Jorro Barón; vocales suplentes: Dr. Daniel G. Buamscha, Dr. Guillermo L. Fagalde, Dr. Pablo Petracca), *Comité de Medicina del Deporte Infante Juvenil* (secretaria: Dra. Daniela Pacheco Agrelo; prosecretaria: Dra. Laura V. Gaete; consultora: Dra. Elsa Galindo; vocales titulares: Dra. Maricel Sigle, Dra. Juliana M. R. Pochetti, Dr. Raúl Ferrari; vocales suplentes: Dr. Mario D. Ponczossznick, Dr. Leonardo M. Spada, Dra. Sandra Zagari; Dra. Nelly Testa, Dr. Marcelo Blanco, Dr. Juan Reviriego), *Comité de Medicina Interna* (secretario: Dr. Anibal A. Villa de Villafañe; prosecretario: Dr. Leonardo F. De Lillo; consultor: Dr. Néstor Abramovich; vocales titulares: Dra. Rosa M. Villasboas, Dr. Agustín Shaieb, Dra. María G. Gandolfi; vocales suplentes: Dra. Claudia E. Sosa, Dra. Vanesa Zaslavsky, Dra. Gabriela Varone), *Grupo de Trabajo de Kinesiología* (secretaria: Lic. Martha Altina; integrantes: Lic. M. Alejandra Timoni, Lic. Dardo Frachia, Lic. Gustavo Olguín, Lic. Judith Frydman, Lic. Judith Iglesias, Lic. Liliana Laspina, Lic. Pilar González, Lic. M. Laura Giménez, Lic. Mariana Pérez, Lic. Néstor Rosendo, Lic. Mariana Silva, Lic. Yamila Nocityc).

- a. Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Servicio de Adolescencia.
- b. Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- c. Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- d. Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- e. CeSAC N.º 35, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- f. Hospital Castro Rendón, Neuquén.
- g. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- h. Hospital José M. Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. M. Victoria Gacitúa,
vickygacitua@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-7-2016
Aceptado: 12-7-2016

RESUMEN

La escoliosis es una condición patológica de la columna vertebral caracterizada por una deformidad espinal en las tres dimensiones del raquis (planos coronal, sagital y axial). Constituye una entidad de alta incidencia en la población pediátrica, especialmente en los adolescentes y en el sexo femenino.

Se caracteriza por la presencia radiográfica de una curva en el plano frontal, cuya magnitud es mayor de 10° (técnica de Cobb). Puede ser idiopática o estar asociada a otras patologías. La escoliosis idiopática del adolescente (EIA) es aquella que se manifiesta entre los 10 años de edad y la madurez esquelética. Es más frecuente en mujeres (70%). Su diagnóstico de "idiopática" es de exclusión, ya que su presencia también puede ser originada por anomalías neuroanatómicas de la fosa cerebral posterior o del conducto raquídeo.

En el examen físico, la presencia de giba/s visible/s con la maniobra de Adams (inclinación del tronco hacia adelante) expresa clínicamente la rotación vertebral.

Toda curva mayor de 20° debe ser evaluada por el especialista. Las opciones de seguimiento y tratamiento son la observación, el tratamiento ortésico y la cirugía, dependiendo de la magnitud, de la progresión de la deformidad y, fundamentalmente, de la clínica del paciente.

Palabras clave: escoliosis, adolescente, maniobra de Adams, ángulo de Cobb, tratamiento.

ABSTRACT

Adolescent idiopathic scoliosis is a 3D spinal deformity in frontal, sagittal and axial planes, with high relevance in the pediatric population especially in adolescents and females between 10 years of age and the end of growth spurt and skeletal maturity.

The radiographic manifestation is a curve greater than 10° measured by Cobb method associated with vertebral rotation. "Idiopathic" diagnosis has to be done after neuroanatomical anomalies of the posterior cerebral fossa and spinal canal have been ruled out. The physical finding of a thoracic or lumbar hump is the clinical manifestation of vertebral rotation seen in a forward bending test (Adam's Test).

It is recommended that all curves with a magnitude greater than 20° have to be controlled and treated by a spinal surgeon being observation, bracing and surgery the different treatment options based on the extent, progression of deformity and basically the clinical condition of the patient.

Key words: scoliosis, adolescent, Adam's test, Cobb's angle, treatment.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.585>

INTRODUCCIÓN

La deformidad espinal constituye una condición de importancia diagnóstica en la población pediátrica, especialmente en la adolescencia, y puede ser un motivo de consulta o bien ser un hallazgo casual en el examen físico de rutina.

La escoliosis idiopática del adolescente (EIA) es la deformidad espinal más común.¹ Está presente en el 2%-4% de los jóvenes entre 10 y 16 años. La gravedad de progresión es variable, desde aquellas que se autolimitan y no progresan a las que desarrollan formas progresivas (10%)² y/o graves, que pueden estar asociadas con otras anomalías orgánicas, sobre todo neurológicas.

El diagnóstico y el tratamiento precoz son de fundamental importancia. Es por ello por lo que su reconocimiento adecuado durante el control de salud es crucial para un tratamiento oportuno.³

OBJETIVOS

Resaltar la importancia de la pesquisa de la escoliosis en el examen físico y brindar las herramientas necesarias para su diagnóstico y tratamiento oportuno.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica, tanto a nivel nacional como internacional, de los últimos 15 años, mediante la consulta de las bases de Pubmed, Intramed, Cochrane y se consideraron opiniones de expertos nacionales.

Definición

La escoliosis es la desviación frontal del raquis asociada a rotación de los cuerpos vertebrales. La magnitud de la curva debe ser mayor de 10° (técnica de Cobb) y asociada a rotación vertebral.

Ambas alteraciones deben ser visibles en la radiografía posteroanterior realizada con el paciente parado, descalzo y con el tronco bien relajado.⁴

La desviación de la columna con un valor angular < 10° se conoce como asimetría espinal y no constituye una verdadera escoliosis.

Se denomina actitud escoliótica a aquellas desviaciones del raquis en el plano frontal que no presentan giba/s en el examen físico mediante la maniobra de Adams ni rotación radiográfica vertebral. Suelen ser posturales u originadas por discrepancia de los miembros inferiores (MM. II).⁵

Tip: La escoliosis presenta giba/s en la maniobra de Adams y se observa en la radiografía con un ángulo de Cobb mayor de 10°. Si estos elementos faltan, no se considera una escoliosis verdadera.

Clasificación

Primaria o idiopática: Es la más frecuente (80%), de causa desconocida, de origen multifactorial con componente genético. Existen tres categorías según la edad de aparición:

1. *Infantil:* Se manifiesta entre el nacimiento y los 3 años de edad. Afecta más a los varones y se relaciona con la posición supina de los bebés. El 70%-90% se resuelve espontáneamente.
2. *Juvenil:* Se manifiesta entre los 3 y los 10 años de edad. La incidencia es igual en niños y niñas, y sigue las reglas de progresión de la EIA.
3. *Adolescente:* Se manifiesta entre los 10 años de edad y la madurez esquelética. Es más frecuente en mujeres (70%).⁶

Según su localización, puede ser cervical, torácica, torácica y lumbar (doble curva) o lumbar.

Los patrones más habituales, de acuerdo con la convexidad de la curva, son torácica derecha, doble curva torácica derecha y lumbar izquierda.⁷ Solo el 2% de las curvas torácicas son convexas a la izquierda y consideradas como patrón atípico de deformidad.⁸

Secundaria o sindrómica: Las escoliosis secundarias (20%) están asociadas con distintas entidades (congénitas o adquiridas) (Tabla 1).²

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ESCOLIOSIS

La EIA es un diagnóstico de exclusión. La historia clínica y el examen físico intentarán descartar otras causas secundarias de deformidad espinal.

Historia clínica

1. *Antecedentes familiares* de deformidades de la columna o patología espinal.
2. *Edad*.
3. *Estadio de madurez sexual de Tanner y edad de la menarca*.
4. *Dolor*: La mayoría de las escoliosis en el adolescente son asintomáticas. Sin embargo, el 25% de los pacientes tiene dolor de espalda en la presentación inicial y otro 9% lo desarrolla durante el seguimiento. Ante la presencia de dolor constante, nocturno o radicular, es necesario excluir una patología subyacente.^{9,10}
5. *Síntomas neurológicos*: Disfunción vesical o anal, retraso madurativo motor o intelectual.
6. *Antecedentes de enfermedades o traumatismos previos*.

Examen físico

1. *Talla*: La determinación seriada de la talla ayuda a determinar el pico de empuje puberal (PEP), que constituye un buen factor de predicción relacionado con el grado de progresión de la curva. Para calcular el PEP, es necesario disponer de tallas en intervalos regulares de 6 meses, al menos, en tres oportunidades. En las niñas, este valor es de 9 cm/año y ocurre, en promedio, a los 12 años de edad cronológica y, en los varones, es de 10 cm/año y ocurre, en promedio, a los 14 años.
2. *Etapas de madurez sexual* (estadios de Tanner), disponibles en http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.
3. *Piel y sistema músculo-esquelético*: Manchas café con leche, nódulos subcutáneos y pecas axilares (neurofibromatosis de Von

Recklinghausen), parches pilosos lumbares u hoyuelos en la piel lumbosacra (disrafismos) e hiperelasticidad (Marfan, Ehlers-Danlos).

4. *Asimetría pelviana*: Discrepancia de MM. II. (pseudoescoliosis).
5. *Examen neurológico*: La existencia de pies cavos, la debilidad en miembros superiores y/o inferiores, la asimetría o ausencia de los reflejos cutáneo-abdominales o la presencia de hiperreflexia rotuliana y/o aquileana deberían originar la sospecha del origen “no idiopático” de la escoliosis.

Examen de la columna

El paciente debe estar de pie, descalzo, con las piernas extendidas y la espalda descubierta y accesible al examinador con su postura habitual y sin correcciones.

Con el paciente de espalda, se debe observar lo siguiente (*Figura 1*):

- Nivel de los hombros.
- Nivel de las escápulas.
- Nivel de la pelvis.
- Centrado del tronco o *signo de la plomada* (debe coincidir entre la apófisis espinosa de la séptima vértebra cervical y la línea interglútea).
- Simetría del *triángulo de la talla* (relación entre el borde interno de los miembros superiores y del contorno del tronco).
- *Maniobra de Adams*: Se le solicita al paciente que se incline hacia adelante, con la cabeza lo más descendida posible sin flexionar las rodillas hasta que los hombros queden a la altura de las caderas mientras mantiene los brazos extendidos y péndulos y las palmas juntas (a modo de rezo).⁹⁻¹¹

TABLA 1. Escoliosis secundaria

Escoliosis congénita	<ul style="list-style-type: none"> • Vertebral: mielomeningocele, hemivértebras, vértebras en cuña, barras vertebrales • Extravertebral: fusiones congénitas de las costillas
Escoliosis neuromuscular	<ul style="list-style-type: none"> • Formas neuropáticas: enfermedad de la motoneurona inferior (poliomielitis, mielomeningocele, trauma), enfermedad de la neurona motora superior (parálisis cerebral, traumatismos, tumores espinales, siringomielia) • Formas miopáticas: progresiva (distrofia muscular), estática (artrogriposis)
Escoliosis sindrómica	<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes mesenquimales: síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos • Desórdenes metabólicos: osteogénesis imperfecta, raquitismo • Neurofibromatosis • Osteocondrodistrofias: enanismo acondroplásico, enanismo diastrófico, mucopolisacaridosis, displasia espondiloepifisaria
Otras causas	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad reumatoidea • Traumática (fractura, posirradiación, cirugía) • Tumores óseos (osteoma osteoide, histiocitosis X)

Tabla 1. Causas de escoliosis secundaria.²

De esta manera, se evaluará la presencia de giba/s, expresión clínica de la rotación vertebral. La maniobra es positiva cuando la giba está presente (Adams positivo) y negativa cuando está ausente (Adams negativo). La maniobra detecta la rotación vertebral, pero no la cuantifica (Figura 2).

En una curva no estructurada (actitud escoliótica), no se evidencia giba (Adams negativo).

Medición del ángulo de rotación del tronco/ángulo de inclinación del tronco con escoliómetro:

El escoliómetro es un instrumento que se coloca en la espalda durante la maniobra de Adams y puede ser usado para brindar una medida objetiva de la rotación de la curvatura, pero su uso no es necesario para hacer el diagnóstico de escoliosis en atención primaria.⁸

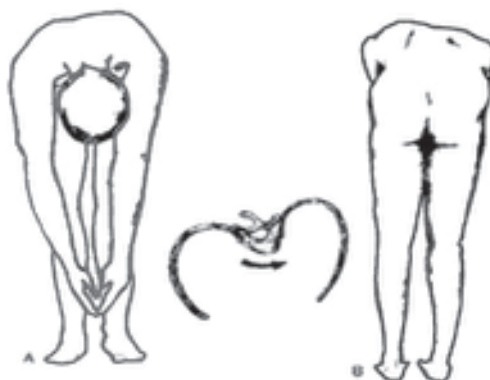
La rotación de 5° se extrapola (a 20°) (Cobb)^{2,10} (Figura 3).

- **Maniobra de Adams sentado:** Se utiliza para eliminar la oblicuidad de la pelvis en caso de asimetría de MM. II. Su especificidad aumenta porque elimina las asimetrías discretas debidas a discrepancia de longitud de MM. II., alteraciones de la cadera o distorsión pélvica.¹²

Con el paciente de perfil, se debe observar lo siguiente:

- Antepulsión de hombros.
- Abdomen prominente por falta de tono muscular abdominal.

FIGURA 2. Maniobra de Adams



Maniobra de Adams: paciente inclinado hacia adelante, con la cabeza lo más descendida posible (mirando al piso) sin flexionar las rodillas hasta que los hombros queden a la altura de las caderas mientras mantiene los brazos péndulos y las palmas juntas (a modo de rezo). Se debe observar la asimetría de los hemidorsos, con la presencia de giba/s. La maniobra es positiva cuando la giba está presente (Adams positivo) y negativa cuando está ausente (Adams negativo).

FIGURA 1. Evaluación del paciente



Examen físico del paciente portador de escoliosis. Aspectos clínicos en los planos frontal (la línea de la plomada –virtual desde C7– señala el tronco descentrado a la derecha), sagital y axial con la presencia de dos gibas importantes (torácica derecha y lumbar izquierda) con la paciente en inclinación hacia adelante (maniobra de Adams). (Cedida por el Dr. Maenza)

Con el paciente de frente, se debe observar lo siguiente:

- *Pectus excavatum* o *carinatum* (Marfan)
- Simetría del desarrollo mamario

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

El estudio radiológico debe ser solicitado ante la sospecha de escoliosis.

Radiología simple

Sigue siendo el método de elección para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con escoliosis.

El estudio radiológico inicial debe incluir totalmente la columna vertebral con cráneo y pelvis, espinograma de frente y perfil, con el paciente parado y descalzo, con el tronco bien relajado para evitar posiciones compensadoras. Los pacientes con dificultades para mantenerse en pie se explorarán en posición semisentada para mantener el efecto de la gravedad sobre las curvas.

Evaluación de las radiografías:

- Detectar defectos vertebrales congénitos: hemivértabras, barras óseas, escoliosis con patrón cervical, curvas cortas, hipercifosis.
- Identificar patrones de curvas de EIA: torácica, toracolumbar y/o lumbar. La curva se identifica según su convexidad en izquierda o derecha.
- Evaluar magnitud y extensión (*Figura 4*):

1. Identificación de las vértebras límites superior e inferior de la/s curva/s. El ápex

se define como la región de la curva cuyas vértebras presentan mayor rotación y traslación en relación con la línea media. Es la zona más estructurada o menos flexible de la deformidad espinal. La extensión de la curva está limitada entre la vértebra límite superior (VLS) y la vértebra límite inferior (VLI). La VLS se define como la vértebra más proximal cuya carilla superior es la más inclinada al centro de la curva y la VLI es aquella cuya carilla inferior es la más inclinada al centro de la curva escoliótica.

2. Medición de la magnitud o valor angular.¹³

El ángulo de Cobb es el ángulo correspondiente y resultante del entrecruzamiento de las líneas perpendiculares a la carilla superior de la VLS y de la inferior de la VLI. Si las líneas no se cruzan, se trazan perpendiculares que se cruzarán y determinan el ángulo de la curva. Es anormal cuando es mayor de 10°. Toda curva mayor de 20° debe ser evaluada por el especialista.

- Determinar la madurez esquelética: La inclusión de las crestas ilíacas permitirá medir la altura de la basculación de la pelvis y estimar el grado de madurez ósea mediante el signo de Risser (*Figura 5*). Este representa el estado de osificación de la cresta ilíaca, que comienza en la espina ilíaca anterosuperior (EIAS) y progresa hacia atrás en dirección a la espina ilíaca posterosuperior (EIPS): grado 0, sin osificación; 1: 25%; 2: 50%; 3: 75%; 4: 100%; y 5: fusión con el ilíaco (osificación

FIGURA 3. Escoliómetro

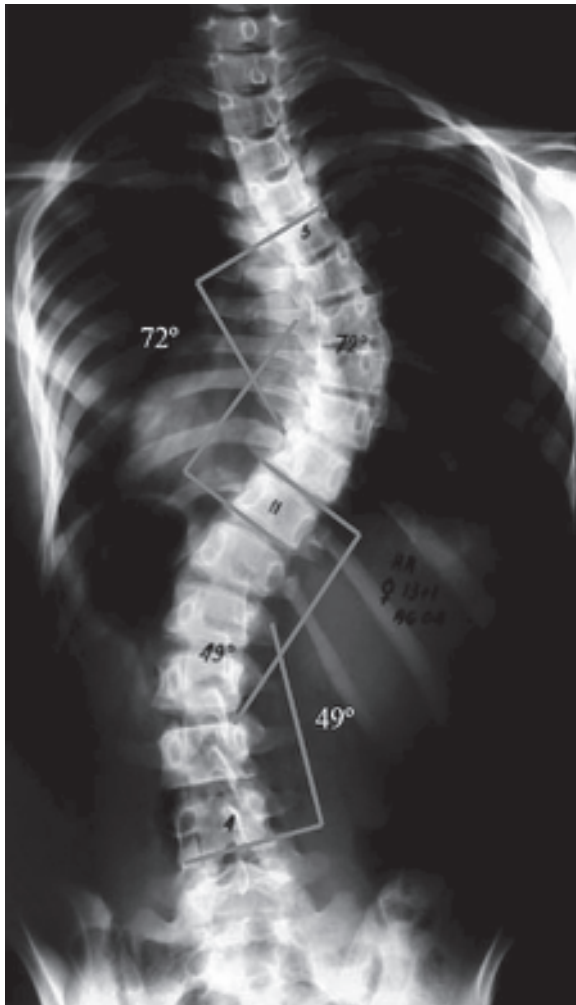


El escoliómetro es una forma efectiva y rápida de realizar la pesquisa escolar y mide la torsión del tronco en grados hacia ambos lados –bolilla–. Si señala 5° de rotación –derecha o izquierda–, se extrapola a una desviación espinal radiográfica de 20° de magnitud (Cobb) –derecha o izquierda– o más, por lo que se aconseja la derivación del paciente al especialista. Es la forma más rápida, menos costosa y más efectiva de realizar dichos controles, ya que no se necesita personal especializado para realizarlos. (Cedida por el Dr. Maenza)

completa). Este último puede no coincidir con la detención del crecimiento vertebral. En caso de dudas sobre la madurez esquelética, puede solicitarse una radiografía de edad ósea.

El estándar para la evaluación de escoliosis es el espinograma (radiografía anteroposterior y lateral de pie en chasis largo de 30 x 90 cm tomada a una distancia de 1,8 m). No todos los centros cuentan con la posibilidad de realizar espinogramas y suele ser un estudio de alto costo. En pacientes con estatura menor de 1,60 m, podría reemplazarse por radiografía convencional de columna en chasis de 35 x 43 cm.¹⁰

FIGURA 4. Espinograma y medición de ángulo de Cobb



Espinograma que demuestra la magnitud angular (medición de Cobb) de una curva a doble patrón de deformidad torácica derecha -T5 (VLS), T11 (VLI)- y lumbar izquierda -T11 (VLS), L4 (VLI)-. (Cedida por el Dr. Maenza)

Dosis de radiación

Existe evidencia de que la exposición a la radiación ionizante aumenta el riesgo de mortalidad por cáncer de mama de las pacientes con escoliosis respecto a la población general. Teniendo en cuenta que un espinograma equivale a 100 radiografías de tórax, es necesario tomar medidas para reducir la dosis de radiación:

- Siempre que sea posible, se debe utilizar la proyección posteroanterior, que reduce la radiación mamaria y tiroidea hasta en un 70%-80%.¹⁴
- Protección gonadal en ambos sexos.
- En los equipos analógicos, se sugiere utilizar protectores mamarios, innecesarios en los equipos digitales automáticos.

Tomografía computarizada

Es útil para definir mejor la anatomía en la evaluación de las anomalías vertebrales congénitas o ante la sospecha de causa tumoral. La tomografía computarizada (TC) sin contraste con reconstrucción en 3D es útil para planificar la cirugía.¹⁵ También debe tenerse en cuenta la radiación a la que se expone al paciente en cada tomografía (equivalente a 400 radiografías de tórax).

FIGURA 5. Evaluación de madurez esquelética: signo de Risser



Estado de osificación de la cresta ilíaca, que comienza en la espina ilíaca anterosuperior y progresa hacia atrás en dirección a la espina ilíaca posterosuperior: grado 0, sin osificación; 1: 25%; 2: 50%; 3: 75%; 4: 100%; y 5: fusión con el ilíaco.

Resonancia magnética

Está indicada en los siguientes casos:

- Pacientes con escoliosis de inicio temprano (antes de los 11 años) con curvas mayores de 10°.16,17
- Presencia de dolor y/o rigidez.
- Pacientes con deformidad progresiva durante el tratamiento ortésico adecuado.
- Pacientes con patrón de curva atípica (torácica izquierda con o sin componente cervical). Pueden estar asociadas a causas secundarias.
- Curva de progresión rápida, sobre todo fuera del período activo de crecimiento puberal.16,17
- Pacientes con examen neurológico anormal y/o con antecedentes de cefaleas, cervicalgia y tortícolis.
- Pacientes con estigmas sindromáticos.3
- Antes del tratamiento quirúrgico de escoliosis para descartar cualquier anomalía del eje neural.17-20

EVOLUCIÓN DE LA ESCOLIOSIS

Una vez realizado el diagnóstico de escoliosis, es importante descartar la causa orgánica subyacente y determinar si la curva progresará.3

Esta información permite al médico diferenciar las curvas que requieren un cuidadoso monitoreo

sistemático de las que requieren un tratamiento activo.8

Los determinantes de progresión son la edad y el sexo del paciente, la etapa de desarrollo puberal, el crecimiento potencial, el patrón y el grado de curvatura al momento del diagnóstico.3 La combinación de estos factores puede ser útil para predecir casi el 89% de las curvas progresivas10 (Tabla 2).

El crecimiento esquelético restante puede determinarse con la velocidad de crecimiento, con la edad de la telarca y la menarca, los estadios de maduración sexual de Tanner, el signo de Risser y/o la edad ósea.22 Se debe tener en cuenta que el PEP ocurre 6-12 meses antes de la menarca, en Tanner 3, promedio de 12 años en las niñas y, en los varones, en Tanner 4, promedio de 14 años21 (Tabla 3).

Se debe revisar sistemáticamente la espalda de niños/as como parte del estudio rutinario y solicitar los estudios radiológicos correspondientes ante el hallazgo de giba en la maniobra de Adams.

SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO

Las opciones incluyen observación, corsé o cirugía.

TABLA 2. Factores de riesgo de progresión de la curva escoliótica10

Factor de riesgo de progresión	Comentario
Edad	A menor edad al momento del diagnóstico, mayor posibilidad de progresión durante el crecimiento puberal.
Sexo	Masculino.
Menarca	La progresión posmenarca es menor.
Crecimiento esquelético restante	A mayor inmadurez esquelética, mayor riesgo de progresión.
Patrón de la curva	Las curvas dobles tienen mayor progresión.
Magnitud de la curva	Las curvas más graves progresan más rápido.

TABLA 3. Porcentaje de riesgo de progresión de la curva según valor angular de Cobb, sexo y edad8

Curva inicial en °	Edad al momento de la presentación			
	Niñas de 10-12 años	Niñas de 13-15 años	Niñas > 15 años	Varones
< 19	25%	1%	< 1%	3%
20-29	60%	40%	10%	6%
30-56	90%	70%	30%	
> 60	100%	90%		

1. Según la madurez esquelética.

Inmadurez esquelética

- < 25°: examen físico y radiografía cada 4-6 meses.
- 25°-40°: ortesis.
- > 40° o progresión a pesar de la ortesis: se debe considerar la cirugía.

Madurez esquelética intermedia

- < 20°: observación clínica.
- 20°-30°: radiografía cada 6-9 meses.
- > 30°: radiografía cada 6 meses estrictamente.
- > 45°: se debe considerar la cirugía.

Madurez esquelética

- < 40°: sin especificar.
- > 40°: evaluación anual.
- ≥ 50° o curva en progresión: cirugía.

2. Según la gravedad de la curva (*Tabla 4*).**TRATAMIENTO ORTÉSICO**

La *Scoliosis Research Society (SRS)* sugiere el tratamiento ortésico en las deformidades cuyas magnitudes superen los 25° (medición de Cobb) en pacientes esqueléticamente inmaduros. El objetivo es evitar la progresión de la curva y no la corrección.

El corsé TLSO (toracolumbosacro-ortesis) representa esta forma de tratamiento. Existen otros tipos, como el corsé de Milwaukee.

La utilización del corsé –según la SRS– requiere un régimen de uso que depende de la situación clínica/radiográfica. Puede utilizarse el régimen de tiempo completo (20/22 horas/día) o de tiempo parcial (16/18 horas/día) durante la etapa de crecimiento activo puberal. Una vez finalizado este, se indicará el desuso paulatino del corsé con uso nocturno antes de la suspensión definitiva.

Un 20% de los casos aproximadamente pueden no responder a este tratamiento. Varios son los factores que dificultan el buen resultado: la carga genética, la presencia de anomalías neuroanatómicas, la falta de adherencia del paciente por los problemas de imagen psicosocial y corporal.¹⁰

ENFOQUE KINÉSICO

Según la SRS, no existe evidencia científica que demuestre que los métodos de tratamiento kinésicos o manuales, tales como la manipulación, la estimulación eléctrica y el ejercicio corrector, detengan o mejoren la evolución de la escoliosis.²³

Los ejercicios específicos para escoliosis (EEE) forman parte del enfoque kinésico.²⁴ Tienen como objetivo trabajar sobre el tejido blando que se ve afectado por la disfunción de la columna vertebral para mantenerla flexible y mejorar la potencia muscular abdominal y paravertebral. No se reportaron efectos secundarios ni riesgos de su práctica.

La reeducación postural global (RPG) es un método novedoso fisioterapéutico que incluye ejercicios de flexibilización, deslurdosantes y de armonización propioceptiva. La presentación de casos individuales de escoliosis en las publicaciones periódicas de las diferentes asociaciones en la disciplina está demostrando resultados favorables, si bien no existen ensayos clínicos que evalúen su efectividad.²⁵

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Para los adolescentes con una curva con un ángulo de Cobb > 45°-50°, se recomienda la cirugía. Casi el 10% de los adolescentes con escoliosis idiopática sufrirá la progresión de la escoliosis hasta requerirla.

La decisión de proceder a la corrección quirúrgica requiere considerar fundamentalmente la evaluación clínica, la presencia de comorbilidades asociadas y los deseos del paciente en cuanto al impacto que produce su condición clínica en relación con su calidad de vida desde el punto de vista psicosocial.

El objetivo de la cirugía es corregir la deformidad ya instalada y mejorar las condiciones estéticas para evitar así las potenciales alteraciones funcionales cardiorrespiratorias que suelen ocurrir cuando las curvas alcanzan magnitudes mayores de 110°-120°.

TABLA 4. Opciones de tratamiento según la gravedad de la curva expresada en grados de Cobb⁸

Curva en °	Terapia
0-25°	Observación seriada ante inmadurez esquelética
25-30° con progresión de 5-10°	Corsé
30-40°	Corsé
Mayor de 40°	Cirugía en pacientes esqueléticamente inmaduros
Mayor de 50°	Cirugía en pacientes esqueléticamente maduros

El abordaje quirúrgico más común de la EIA es el posterior, a través de una incisión longitudinal en la línea media posterior. Se insertan tornillos transpediculares en los segmentos vertebrales asociados a dos barras de metal (actualmente, de cromo cobalto) contorneadas.

El ajuste de estas varillas a los tornillos y ciertas maniobras quirúrgicas, como la desrotación de las barras y de la compresión y distracción de cada uno de ellos, permiten la corrección de la deformidad espinal. La instrumentación espinal siempre está asociada a la colocación de injerto óseo del paciente (injerto autólogo) con el objeto de obtener la fusión o artrodesis definitiva, proceso del que, en último lugar, dependerá el mantenimiento de la corrección de la deformidad espinal obtenida quirúrgicamente.

La recuperación puede llevarse a cabo en Sala de Internación Pediátrica o en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, según los recursos institucionales. En ambos casos, es indispensable que se cumpla una adecuada relación enfermero-paciente (1:1 o 1:2) con personal entrenado para cumplir con los controles necesarios.²⁶

El objetivo de los controles durante el período posquirúrgico inmediato es la detección de las posibles complicaciones, el adecuado monitoreo y el tratamiento del dolor con opiáceos.

Las complicaciones inherentes a este tipo de cirugía son las siguientes:

- Clínicas: neumotórax, atelectasias, íleo, hidrotórax, hemorragia, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.
- Infecciosas: pueden ocurrir en el posoperatorio inmediato o tardío. Su incidencia es del 2%-4%. En algunos centros, se realiza la búsqueda de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) en cultivos nasales, axilares e inguinales antes de la cirugía, y, de ser positivos, se realiza descontaminación con jabón de clorhexidina y mupirocina nasal.²⁷ Se recomienda, actualmente, la profilaxis prequirúrgica con vancomicina y ceftazidima/cefazolina y el lavado pulsátil como técnica de irrigación intraoperatoria. Estas dos medidas han demostrado ser efectivas en reducir las infecciones posquirúrgicas.²⁸ La profilaxis antibiótica debe mantenerse durante las primeras 24 h. Este esquema puede modificarse según epidemiología y protocolo de cada institución.
- Neurológicas: constituyen la complicación más grave. Pueden ser lesiones medulares

o radicales completas o incompletas, transitorias o definitivas. Su incidencia es del 0,7%, según el Comité de Morbimortalidad 2012 de la SRS, en 11 000 cirugías de EIA reportadas en dicho año. Debido a los avances en la técnica quirúrgica y la tecnología, estas complicaciones son cada vez menos frecuentes. La corrección quirúrgica de la escoliosis debe realizarse bajo monitoreo neurofisiológico intraquirúrgico con potenciales evocados somatosensitivos y motores para evitar lesiones medulares.²⁹⁻³¹

- Pseudoartrosis: es la falta de consolidación e incorporación del injerto óseo, que puede ocasionar ruptura del implante espinal y necesidad de revisión quirúrgica. Su incidencia es desconocida por su difícil detección clínica y/o imagenológica.

ESCOLIOSIS Y DEPORTE

Si bien la evidencia actual no ofrece pruebas de que se pueda alterar la evolución natural de la escoliosis mediante ejercicios, existen efectos beneficiosos generales de la terapia por ejercicios, como así también de las actividades deportivas sobre la flexibilidad y movilidad del raquis, la fuerza muscular, la función pulmonar, la capacidad aeróbica, el equilibrio y la propiocepción, entre otros, que pueden ser de utilidad.

Además de estos beneficios funcionales, la práctica deportiva confiere beneficios adicionales, como la mejora de la autoestima y la socialización, que, a menudo, se ven afectadas en pacientes con escoliosis.^{32,33}

No existe evidencia científica para pensar que actividades deportivas de ningún tipo aumenten el riesgo de progresión de la escoliosis, por lo tanto, es un error desaconsejar la práctica deportiva.

La mayoría de los pacientes con EIA puede participar normalmente en deportes y en actividades recreativas e, incluso, realizar deportes asimétricos, que ocasionan hipertrofia muscular del lado dominante y pueden dar la impresión de una alteración del eje del tronco (tenis, hockey, lanzamientos, esgrima, etc.), con el monitoreo cuidadoso por el especialista.³⁴

Los pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico de la escoliosis pueden tener restricciones para realizar actividad física vigorosa con alto impacto sobre la columna vertebral; en estos casos, se recomienda individualizar las indicaciones con el especialista.³⁵

CONCLUSIONES

El examen de la columna debe realizarse como parte del control clínico anual con especial atención en la preadolescencia y la adolescencia.

El adolescente con EIA puede ser seguido por su médico de cabecera si la curva presenta un bajo riesgo de progresión y se ha descartado patología subyacente.

Deben ser derivados al especialista dedicado a la cirugía espinal pediátrica aquellos adolescentes que presentan los siguientes:

- Curvas progresivas,
- Inmadurez esquelética y alto riesgo de progresión,
- Curvas atípicas,
- Compromiso neurológico,
- Dolor o rigidez,
- Estigmas sindrómicos. ■

Agradecimientos

Comité de Pediatría Ambulatoria y Grupo de Trabajo de Salud Escolar.

REFERENCIAS

1. Chin K, Price JS, Zimble S. A guide to early detection of scoliosis. *Contemp Pediatr* 2001;18(9):77.
2. Reamy BV, Slakey JB. Adolescent idiopathic scoliosis: review and current concepts. *Am Fam Physician* 2001;64(1):111-6.
3. Hresko MT. Clinical practice. Idiopathic scoliosis in adolescents. *N Engl J Med* 2013;368(9):834-41.
4. Morrissy RT, Weinstein SL, Lovell and Winter's pediatric orthopaedics. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. Págs.693-762.
5. Noguera G. Problemas ortopédicos comunes. Parte 2. Comunicación personal.
6. Chorley JN, Neinstein LS. Scoliosis and kyphosis. En: Neinstein LS, ed. *Adolescent Health Care: a practical guide*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. Págs.369-82.
7. Groiso JA. Patología ortopédica. En Sociedad Argentina de Pediatría, ed. *Atención integral de adolescentes y jóvenes. Criterios de diagnóstico y tratamiento*. Volumen 2. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 1996. Págs.305-18.
8. Bueche MJ. Scoliosis and kyphosis. En: Neinstein LS, Gordon CM, Katzman DK, Rosen D, et al, eds. *Adolescent Health Care: a practical guide*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. Págs.235-42.
9. Janicki JA, Alman B. Scoliosis: Review of diagnosis and treatment. *Paediatr Child Health* 2007;12(9):771-6.
10. Altaf F, Gibson A, Dannawi Z, Noordeen H. Adolescent idiopathic scoliosis. *BMJ* 2013;346:f2508.
11. Yufra D, Giordana G. Escoliosis idiopática del adolescente en la provincia de Jujuy chequeo selectivo 2007-2009. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2011;76(3):211-23.
12. Kotwicki T, Negrini S, Grivas TB, Rigo M, et al. Methodology of evaluation of morphology of the spine and the trunk in idiopathic scoliosis and other spinal deformities - 6th SOSORT consensus paper. *Scoliosis* 2009;4:26.
13. Vallejos Meana N, Rositto V, Legarreta C, Escalada M, et al. Evaluación por imágenes de deformidades de la columna vertebral. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(6):501-6.
14. Winter RB, Lonstein JE, Heithoff KB, Kirkham JA. Magnetic resonance imaging evaluation of the adolescent patient with idiopathic scoliosis before spinal instrumentation and fusion. A prospective, double-blinded study of 140 patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(8):855-8.
15. Lonegro SL. Indicación racional de estudios por imágenes. PRONAP 2014. Módulo 2. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2014. Págs.13-30.
16. Charry O, Koop S, Winter R, Lonstein J, et al. Syringomyelia and scoliosis: a review of twenty-five pediatric patients. *J Pediatr Orthop* 1994;14(3):309-17.
17. Tello CA, Bersusky E, Francheri Wilson A. Escoliosis, siringomielia y malformación de Arnold-Chiari: las alteraciones espinales como manifestación inicial de estas últimas enfermedades. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 1991;56(2):236-49.
18. Huebert HT, MacKinnon WB. Syringomyelia and scoliosis. *J Bone Joint Surg Br* 1969;51(2):338-43.
19. Nordwall A, Wikkelaer C. A late neurologic complication in scoliosis surgery in connection with syringomyelia. *Acta Orthop Scand* 1979;50(4):407-10.
20. Rieseborough EJ, Herndon JH. Scoliosis and other deformities of the axial skeleton. Boston: Little Brown; 1975.
21. Sanders JO. Maturity indicators in spinal deformity. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(Suppl 1):14-20.
22. Knott P, Pappo E, Cameron M, Demauroy J, et al. SOSORT 2012 consensus paper: reducing x-ray exposure in pediatric patients with scoliosis. *Scoliosis* 2014;9:4.
23. Pantoja S, Chamorro M. Escoliosis en niños y adolescentes. *Rev Med Clin Condes* 2015;26(1):99-108.
24. Romano M, Minozzi S, Bettany-Saltikov J, Zaina F, et al. Exercises for adolescent idiopathic scoliosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD007837.
25. Aristegui Racero G. Eficacia del tratamiento de Reeduación Postural Global (RPG) en adolescentes con Escoliosis Idiopática Combinada atendidos con una frecuencia de una vez por semana [Internet]. [Acceso: 12 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.sinergia-web.com/archivos/RPGenescoliosis.pdf>.
26. Shan LQ, Skaggs DL, Lee C, Kissinger C, et al. Intensive care unit versus hospital floor: a comparative study of postoperative management of patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(7):e40.
27. Glotzbecker MP, Riedel MD, Vitale MG, Matsumoto H, et al. What's the evidence? Systematic literature reviews of risk factors and preventive strategies for surgical site infection following pediatric spine surgery. *J Pediatr Orthop* 2013;33(5):479-87.
28. Myung KS, Glassman DM, Tolo VT, Skaggs DL. Simple steps to minimize spine infections in adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop* 2014;34(1):29-33.
29. Stecker MM. A review of intraoperative monitoring for spinal surgery. *Surg Neurol Int* 2012;3(Suppl 3):S174-87.
30. Azabou E, Manel V, Abelin-Genevois K, Andre-Obadia N, et al. Predicting intraoperative feasibility of combined TES-m MEP and cSSEP monitoring during scoliosis surgery based on preoperative neurophysiological assessment. *Spine J* 2014;14(7):1214-20.
31. Nuwer MR, Emerson RG, Galloway G, Legatt AD, et al. Evidence-based guideline update: intraoperative spinal monitoring with somatosensory and transcranial electrical motor evoked potentials: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology* 2012;78(8):585-9.
32. San Segundo-Mozo R, Valdés-Vilches M, Aguilar-Naranjo JJ. Tratamiento conservador de la escoliosis. Papel de la cinesiterapia. *Rehabilitacion (Madr)* 2009;43(6):281-6.
33. Mordecai SC, Dabke HV. Efficacy of exercise therapy for the treatment of adolescent idiopathic scoliosis: a review of the literature. *Eur Spine J* 2012;21(3):382-9.
34. Gielen JL, Van den Eede E. Scoliosis and sports participation. *Internat Sport Med J* 2008;9(3):131-40.
35. Weinstein SL, Dolan LA, Spratt KF, Peterson KK, et al. Health and function of patients with untreated scoliosis: a 50-year natural history. *JAMA* 2003;289(5):559-67.

Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización 2016. Resumen ejecutivo

Diagnosis and treatment guideline: asthma in children ≥ 6 years. Update 2016. Executive summary

Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Medicina Interna, Comité Nacional de Familia y Salud Mental

Coordinadora: Dra. Verónica Giubergia

Colaboradores: Dra. Ana María Balanzat, Dr. Alejandro Teper y Dr. Santiago Vidaurreta

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.595>

Véase el texto completo en formato electrónico, en la sección "Consensos" del sitio web de la Sociedad Argentina de Pediatría www.sap.org.ar

Hace 20 años, en 1995, se publicó, en *Archivos Argentinos de Pediatría*, el primer Consenso sobre Criterios de Diagnóstico y Tratamiento en el Asma Infantil. En el año 2007, se realizó la primera actualización y, habiendo pasado ya 9 años de dicha publicación, nos hemos nuevamente abocado a incorporar los avances y las modificaciones terapéuticas. Si bien muchos de ellos aún persisten, se ha avanzado en numerosos aspectos, que serán mencionados en este resumen ejecutivo. Para más detalles, sugerimos la lectura del documento completo.

Los principales cambios estuvieron centrados en los siguientes aspectos:

1. **Alcances.** Uno de los cambios más importantes fue definir el grupo etario objeto del documento. Los contenidos de la Guía fueron elaborados para el diagnóstico y tratamiento del asma en niños ≥ 6 años. El Comité de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) desarrollará una guía para pacientes < 6 años próximamente.
2. **Fisiopatogenia.** Se incluyó una nueva sección donde se explicaron con más detalle los mecanismos inflamatorios involucrados en el asma.
3. **Clasificación del asma.** La clasificación publicada en el consenso anterior define el asma como intermitente y persistente, y subdivide esta última en leve, moderada y grave. Esta modalidad sigue siendo útil para la clasificación inicial de gravedad, pero no incluye la evolución

de los pacientes. En la actualidad, se clasifica el asma en función del **grado de control** que se logra durante el seguimiento del paciente, sobre la base de la evaluación de los síntomas diarios, la limitación en las actividades, los síntomas nocturnos con despertares, el uso de medicación de rescate, los exámenes de la función pulmonar, como pico flujo espiratorio (PFE) o volumen espiratorio forzado en el 1.º segundo (VEF_1), y las exacerbaciones. Este nuevo enfoque considera que la gravedad de la enfermedad es inherente a cada paciente y que el nivel de control es el reflejo de un tratamiento adecuado.

En la práctica, la gravedad se define y se mide retrospectivamente en relación con el nivel de tratamiento farmacológico requerido (número de fármacos y dosis administradas) para que el paciente esté controlado de manera adecuada. El grado de control se refleja en la calidad de vida, pero también se correlaciona con la factibilidad de disminuir los riesgos a futuro por exacerbaciones, evolución adversa y deterioro de la función pulmonar. Los pacientes, independientemente del grado de su gravedad, pueden estar controlados o no controlados.

4. **Evaluación de la función pulmonar.** El actual documento define como reversibilidad de la vía a la mejoría rápida del VEF_1 , identificada luego de la administración de broncodilatadores de acción rápida (200-400 μ g de salbutamol), o a la mejoría sostenida de la función pulmonar luego de la introducción de un tratamiento de control. Un aumento mayor del 12% del VEF_1 , con un incremento de, por lo menos, 150-200 ml luego de la administración de 200-400 μ g de salbutamol, es sugestivo de asma. Se incorporó información sobre el rol de las pruebas funcionales en la clasificación de la gravedad y en el monitoreo del paciente.
5. **Evaluación de la inflamación.** El actual documento incluyó contenidos acerca de la evaluación de la inflamación. Se puede evaluar

Correspondencia:

Dra. Verónica Giubergia, verogiubergia@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-7-2016

Aceptado: 25-7-2016

de forma no invasiva utilizando recuento diferencial de eosinófilos en el esputo (evaluación directa) o midiendo las concentraciones de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}), gas producido por los eosinófilos (evaluación indirecta). En un paciente sin tratamiento, son útiles, ya que ambas pruebas tienen un alto valor predictivo negativo. No hay evidencia suficiente para apoyar el uso de estos marcadores en el diagnóstico de asma en niños.

6. Principios terapéuticos

Corticoides inhalados

Se actualizó la nómina de fármacos disponibles y se incorporó información sobre su farmacocinética comparada.

Se recomienda comenzar con corticoides inhalados (CI) como tratamiento de primera línea en pacientes con asma persistente. El tratamiento con CI siempre se debe iniciar con la dosis más baja posible de acuerdo con la clasificación que se le haya asignado al paciente. El tratamiento debe realizarse por tiempos prolongados, al menos, 6 meses, y con dosis adecuadas en función de la gravedad y la evolución de la enfermedad. El efecto protector no es inmediato: se deben esperar 3 o más semanas para evaluar su eficacia. El propionato de fluticasona y el furoato de mometasona son los CI que poseen la mayor potencia. La budesonida, el propionato de fluticasona y el furoato de mometasona, dadas sus características farmacocinéticas, pueden ser prescritos 2 veces por día y, en pacientes estables, pueden administrarse una vez por día (vespertinos).

Anticolinérgicos

Se incorporó información sobre el bromuro de tiotropio (en polvo seco), cuyo efecto dura 24 h. Está indicado para el tratamiento crónico del asma. En pediatría, su uso está limitado a pacientes ≥ 12 años con asma grave y con historia de exacerbaciones frecuentes.

Anticuerpos monoclonales

El omalizumab está indicado en pacientes con asma grave no controlada, a pesar de estar bajo tratamiento con altas dosis de CI y broncodilatadores de acción prolongada, mayores de 6 años, con diagnóstico de asma alérgica con inmunoglobulina E (IgE) elevada, evidencia de *prick tests* cutáneos positivos para aeroalérgenos perennes y $VEF_1 < 80\%$ del valor teórico (indicación no excluyente).

La dosis, que depende del peso del paciente y el nivel de IgE, se administra por vía subcutánea cada 14 o 28 días. Los pacientes que presentan eosinofilia y FE_{NO} elevado suelen tener mejor respuesta al omalizumab. La incidencia de efectos adversos es casi nula.

Recientemente, se incorporó el anticuerpo monoclonal anti-IL-5 (mepolizumab) para el tratamiento del asma grave. Su uso está limitado a pacientes > 12 años con asma eosinofílica.

La indicación de anticuerpos monoclonales es resorte del especialista.

7. Elección de la estrategia terapéutica preventiva.

El asma se clasifica según su gravedad en cuatro niveles: asma intermitente (40%), asma persistente leve (30%), asma persistente moderada (25%) y asma persistente grave (5%). Esta clasificación se basa en una apreciación cualitativa y cuantitativa de los síntomas y la medición de la función pulmonar. La subdivisión en 4 categorías basada en la gravedad de los síntomas, la limitación del flujo aéreo y la variabilidad de la función pulmonar se reserva para la evaluación inicial del paciente. Dicha clasificación es de mucha ayuda para orientar un tratamiento inicial, pero pierde relevancia durante el seguimiento del paciente.

El objetivo actual es poder determinar si el paciente, a través de las distintas medidas terapéuticas, ha sido capaz de alcanzar el **control** de la enfermedad, considerando la presencia de síntomas diurnos y nocturnos, la limitación de actividades, el requerimiento de medicación de rescate, la presencia de exacerbaciones y los niveles de función pulmonar. De esta manera, el paciente podrá estar controlado, parcialmente controlado o sin control de la enfermedad, por lo que se deben realizar los ajustes terapéuticos necesarios.

La elección inicial del esquema de tratamiento farmacológico se basará en la clasificación de la gravedad del asma y luego se modificará según la respuesta terapéutica al tratamiento instituido, considerando el grado de control alcanzado.

8. Tratamiento farmacológico según la gravedad.

Los mayores cambios se dieron en el grupo de pacientes con asma persistente grave. En situaciones puntuales, podrá evaluarse la utilización del anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) antes de iniciar el tratamiento con corticoides orales. Hace poco, se incorporó el anticuerpo monoclonal anti-IL-5 (mepolizumab). Su uso está limitado a pacientes > 12 años con asma eosinofílica, antes de iniciar el tratamiento con corticoides orales.

Recientemente, se incluyó el bromuro de tiotropio. Su uso está limitado, de manera exclusiva, a pacientes ≥ 12 años con historia de exacerbaciones frecuentes.

Dadas las dificultades de manejo y seguimiento que se presentan en estos casos, se debe solicitar siempre una consulta especializada.

9. Crisis asmática. Se incluyeron cambios en el tratamiento precoz de la exacerbación según la gravedad. Comprende la exacerbación leve (manejo domiciliario o automanejo con un plan de acción escrito), la exacerbación moderada (manejo en Sala de Emergencias), la exacerbación grave (manejo hospitalario) y el seguimiento posterior a la exacerbación. En todos los casos, se actualizaron dosis y frecuencias de los tratamientos propuestos para cada paso. ■

Resolución del caso presentado en el número anterior Pilomatrixoma

Pilomatrixoma

Dra. María L. Gioseffi^a, Dra. Carolina Marotta^b y Dr. José G. Casas^c

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.597>

CASO CLÍNICO

Niña de 4 años de edad, sana, que consultó a su pediatra de cabecera por presentar una tumoración pequeña en la cara posterior del lóbulo de la oreja. Nunca había efectuado una perforación para el uso de aros.

La lesión tenía 15 días de evolución, había crecido con celeridad en este lapso y era indolora.

Al momento de la inspección, se observó una masa de aspecto nodular y exofítica con límites bien definidos. Se asentaba sobre piel

sana; medía 0,7 cm de diámetro y era sésil. El color fue inicialmente rojizo (*Figura 1*) y, al momento de la consulta, se observó más pálido, con tono eritematovioláceo y escamas aisladas blanquecinas en la superficie (*Figura 2*). La palpación reveló consistencia duroelástica. Registró un episodio aislado de sangrado sin trauma previo.

La sospecha clínica inicial del pediatra fue granuloma piógeno, pero el cambio de color y de la consistencia alejó esta posibilidad cuando fue evaluada en Dermatología Pediátrica.

FIGURA 1. Lesión inicial en el lóbulo de la oreja

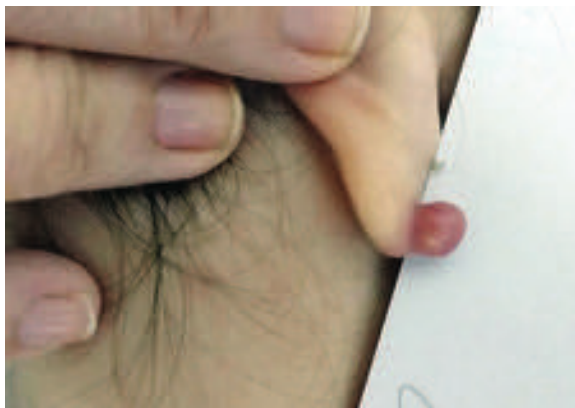
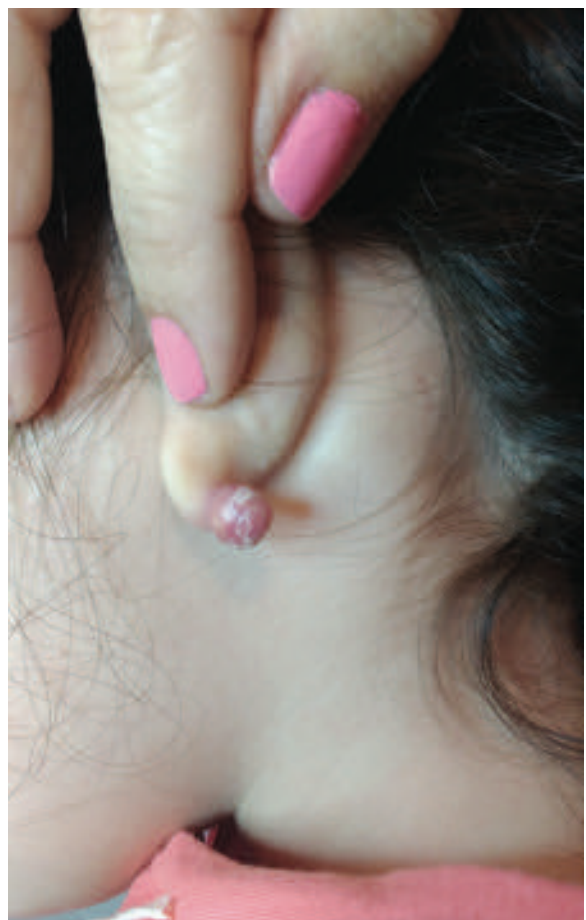


FIGURA 2. Evolución de la tumoración



- Sección Dermatología Pediátrica del Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Ex residente de Pediatría del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Secretaria del Comité de Pediatría Ambulatoria de la Sociedad Argentina de Pediatría.
- Profesor consulto titular. Departamento de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. María L. Gioseffi, lauragioseffi@fibertel.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 20-6-2016

Aceptado: 28-6-2016

Ante la imposibilidad de realizar clínicamente un diagnóstico de certeza y dadas las características de la tumoración y su velocidad de crecimiento, se decidió su extirpación.

La histopatología reveló el diagnóstico de pilomatrixoma.

El informe anatomopatológico mostró: "piel con proliferación de células epiteliales pequeñas, basófilas, que se cornifican y adoptan el característico aspecto de las denominadas células sombra. En su vecindad, se observa reacción granulomatosa gigantocelular" (Figura 3).

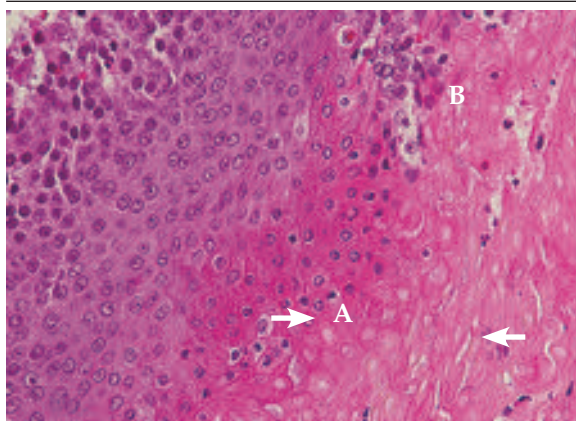
Pilomatrixoma

El pilomatrixoma (del latín *matrix*, "matriz", *pilus*, "pelo", y *oma*, "tumor") o epiteloma calcificado de Malherbe es un tumor subcutáneo anexial benigno que proviene de la matriz del folículo piloso.

Es más frecuente en la infancia y en los primeros años de la adolescencia. Predomina levemente en el sexo femenino. Constituye el 10% de los tumores cutáneos en la edad pediátrica. Se desconoce la etiología.

La forma clínica más común está constituida por una pápula o un nódulo solitario profundo, ubicado a nivel subcutáneo o dérmico. En raras ocasiones, el nódulo es más superficial y, excepcionalmente, protruye. Suele ser único y pequeño, desde 0,5 hasta 3 cm. La localización más frecuente es en la cabeza, el cuello y los miembros superiores. La piel suprayacente es sana y puede adquirir coloración azulada. La palpación constata un nódulo de límites muy bien definidos, móvil y de consistencia firme o pétreo, debido al depósito de calcio en su tejido.

FIGURA 3. Histopatología de la lesión



A. Células sombra.

B. Reacción granulomatosa gigantocelular.

Aquellos pilomatrixomas más voluminosos exhiben el signo de la "tienda de campaña" del "sube y baja": la presión de uno de sus extremos eleva el opuesto.

El aumento del tamaño del pilomatrixoma puede ser secundario a la formación de un hematoma.

Son asintomáticos y, generalmente, únicos. El crecimiento es lento y su detección suele ser un hallazgo accidental por la palpación del mismo paciente o de sus padres en los niños más pequeños.

El diagnóstico es clínico, pero la ecografía es un excelente método complementario para confirmarlo. Constata la presencia de un nódulo profundo en la hipodermis, de límites bien definidos con áreas de calcificación y un halo hipocogénico periférico. El principal diagnóstico diferencial es el quiste epidérmico.

La complicación más frecuente es la sobreinfección. No presenta regresión espontánea ni se han reportado casos de degeneración en la infancia.

Dada la excepcional transformación maligna, su carácter asintomático y el crecimiento lento, la escisión quirúrgica dependerá del impacto estético. La tasa de recidiva es baja.^{1,2}

Las formas clínicas inusuales corresponden a los pilomatrixomas anetodérmicos, perforantes, protruidos, múltiples o de crecimiento rápido.

La presencia de pilomatrixomas múltiples corresponde al 2%-3,5% de los casos y puede asociarse a distrofia miotónica, síndrome de Gardner, síndrome de Rubinstein-Taybi, trisomía 9. No obstante, en ocasiones, no se detectaron anomalías subyacentes.

La tasa de precisión diagnóstica previa al estudio anatomopatológico es menor del 50%. Un estudio reporta que el diagnóstico clínico correcto se efectuó en el 33% de los casos con los hallazgos clínicos y en el 76% mediante la ecografía. Los errores diagnósticos más comunes son quiste epidérmico, quiste dermoide, tumores malignos, hemangioma y lipoma.^{3,4}

Diagnóstico diferencial de un nódulo eritematoso de crecimiento rápido y/o con episodio de sangrado

Cicatriz queloide

En nuestra paciente, se descartó esta opción porque no hubo perforación ni herida previas en ese sitio.

No obstante, el lóbulo de la oreja, las áreas

deltoidea y preesternal son las zonas con mayor predisposición para contraer este tipo de cicatriz. Es un verdadero tumor muy pruriginoso que excede los límites de la lesión inicial e invade tejido sano.

Nevo de Spitz

Por diversas variables, tales como el aspecto nodular-angiomatoide, la localización y el rápido crecimiento, fue considerado entre los planteos diagnósticos. El episodio de sangrado aceleró su estudio.

Es el nevo menos frecuente de los nevos melanocíticos adquiridos. Aparece, generalmente, en las dos primeras décadas de la vida y la localización más común es en la cara. Su aspecto es nodular, rojizo y experimenta un rápido crecimiento. La evolución es benigna, pero es un simulador del melanoma.

Granuloma piógeno o botriomicoma

Fue la impresión diagnóstica inicial porque la lesión comenzó con aspecto rojo brillante, consistencia blanda y registró un episodio de sangrado. En breve, se tornó eritematoviolácea y más indurada. Ese dato desestimó esta posibilidad.

Es un tumor vascular benigno y adquirido; generalmente, secundario a un traumatismo o picaduras en áreas expuestas, tales como la cara, el cuello y las zonas periungueales. Es más frecuente en la infancia. Su aspecto es nodular, rojo brillante y de rápido crecimiento. La consistencia es blanda y muy friable, lo que genera frecuentes sangrados espontáneos o ante mínimos traumas.

Melanoma

Se consideró el diagnóstico de melanoma amelanótico por ser una lesión *de novo*, nodular, rojiza y por el antecedente de sangrado, aunque, estadísticamente, el riesgo es muy bajo.

Es muy raro en niños, pero su incidencia está en aumento y puede ser fatal. Solo el 2% de los melanomas corresponden a menores de 20 años y un 0,4%, a prepúberes.

La clásica regla ABCDE (asimetría, borde irregular, color variegado –varias tonalidades–, diámetro mayor de 6 mm, evolución sintomática) solo aplica para menos del 50% de los melanomas en la infancia. Un porcentaje amplio es amelanótico, con aspecto nodular rojizo o anaranjado y surgen sobre piel sana. Entonces, para su pesquisa en pediatría, se han sumado criterios adicionales ABCD (amelanótico, *bleeding* –sangrado–, color uniforme, *de novo*) con la intención de ampliar la sospecha y lograr el diagnóstico precoz.

CONCLUSIÓN

Motiva nuestra exposición comentar una presentación inusual del pilomatrixoma por su aspecto nodular, eritematoso, exóftico, rápido crecimiento y sangrado.

Destacamos la importancia de seleccionar adecuadamente aquellos casos que ameritan el estudio histopatológico para obtener la certeza diagnóstica.

Agradecimientos

Destacamos y agradecemos la efectividad del equipo de abordaje secuenciado que asistió a nuestra paciente con la acertada derivación del pediatra ya la participación del dermatólogo pediatra, cirujano plástico y dermatólogo.

Finalmente, compartimos las fortalezas que logra este diálogo conjunto: agiliza los tiempos médicos, construye un marco eficaz y continente para el niño y su familia, y hace más grata y fructífera nuestra labor profesional. ■

REFERENCIAS

1. Goldstein BG, Goldstein AO. Overview of benign lesions of the skin. Waltham: UpToDate; 2016. [Acceso: 28 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-benign-lesions-of-the-skin>.
2. Prendiville JS, Krol AL. Diseases of the dermis and subcutaneous tissues. En: Schachner L, Hansen R, Happle R, Krafchik B, eds. *Pediatric Dermatology*. 3^{ra} ed. Filadelfia: Mosby; 2003. Págs.714-6.
3. Mejía F, Perez C. Pilomatrixoma: presentación clínica inusual. *Folia Dermatol Peru* 2007;18(2):84-8.
4. Concha M, Farías MM, Abarzúa A, Droppelmann N, et al. Pilomatrixoma: una presentación clínica inusual. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(6):e116-8.

Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

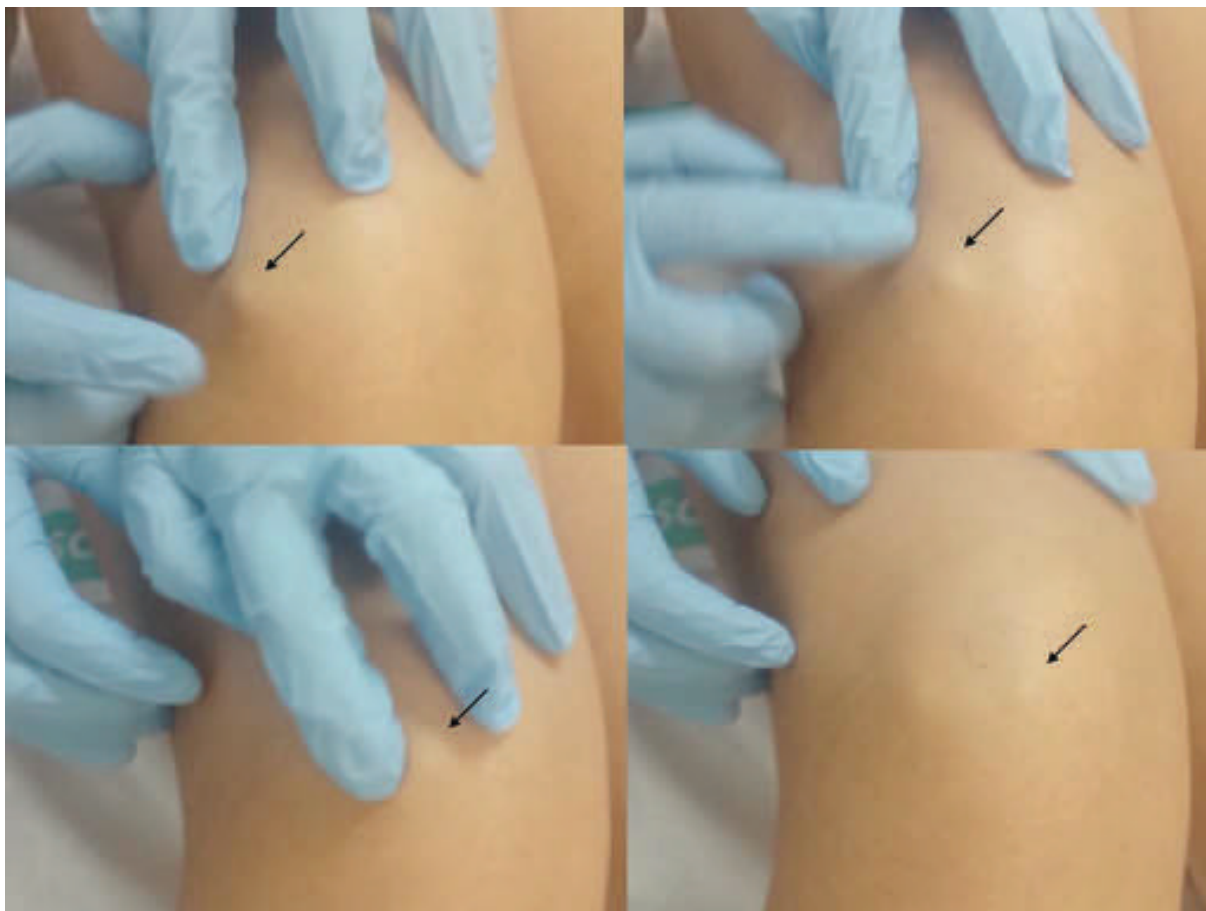
CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una niña caucásica de 12 años, sin antecedentes patológicos de interés, que consultó por una lesión móvil en la rodilla derecha de 2 meses de evolución. No recordaba ningún traumatismo previo. Le ocasionaba dolor con la presión, pero no repercutía en la funcionalidad. La lesión era palpable en ocasiones, mientras que, en otros momentos, desaparecía. En la exploración, se observó un nódulo firme, redondeado, color piel, de alrededor de 1 cm, desplazable ampliamente sobre planos profundos (*Figura 1*), que desaparecía en la zona superior de la rodilla.

¿Cuál es su diagnóstico?

- Quiste epidérmico.
- Quiste sinovial de la rodilla.
- Granuloma anular profundo.
- Nódulo reumatoideo.
- Necrosis grasa encapsulada o lipoma móvil encapsulado.

FIGURA 1. *Palpación del nódulo*



Para poder votar ingrese a: <http://www.sap.org.ar/archivos>

ARCH DIS CHILD 2016. [Epub ahead of print]

¿Son los antihistamínicos efectivos en niños?

Are antihistamines effective in children?

A review of the evidence

De Bruyne P, Christiaens T, Boussery K, Mehuys E, Van Winckel M.

Resumen

Antecedentes y objetivos: Durante la última década se ha prestado mucha atención a la prescripción fuera de la indicación en pediatría. Sin embargo, la prescripción de acuerdo a la indicación también puede acarrear problemas a la salud. En este manuscrito se investiga el caso de los antihistamínicos H1 de primera generación, especialmente el espectro de indicaciones para los que estos productos han sido licenciados en diferentes países europeos y la evidencia (o la ausencia de la misma) en que se basa cada indicación, así como las reacciones adversas a esas drogas que han sido reportadas.

Métodos: Revisión de los resúmenes de características del producto de los antihistamínicos H1 de primera generación, con foco en el uso en pediatría. Esto fue confrontado con la evidencia disponible en la literatura.

Resultados: La investigación muestra una gran variabilidad en las indicaciones autorizadas y las edades permitidas en cinco países europeos diferentes. Más aún, la mayoría de las indicaciones no se encuentran basadas en estudios clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de esas drogas en niños.

Conclusiones: Muchas de las indicaciones autorizadas de los antihistamínicos H1 de primera generación no parecen estar basados en la evidencia.

Comentario

Numerosas medicaciones utilizadas en pediatría se consideran "off-label", es decir, su uso pediátrico no se encuentra formalmente aprobado por Agencias Regulatorias de medicamentos.^{1,2} Por otro lado, existen medicamentos cuyo uso en pediatría se encuentra aprobado pero no necesariamente porque exista evidencia científica para apoyarlo sino porque se utilizan en esta población desde hace décadas. Lamentablemente, esto no alcanza para asegurar ni su eficacia ni su seguridad. Tal es el caso de los antihistamínicos.³

De Bruyne y colaboradores³ recabaron de manera sistemática datos sobre la evidencia disponible para las indicaciones pediátricas aprobadas de los antihistamínicos de primera generación, así como los reportes de efectos adversos en cinco países europeos. A pesar de que la metodología del trabajo describe una revisión sistemática amplia, los autores se limitan a reportar la información obtenida para tres antihistamínicos (Alimemazina, Ciproheptadina y Dimetindene Maleato) para los que encontraron una gran variabilidad en las indicaciones en los países comparados y una significativa ausencia de ensayos clínicos que evaluaron eficacia y seguridad en pediatría. Los autores concluyen que muchas de las indicaciones con licencia en pediatría para los antihistamínicos de primera generación no parecen estar basadas en evidencia adecuada.³ Debe resaltarse entonces la limitada justificación para su uso cuando su efectividad suele ser limitada o nula,^{4,5} teniendo en cuenta que en el mejor de los casos sólo brindarán mejoría sintomática transitoria y en el peor de los casos producirán eventos adversos.

Dra. Cintia Cruz

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"

Dr. Facundo García Bournissen

Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas (IMIPP), Consejo Nacional de Investigaciones en Ciencia y Tecnología (CONICET)

Referencias

- 1 Ito S. Children: Are we doing enough? *Clin Pharmacol Ther* 2015;98(3):222-4.
- 2 Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussières JF. Unlicensed and off-label drug use in children before and after pediatric governmental initiatives. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(4):316-28.
- 3 De Bruyne P, Christiaens T, Boussery K, Mehuys E, et al. Are antihistamines effective in children? A review of the evidence. *Arch Dis Child* 2016. [Epub ahead of print].
- 4 De Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H. Withdrawn: Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD001267.
- 5 Lowry JA, Leeder JS. Over-the-counter medications: Update on cough and cold preparations. *Pediatr Rev* 2015;36(7):286-98.

PEDIATRICS 2016;137(3):e20153013

Un modelo de acompañamiento de los padres para la atención del niño sano en comunidades de bajos recursos: estudio aleatorizado y controlado

A parent coach model for well-child care among low-income children: a randomized controlled trial

Coker TR, Chacon S, Elliott MN, Bruno Y, et al.

Resumen

Objetivo: Examinar los efectos de un nuevo modelo de atención del niño sano, el PARENT (*Parent-focused Redesign for Encounters, Newborns to Toddlers*), un diseño por encuentros, focalizado en los padres desde el nacimiento hasta la infancia, sobre la calidad y la utilización de los servicios de salud para familias de bajos recursos.

Métodos: El PARENT incluye 4 elementos diseñados como un proceso relacionado con las partes involucradas: 1. Un acompañante de los padres (por ejemplo un agente de salud) para dar orientación anticipada, pesquisa psicosocial y referencia, orientación y pesquisa sobre el crecimiento y desarrollo en cada visita del niño sano. 2. Una herramienta basada en la web como pesquisa previa a la visita. 3. Un servicio automático de mensajes de textos para enviar a las familias mensajes de salud específicos para cada edad en forma periódica. 4. Un encuentro breve con el clínico pediátrico focalizado en los problemas. Se utilizó la Encuesta sobre Promoción del Desarrollo Saludable-PLUS para evaluar la recepción de los servicios recomendados de control del niño sano, a los 12 meses luego del enrolamiento. Los efectos de la intervención se evaluaron por análisis bivariado.

Resultados: Se aleatorizaron 251 padres con hijos de ≤ 12 meses para recibir el control habitual del niño sano o la intervención PARENT. El 90% completó la evaluación a los 12 meses. La edad media de enrolamiento fue 4,5 meses. El 64% tenía un ingreso anual en el hogar menor a US\$ 20 000. Las características basales de ambos grupos fueron similares. Los padres del grupo intervención tuvieron puntajes más altos en todas las medidas preventivas de cuidado (orientación anticipatoria, información de salud, evaluación psicosocial, pesquisa del desarrollo y atención de las preocupaciones sobre desarrollo/conducta) y experiencias de la forma de atención (importancia de la familia,

amabilidad y calificación global de la atención). Los niños del grupo intervención tuvieron un 52% menos de ≥ 2 visitas al departamento de emergencia durante los 12 meses del estudio. No hubo diferencias significativas en la utilización de los recursos para la atención del niño sano o las visitas por enfermedad o urgencia.

Conclusiones: Un modelo de acompañamiento de los padres para la atención del niño sano puede mejorar la recepción de un cuidado integral del niño sano en familias de bajos recursos, y podría disminuir gastos por la menor utilización del departamento de urgencias.

Comentario

En las últimas décadas el proceso de atención de la salud de bebés, niños y niñas ha suscitado múltiples investigaciones, intervenciones y reflexiones desde organismos nacionales e internacionales con el fin de reducir las brechas de accesibilidad a los sistemas de salud, especialmente entre los sectores más vulnerables, y de mejorar la calidad de la atención.¹ Distintos estudios han mostrado las dificultades que madres, padres o tutores deben sortear para acceder al sistema público de salud, destacando la falta de asesoramiento adecuado así como diferencias comunicacionales e importantes divergencias de opinión entre familias y equipos de salud.^{2,3}

Distintos enfoques enfatizan la necesidad de generar dispositivos de atención infantil que se centren en la familia, dado que su acceso a profesionales especializados en la infancia contribuye a solucionar más del 90% de las demandas de salud de esta población. A su vez, los encuentros de las familias con los equipos de salud, además de permitir la valoración clínica sobre el crecimiento y desarrollo, constituyen momentos de prevención, promoción y educación para la salud.^{4,5}

En este punto, el artículo de Coker et al.⁶ presenta una interesante experiencia acerca de un nuevo modelo que favorece la relación terapéutica entre equipos de salud y personas usuarias, apelando al acompañamiento de las familias, un sistema de mensajes y entrevista con el pediatra, con el fin de facilitar el acceso de familias con bajo nivel de ingresos al sistema de salud así como de posibilitar el cuidado integral en la infancia.

Lic. en Antropología, Andrea Solans
UBA. Instituto Universitario del Hospital Italiano

1. WHO. Salud de la madre, el recién nacido, del niño y del adolescente.[Consulta 23 de agosto de 2016] Disponible en: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/imci/es/

2. Colángelo MA. La crianza como proceso socio-cultural. Posibles aportes de la antropología al abordaje médico de la niñez. *Primeras Jornadas Diversidad en la Niñez*. Buenos Aires: Hospital El Dique, 2014. [Consulta 23 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.aacademica.org/000-098/6.pdf>
3. Alarcón-Muñoz AM, Vidal-Herrera A. Dimensiones culturales en el proceso de atención primaria infantil: perspectivas de las madres. *Salud Pública Méx* 2005;47(6):440-6.
4. Larguía M, González MA, Solana C, Basualdo N, et al. Maternidad segura y centrada en la familia. Conceptualización e implementación. Buenos Aires: UNICEF, 2001. [Consulta 23 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.unicef.org/argentina/spanish/GUIA_MSCF.pdf
5. Menéndez LE. Modelos de atención de los padecimientos: de exclusión teórica y articulaciones prácticas. *Ciênc Saúde Coletiva* 2003;8(1):185-207.
6. Coker TR, Chacon S, Elliot MN, Bruno Y, et al. A parent coach model for well-child care among low-income children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2016;137(3):e20153013.

PEDIATRIC PULMONOLOGY 2016;51:868–876

Eficacia del uso de corticoides orales en el tratamiento de episodios agudos de sibilancias en niños asmáticos en edad pre-escolar: revisión sistemática con meta-análisis

Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: systematic review with meta-analysis

Castro-Rodríguez JA, Beckhaus AA, Forno E.

Resumen

Introducción: LOS corticoides sistémicos (CS) se utilizan como tratamiento en crisis asmáticas o episodios agudos de sibilancias en niños en edad pre-escolar, sin embargo esto tiene resultados controversiales.

Objetivo: Evaluar la efectividad del uso de corticoides orales (CO) comparado con placebo en niños en edad pre-escolar con crisis asmáticas o episodios agudos de sibilancias.

Métodos: Cinco (5) bases de datos fueron utilizadas para buscar estudios aleatorizados doble ciego que incluyan el uso de CO versus placebo, en niños menores de 6 años con sibilancias recurrentes o crisis asmáticas de cualquier severidad. Las variables evaluadas

relacionadas con el uso de CO fueron: hospitalizaciones, visitas no programadas en guardia luego del mes de CO, necesidad de dosis adicionales de CO y tiempo de estadía en guardia o internación.

Resultados: Once (11) estudios incluyeron el criterio de inclusión (n= 1733 pacientes), cuatro fueron estudios realizados en pacientes ambulatorios, cinco en internación y dos en guardia. Una heterogeneidad significativa fue encontrada al evaluar todos los estudios en su conjunto, por lo que el análisis de los mismos fue realizado de acuerdo al lugar de evaluación de paciente. En los estudios que incluyeron pacientes evaluados ambulatoriamente, se encontró que los niños que recibieron CO tuvieron una tasa mayor de hospitalización (RR: 2.15 [95%CI= 1.08-4.29], I²=0%) comparado con pacientes que recibieron placebo. En los estudios que incluyeron pacientes evaluados en guardia, los niños que recibieron CO tuvieron una tasa menor de hospitalización (RR: 0.58 [0.37–0.92], I²=0%) comparados con el grupo placebo. En los estudios de pacientes evaluados en internación, los niños que recibieron CO necesitaron menos dosis adicionales de corticoides respecto a aquellos que recibieron placebo (RR: 0.57[0.40-0.81], I²= 0%).

Conclusiones: El tratamiento con CO en guardia o internación puede ser beneficioso en niños en edad pre-escolar con sibilancias a repetición o crisis asmáticas. Sin embargo, más estudios son necesarios antes de recomendar el uso de CO en forma generalizada para este grupo etéreo. Estudios futuros sobre el uso de CO deben realizarse en forma cuidadosa incluyendo lugar de atención del paciente con el fin de evitar sesgos de utilización de CS.

Comentario

Los corticoides sistémicos (CS) se utilizan en forma frecuente en niños con episodios agudos de sibilancias con o sin diagnóstico de asma y/o sibilancias a repetición. Este tratamiento se recomienda en guías internacionales para menores de 6 años con episodios de sibilancias que no responden al uso de salbutamol en pacientes con diagnóstico previo de sibilancias a repetición o asma.¹ Sin embargo, el uso de CS en sibilancias está basado en la eficacia demostrada en niños y adolescentes con diagnóstico de asma,² considerando que estos episodios tienen una correlación fisiopatológica similar al de la inflamación de la vía aérea presente en el asma.³ Esto no es preciso ya que los episodios de sibilancias en pediatría, si bien son

clínicamente similares, pueden correlacionarse con enfermedades cuyas fisiopatologías subyacentes son diferentes al asma. Esto explicaría los resultados controversiales publicados en algunos estudios acerca de la eficacia del uso de corticoides sistémicos en niños con sibilancias.⁴

Castro-Rodríguez et al., presentan en este artículo un meta-análisis incluyendo estudios actualizados sobre la eficacia del tratamiento de corticoides sistémicos en episodios agudos de sibilancias en niños pre-escolares con diagnóstico de sibilancias a repetición o asma. El estudio reporta que no hay una diferencia significativa en su uso ambulatorio que pueda prevenir una eventual internación, disminuir la necesidad de dosis adicionales de corticoides sistémicos, o disminuir la necesidad de consultas en la guardia. Sin embargo, al analizar sólo los estudios que usaron corticoides sistémicos en guardia, se observó una disminución de la probabilidad de internación. Así también, el análisis sólo de estudios que administraron corticoides sistémicos en internación, demostró una disminución en el requerimiento adicional de los mismos. Estos resultados refuerzan la idea que el uso de corticoides sistémicos podría ser más efectivo en pacientes de acuerdo a la gravedad del episodio de sibilancias. Por lo tanto, la información analizada en este estudio no es suficiente para realizar recomendaciones generalizadas de su empleo en niños en edad pre-escolar con episodios de sibilancias.

Hasta que exista más evidencia, el uso de corticoides sistémicos en niños de esa edad con episodios de sibilancias debe ser limitado y acorde a cada paciente.

Dr. Santiago Assaf

Pediatra Neumólogo

Unidad de Epilepsia y Trastornos del Sueño

Hospital Pte. Dr. Nicolás Avellaneda

Ciudad de Tucumán.

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2015 [Consulta: agosto de 2016] Disponible en: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf
2. Teague WG. Prednisona for acute virus-associated wheeze in children: panacea or one more brick in the wall? *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(3):699-700.
3. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5 Suppl):S94-138.
4. Collins AD, Beigelman A. An update on the efficacy of oral corticosteroids in the treatment of wheezing in the first year of life. *J Pediatr* 2011;87:314-8.

N ENGL J MED. 2016;374(25):2430-40

Índice de masa corporal en 2,3 millones de adolescentes y muerte de causa cardiovascular en la adultez

Body-mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood

Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, et al.

Resumen

Introducción: Considerando el incremento de la obesidad infantil en todo el mundo, examinamos la asociación entre índice de masa corporal (IMC) en la adolescencia tardía y la muerte de causa cardiovascular en la adultez.

Métodos: Agrupamos los datos de IMC, obtenidos entre 1967 y 2010 en 2,3 millones de adolescentes israelíes (edad promedio, 17,3 ± 0,4 años), de acuerdo a los percentilos del CDC específicos para edad y sexo. Las medidas de resultado primaria fueron número de muertes atribuibles a enfermedad coronaria, ACV, muerte súbita de causa desconocida, o una combinación de las tres categorías (causas cardiovasculares totales) a mediados de 2011. Se emplearon modelos de riesgo proporcional de Cox.

Resultados: Durante 42 297 007 personas-año de seguimiento, 2918 of 32 127 muertes (9,1%) fueron de causa cardiovascular, incluyendo 1497 de enfermedad coronaria, 528 de ACV y 893 de muerte súbita. En el análisis multivariado se observó un incremento gradual en el riesgo de muerte de causa cardiovascular y por todas las causas que comenzó en los participantes a partir del grupo que se encontraba entre los percentilos 50 y 74 de IMC (dentro del rango normal). La tasa de riesgo en el grupo de obesos (IMC ≥ percentilo 95), en comparación con el grupo de referencia entre los percentilos 5 y 24, fue 4,9 (IC 95%, 3,9 a 6,1) para muerte por enfermedad coronaria; 2,6 (IC 95%, 1,7 a 4,1) para muerte por ACV; 2,1 (IC 95%, 1,5 a 2,9) para muerte súbita, y 3,5 (IC 95%, 2,9 a 4,1) para muerte por todas las causas cardiovasculares, luego de ajustar por sexo, edad, año de nacimiento, características sociodemográficas y talla. La tasa de riesgo para muerte de causa cardiovascular en los mismos grupos de percentilos se incrementó de 2,0 (IC 95%, 1,1 a 3,9) durante el seguimiento de 0 a 10 años a 4,1 (IC 95%, 3,1 a 5,4) durante el seguimiento de 30 a 40 años; durante ambos períodos las tasas de riesgo fueron consistentemente elevadas para muerte por

enfermedad coronaria. Los hallazgos persistieron en análisis profundos y sensibles.

Conclusión: Un IMC entre los percentilos 50 y 74, dentro del rango aceptable, durante la adolescencia se asoció con un incremento en la mortalidad cardiovascular y por todas las causas durante 40 años de seguimiento. El sobrepeso y la obesidad se asociaron fuertemente con incremento de la mortalidad cardiovascular en la adultez.

Comentario

Qué se sabe del tema

La prevalencia mundial estimada de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes ha aumentado 47,1% entre 1980 y 2013,¹ con importantes implicancias en términos de morbilidad y mortalidad. Es en general a partir de grados moderados a graves que se valora el incremento en el riesgo de mortalidad asociada a obesidad.^{2,3} Sin embargo, en el caso de la desnutrición se ha demostrado que aun grados leves a moderados de déficit nutricional contribuyen a la mortalidad por esta causa.⁴

Qué aporta el trabajo

El trabajo de Twig y colaboradores⁵ analiza el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en la edad adulta en relación con valores de IMC en la adolescencia, a partir de una base de datos nacional de 2,3 millones de adolescentes israelíes, evaluados entre 1967 y 2010. El estudio muestra el potencial impacto de los valores elevados de IMC a edades tempranas en la mortalidad en la edad adulta, al tiempo que pone de manifiesto que aun en los valores habitualmente considerados como sin riesgo, se asocia con mayor riesgo de mortalidad en la edad adulta.

Dr. Pablo Durán
CLAP-OPS. Montevideo, Uruguay

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766-81.
2. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309(1):71-82.

3. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373(9669):1083-96.
4. Pelletier DL, Frongillo EA Jr, Habicht JP. Epidemiologic evidence for a potentiating effect of malnutrition on child mortality. *Am J Public Health* 1993;83(8):1130-3.
5. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, et al. Body-mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *N Engl J Med* 2016;374(25):2430-40.

ARCH DIS CHILD 2016;101(8):701-8

Estrés moral en unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricos

Moral distress within neonatal and paediatric intensive care units: a systematic review

Prentice T, Janvier A, Gillam L, Davis PG.

Resumen

Objetivo: Revisar la literatura sobre “estrés moral” experimentada por enfermeras o médicos en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y pediátricos (UCIP).

Diseño: Se efectuó una búsqueda en PubMed, EBSCO (Academic Search Complete, CINAHL y Medline) y Scopus, utilizando los términos neonato, lactante, pediátrico, prematuro o pretérmino y (estrés moral O responsabilidad moral O dilema moral O consciencia O confrontación ética) y cuidados intensivos.

Resultados: 13 estudios referidos a estrés moral publicados entre enero de 1985 y marzo de 2015 cumplieron con nuestros criterios de inclusión. Menos de la mitad de ellos (6) eran multidisciplinarios, con predominio de respuestas del personal de enfermería en todos los estudios. Los temas más comúnmente identificados fueron el gasto excesivo y desproporcionado uso de tecnología no percibidos como dedicados al mejor interés del paciente, y la impotencia para actuar. El concepto de estrés moral fue expresado de manera diferente en la literatura médica y de enfermería. En la literatura de enfermería, los enfermeros son retratados frecuentemente como víctimas y los médicos como perpetradores instigando “cuidado agresivo”. En la literatura médica el estrés moral es descrito en términos de confrontaciones o dilemas éticos.

Conclusiones: El estrés moral afecta al cuidado de pacientes en UCIN y UCIP. Los datos empíricos de poblaciones multidisciplinarias continúan siendo escasos, con definiciones

inconsistentes y el predominio de pequeños tamaños muestrales que limitan la generalización de los estudios. Se requieren datos longitudinales que reflejen los puntos de vista de todas las partes interesadas, incluyendo los padres.

Comentario

Estrés moral, aunque una frase poco o nada utilizada en las UCIPs de nuestro país, es un concepto, emoción y/o estado que seguramente todos sentimos frecuentemente en el ejercicio de la profesión. Su refiere a la angustia y/u otros sentimientos negativos sufridos cuando el profesional de la salud (médico, enfermera, técnico, etc.) sabe lo que debe hacer (lo moralmente correcto) pero no puede hacerlo por impedimentos externos a él.

Moral se refiere a los valores y las decisiones que cotidianamente tomamos en nuestra sociedad (que en general busca ser pluralista y respetuosa del otro)^{1,2} y estrés a la respuesta perjudicial de nuestra persona frente a un estímulo o situación. Frente a este estrés tenemos la oportunidad de trabajar en dos grupos de factores; la fuente que nos conflictúa (generalmente otras personas) y nosotros mismos. Modificar la opinión de la familia o nuestros colegas y perfeccionar nuestra reacción personal son oportunidades de cultivo de nuestra paciencia, habilidades comunicativas, inteligencia emocional, resiliencia moral, etc.³⁻⁷

Investigar el estrés moral es muy importante, ojalá la buena decisión del "Correo..." de incluir esta investigación estimule el trabajo en nuestro país sobre este tema.

Dr. Jorge O. Selandari

Miembro Subcomisión de Ética Clínica de la SAP
Médico de la UCIP y miembro del comité hospitalario de
ética Hospital de Pediatría J.P. Garrahan
Jefe de Pediatría y Terapia intensiva Pediátrica del
Sanatorio Güemes. Buenos Aires

1. Hardart GE, Devictor DJ, Truog RD. Ethics. En: Nichols DG, ed. *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:180-94.
2. Gracia D. Capítulo 33, Ética médica. En: Rozman C, ed. *Medicina Interna Farreras Rozman*. 13ª ed. Madrid: Harcourt Brace; 1996: Versión CD-Rom.
3. Henrich NJ, Dodek PM, Alden L, Keenan SP, et al. Causes of moral distress in the intensive care unit: A qualitative study. *J Crit Care* 2016;35:57-62.
4. Garros D, Austin W, Carnevale FA. Moral distress in pediatric intensive care. *JAMA Pediatr* 2015;169(10):885-6.
5. Field D, Deeming J, Smith LK. Moral distress: an inevitable part of neonatal and paediatric intensive

care? *Arch Dis Child* 2016;101(8):686-7.

6. Johnstone MJ, Hutchinson A. 'Moral distress' – time to abandon a flawed nursing construct? *Nurs Ethics* 2015;22(1):5-14.
7. Rushton CH. Moral resilience: a capacity for navigating moral distress in critical care. *AACN Adv Crit Care* 2016;27(1):111-9.

PEDIATR PULMONOL 2016 Jul 5. [Epub ahead of print]

Residencia rural, ambiente agropecuario y enfermedades alérgicas en adolescentes argentinos

Rural residence, farming environment, and allergic diseases in Argentinean adolescents
Han YY, Badellino HA, Forno E, Celedón JC.

Resumen

Introducción: existe poca información sobre la residencia en un medio rural o agropecuario y enfermedades alérgicas en Latinoamérica.

Métodos: estudio transversal sobre residencia rural y presencia actual de sibilancias, asma y síntomas de rino-conjuntivitis alérgica, en 1894 adolescentes (edad 13-14 años) que concurrían a 31 escuelas en áreas urbanas y rurales de San Francisco (Córdoba, Argentina). La residencia rural fue clasificada como nunca, previa y actual. La duración de la residencia rural fue categorizada como 0, de 0 a 5 años y >5 años. La presencia actual de sibilancias, asma y rino-conjuntivitis alérgica fueron definidas sobre la base de las respuestas a un cuestionario validado del Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia. Se utilizó regresión logística para el análisis multivariado entre residencia rural y las variables de resultado de interés.

Resultados: luego de ajustar por tabaquismo actual y otras covariables, la residencia rural actual (odds ratio [OR]= 0,15, intervalo de confianza 95% [IC95%]= 0,03-0,81) y la residencia rural por >5 años (OR= 0,32, IC95%= 0,12-0,84) se asociaron en forma significativa con menor probabilidad de presencia de sibilancias. En el análisis multivariado, la residencia actual en un área rural (OR= 0,52, IC95%= 0,32-0,86) y la residencia rural por >5 años (OR = 0,4, IC95%= 0,26-0,73) se asociaron en forma significativa con menor probabilidad de rino-conjuntivitis alérgica. Esta asociación no fue significativa luego de ajustar por residencia actual

en un tambo, la que se asoció significativamente con menor probabilidad de rino-conjuntivitis alérgica. En forma similar, el contacto actual regular con animales de granja se asoció en forma significativa con menor probabilidad de rino-conjuntivitis alérgica.

Conclusiones: entre los adolescentes argentinos, la residencia actual o por >5 años en zona rural se asoció con menor probabilidad de presencia de sibilancias y rino-conjuntivitis alérgica. Estos potenciales efectos protectores podrían explicarse por el medio ambiente del tambo que incluye el contacto regular con los animales de granja.

Comentario

En busca de encontrar factores que expliquen el incremento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en el mundo, se tomó como modelo los estudios del impacto del estilo de vida a partir de la observación epidemiológica realizada en Alemania al comparar ciudades del Este con respecto al Oeste en el proceso de reunificación de ese país. De ahí, se describe la denominada "hipótesis de la higiene" como el estilo de vida occidental predominante en la Alemania Federal que explicaría el incremento de las enfermedades alérgicas asociado a factores socioculturales y ambientales en poblaciones con una misma genética, pero con diferente desarrollo.¹

El reconocimiento, por un lado, que la regulación inmune a expensas de linfocitos T Helper 2 hace prevalecer la respuesta alérgica, y por otro, que la disminución en la exposición a lipopolisacáridos de bacterias Gram negativas medio ambientales, entre otros factores, inducen a esta condición inmune, hizo que se realizaran estudios para observar si la prevalencia de la patología alérgica en zonas rurales era menor que en zonas urbanas.²

Esta observación es contradictoria; no se pudo demostrar en todas las regiones del mundo y probablemente la teoría propuesta de que no solo es el estilo de vida, sino que además la respuesta reguladora de los linfocitos está influida por el momento, el nivel de estímulo y la exposición antigénica, factores que establecerán la condición de la respuesta inmune que limitará o inducirá la enfermedad alérgica.³

Este trabajo muestra que la vida rural tendría en el grupo de adolescentes estudiados un factor protector para la expresión clínica de la rino-conjuntivitis y asma. La observación realizada en una región del Este de la provincia de Córdoba permite plantear la necesidad de mayores estudios que representen la realidad de la Argentina. La observación epidemiológica, reproducible y verificable, permitirá reconocer mecanismos para explicar los factores subyacentes que inducen protección en la vida rural y establecer el rol del modelo de "vida occidental" en el incremento de las enfermedades alérgicas en la infancia.

Dr. Alejandro Lozano

Doctor en Medicina

Pediatra Especialista en Alergia e Inmunología

Profesor de Inmunología. Universidad Católica de Córdoba

1. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(2 Pt 1):358-64.
2. Wawrzyniak P, Akdis CA, Finkelman FD, Rothenberg ME. Advances and highlights in mechanisms of allergic disease in 2015. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(6):1681-96.
3. Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):379-92.

Archivos hace 75 años

Año XII

Diciembre de 1941

Tomo XVI, N° 6

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRÍA

PUBLICACIÓN MENSUAL

(Órgano Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría)

*Hospital de Niños
Servicio de Neuropsiquiatría y Endocrinología*

CONSIDERACIONES SOBRE DOS CASOS DE ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE Y OTRAS AMIOTROFIAS

POR LOS

DRES. AQUILES GAREISO Y PEDRO OSVALDO SAGRERAS

El estudio de la afección que vamos a abordar, se basa en la observación de tres enfermitos del Servicio, dos de los cuales fueron internados a pedido del Prof. J. Hanon.

OBSERVACIÓN N° 1.—Historia clínica N° 787. Florentina C., 13 años, argentina. Peso 38 kgrs., altura 1.47 m. Ingresó el 20 de octubre de 1939. Egresó el 18 de diciembre de 1939.

Antecedentes hereditarios y familiares: Son 5 hijos vivos, no se consignan abortos ni muertos. Abuelos en línea paterna ambos fallecidos. El abuelo materno fallecido a los 39 años, ignora causa. Abuela materna fallecida a los 70 años por achaques de la edad. Un hermano, José, de 15 años, padece de una afección idéntica (véase caso aparte).

Antecedentes personales: Nacida a término. Parto normal. Al año pronunció las primeras palabras, y también comenzó a caminar, no notando alteración alguna en la deambulación. Coqueluche al año y sarampión a los tres. Criada a pecho solamente hasta los 8 meses.

Enfermedad actual: Se inicia a los 3 años por caídas frecuentes, tropezones, dificultad para subir las escaleras; hechos estos que llaman la atención de la familia. Efectivamente, se notaba en ella flojedad en

(*) Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría, en la sesión del 26 de agosto de 1941.

— 548 —

sus pies que se le doblaban provocando caídas. Fué llevada a un Servicio de Ortopedia, donde se le practica la tenotomía bilateral del tendón de Aquiles, quedando enyesada por espacio de dos años, a raíz de lo cual no consigue ninguna mejoría, progresando su enfermedad. Desde hace diez meses acentuación de los trastornos de la marcha; siendo en el presente materialmente imposible, igual que la estación de pie. Se



Figura 1

alimenta por sus propios medios, pero con la dificultad que es fácil de imaginar dado su profundo estado de atrofia de las masas musculares de las manos y cuya iniciación data desde hace 7 años y siempre con carácter progresivo.

Estado actual: Decúbito activo perturbado, pasa de la posición acostada a la sentada por propia voluntad, pero con suma dificultad,

realizando movimientos de lateralidad del tronco y apoyándose con los codos para progresar. De la posición sentada a la de pie la dificultad aumenta, se toma el miembro inferior con bastante dificultad y lo bambolea al borde de la cama; es necesario ayudarla para que la maniobra continúe. El pie se asienta bruscamente en el suelo. Tomada de las axilas, deja pender sus miembros inferiores casi inertes, presentando un "genua-recurbatum" doble. La progresión se realiza con suma dificultad.

Regular estado de nutrición, escaso panículo adiposo. Piel blanca, lisa, elástica. Cráneo subraquicéfalo de 53 cms. de circunferencia, cabello lacio, fino, buena inserción. Frente amplia, facies afilada y con impresión de tristeza. Los miembros superiores presentan una marcada hipotrofia que se extiende desde el codo hasta los dedos de la mano: ésta se encuentra flexionada sobre el antebrazo, siendo la extensión imposible; además los dedos se encuentran también flexionados a expen-



Figura 2

sas de la primera falange, siendo también imposible su extensión. Las regiones tenar e hipotenar han desaparecido lo mismo que los interóseos, dando la clásica mano simiesca. En los miembros inferiores sucede cosa análoga, existe una hipotrofia desde la rodilla hasta el pie; el cual se encuentra en marcado equinismo, siendo imposible la extensión de los dedos del mismo y cuya flexión exagera el equinismo; el pie se muestra blando, frío y succulento. Se aprecia la atrofia en el tercio inferior del muslo (en liga), presentando sus piernas la denominada "pierna de pollo" con hipotermia y acrocianosis que comienza en el tercio inferior del muslo.

Movimientos activos: Se realizan con suma dificultad. Los miembros inferiores se arrastran por el plano de la cama. En los superiores la toma de objetos es incorrecta e insegura, sin embargo, la enferma se alimenta por sus propios medios.

Movimientos pasivos: Se realizan en todos los segmentos, exage-

— 550 —

rándose en la extremidad distal de los mismos, especialmente para los movimientos de flexión; los movimientos de extensión de los dedos se encuentran limitados.

Se observa un ligerísimo temblor intencional.

Hipotonía generalizada de tipo segmentario bien marcada en la extremidad distal de los dedos. Peloteo de pies y manos.

La fuerza muscular muy disminuída. Imposible las maniobras manométricas. Estación de pie no la realiza por sus propios medios, ayudada y sostenida por las axilas, existe un marcado equinismo con "genu-recurbatum" doble. La marcha la ejecuta con suma dificultad arrastrando la punta del pie hacia adelante y dejando asentar pesadamente el pie, sosteniéndose casi exclusivamente sobre las caderas y exagerando su "genu-recurbatum". Marcado steppage. Reflejos: Tricipital, bicipital, supinador, radial y cubital de ambos lados abolidos. Medio pubiano presente en sus dos respuestas, pero disminuído. El patelar y aquiliano de ambos lados abolidos, los abdominales presentes y el plantar indiferente.

No existen trastornos de la sensibilidad en ninguna forma.

Pares craneanos: Motilidad ocular bien en todas sus formas. Discretísimo nistagmus en la mirada extrema. El facial con motilidad conservada pero con discreta amimia.

Lenguaje: Articula bien las palabras. La emisión es lenta y en tono bajo.

Psiquismo: Atención espontánea y provocada conservada. Memoria bien. Asociación de ideas rápida pero con tendencia a la depresión. Parca en el hablar, revela un marcado estado de tristeza, retraída, sin participar en los juegos de las compañeras de sala, ocupa su tiempo en la lectura de temas históricos preferentemente. Amante de la música, esto es lo único que la distrae. De carácter tranquilo, retraída, poco conversadora, parece tener conciencia del grave mal que la aqueja.

Punción lumbar en posición acostada: tensión inicial, 27; final, 6; cantidad extraída, 10 c.c.; aspecto cristal de roca. Maniobra de Queckenstead; alta, 33; baja, 36. Resultado de su examen: (Prot. 1975). Aspecto límpido, cristal de roca. Pandy positiva (+) Nonne Appelt negativa. Albúmina 0.08 gr. %e. Citológico, 1 linfocito por mm.

Examen de otros órganos: Corazón en sus límites normales. Tonos claros y bien timbrados. Tórax, marcada escoliosis a concavidad izquierda. Esbozo de escápula alta. Vibraciones vocales conservadas, sonoridad normal, murmullo vesicular sin ruidos sobreagregados. Abdomen: Caderas ensanchadas, abdomen blando, depresible e indoloro.

Electrodiagnóstico: (ver cuadro).

Muslos	Lado	Corriente farádica		Corriente continua		
<i>Deltoides</i>	Derecho	4	cm.	10	miliampéres	—> +
	Izquierdo	4	cm.	10	"	—> +
<i>Biceps</i>	Derecho	3	cm.	12	miliampéres	—> +
	Izquierdo	3	cm.	12	"	—> +
<i>Triceps</i>	Derecho	4	cm.	10	miliampéres	—> +
	Izquierdo	4	cm.	10	"	—> +
<i>Flexor común</i>	Derecho	3	cm.	10	miliampéres	—> +
	Izquierdo	N. R.		12	"	—> +
<i>Extensor común</i>	Derecho	N. R.		12	miliampéres	—> +
	Izquierdo	N. R.		12	"	—> +
<i>Recto anterior</i>	Derecho	N. R.		N. R.		—
	Izquierdo	N. R.		N. R.		—
<i>Tibial anterior</i>	Derecho	N. R.		N. R.		—
	Izquierdo	N. R.		N. R.		—
<i>Extensor común</i>	Derecho	N. R.		N. R.		—
	Izquierdo	N. R.		N. R.		—
<i>Peroneos</i>	Derecho	N. R.		N. R.		—
	Izquierdo	N. R.		N. R.		—
<i>Gemelos</i>	Derecho	N. R.		12	miliampéres	+> — R
	Izquierdo	N. R.		12	"	+> — R
<i>Abductor corto del pulgar</i>	Derecho	N. R.		N. R.		—
	Izquierdo	2	cm.	12	miliampéres	—> +
<i>Flexor corto del pulgar</i> ...	Derecho	N. R.		N. R.		—
	Izquierdo	N. R.		N. R.		—
<i>Adductor del meñique</i> ...	Derecho	N. R.		N. R.		—
	Izquierdo	N. R.		N. R.		—
<i>Interóseos dorsales</i>	Derecho	N. R.		N. R.		—
	Izquierdo	N. R.		N. R.		—

Examen oftalmoscópico efectuado por el Dr. A. Barbieri. Párpados normales. Motilidad externa conservada. Iris y pupilas: iguales, regulares, reaccionan a la luz normalmente. Fondo de ojos: papilas nítidas, atípicas, con aspecto de atrofia incipiente. No hay signos de éstasis ni hipertensión endocraneana. Campo visual aparentemente conservado. Visión 5/10. Refracción: hipermetropía que no se corrige.

Examen de sangre: Hemoglobina, 80 %; Neutrófilos, 65 %; Eosinófilos, 2 %; Linfocitos, 29 %; Mononucleares, 4 %. (Prot. 5076).

Reacción de Wassermann y Kahn en sangre, negativas (Dr. Vergnolle. Prot. 3862). Análisis de orina, nada de particular.

— 552 —

El 18 de diciembre de 1939 es retirada por el padre.

Estado al egresar del Servicio el mismo que el de su ingreso, habiéndosele tratado con galvanoterapia, reeducación motriz y profilaxis de actitudes viciosas.

OBSERVACIÓN N° 2.—Consultorio Externo. José C., 15 años, argentino. Hermano de la anterior.

Antecedentes hereditarios: Ya conocidos.



Figura 3

Antecedentes personales: Sin importancia.

Enfermedad actual: Inicia su padecimiento alrededor de los 5 años, habiendo deambulado anteriormente con cierta tendencia a caminar incorrectamente.

Estado actual: La inspección reproduce típicamente el cuadro objetivo en cuanto a distribución de la atrofia. Ligeramente ensilladura lumbar. En decúbito supino imposibilidad de realizar una buena extensión del miembro inferior izquierdo. Ambos miembros inferiores presentan la típica atrofia en liga, las piernas tipo de pollo, cilíndricas, sin relieve muscular de la masa gemelar, cianosis e hipotermia desde el tercio inferior del muslo. Ambos pies con marcado peloteo, muestran las siguientes particularidades: los dos dedos gordos en franca abducción, en cambio los dos últimos en adducción, llamando la atención la cortedad de los cuatro últimos dedos, en especial del cuarto. Aparato genital bien desarrollado.

Movimientos fibrilares (fibrilación muscular) en toda la zona del vasto interno derecho. Reflejo medio pubiano de Guillaín y Alajouanine, presente en su respuesta superior, muy disminuido en la inferior. Reflejo medio plantar algunos movimientos defensivos. No hay Babinski ni sucedáneos. Arreflexia patelar y aquiliana. En los miembros superiores, toda la serie de reflejos tendinosos ausentes. Columna vertebral, discretísima escoliosis a concavidad izquierda dorsolumbar. Atrofia distal bilateral de miembros superiores, acentuándose además a medida que se acerca a la periferia, terminando en franca atrofia de las eminencias tenar e hipotenar, interóseos y lumbricales; estando los dedos flexionados sobre la palma de la mano, sin recubrir el pulgar, con imposibilidad de tomar correctamente el dinamómetro y sin alcanzar a hacer mover las agujas. Deambulación con steppage franco. Marcha posible sin ayuda. Se ha hecho tenotomía del tendón de Aquiles derecho hace 5 años. No acusa trastornos de la sensibilidad. Pupilas redondas, iguales, discretamente excéntricas. Reflejo fotomotor conservado. Motilidad ocular conservada. Estado psíquico: Cursa 2º año del Colegio Nacional. Atención conservada, así como la espontánea y provocada. Discreta estrechez de conciencia. Retraído, algo deprimido, poco expansivo, tímido. Sus amistades están concentradas en su casa y en sus hermanos. Buen estudiante. Lleva una vida interior intensa.

En el Instituto Municipal de Radiología y Fisioterapia se ha obtenido el siguiente electrodiagnóstico, efectuado el 5 de diciembre de 1939 (ver cuadro adjunto).

CRONAXIA

Electrodiagnóstico de José C.

Músculo	der.	no reacciona	izq.	no reacciona
Músculo tibial	der.	no reacciona	izq.	no reacciona
.. peroneo	..	no reacciona	..	no reacciona
.. gemelos	..	neg. 22 Ma. Cxr. 10.75	..	neg. 15. Ma. Cxr. 17.5
.. cuádriceps.	..	no reacciona	..	neg. 22. Ma. Cxr. 12.5
.. deltoides	..	neg. 14 Ma. Cxr. 1.88	..	neg. 17. Ma. Cxr. 0.63
.. bíceps	..	neg. 10. Ma. Cxr. 0.43	..	neg. 12. Ma. Cxr. 0.43
.. flexor	..	neg. 12. Ma. Cxr. 3.90	..	neg. 10. Ma. Cxr. 14.
.. extensor	..	no reacciona	..	pos. 23. Ma. Cxr. 10.
.. tenar	..	neg. 13 Ma. Cxr. 14.	..	no reacciona

— 554 —

OBSERVACIÓN Nº 3.—Historia clínica Nº 455. María E. M., 8 años, argentina. Peso, 24.600 kgrs.; altura, 1.27. Ingresa el 11 de marzo de 1937. Egresada el 7 de diciembre de 1939. Antecedentes hereditarios y familiares: Padres sanos. Un hijo setemesino muerto a las 24 horas de nacer. Cuatro hijos vivos. Único enfermo, María E.



Figure 4

Antecedentes personales: Nacida a término, parto espontáneo. Pronunció las primeras palabras y caminó alrededor del año. Ha padecido coqueluche a los dos años, sarampión 6 meses después, a los 4 años crup (traqueotomía).

Enfermedad actual: Al iniciar la marcha, la madre se apercibió que la niña lo hacía de manera incorrecta, pues desviaba su pie izquier-

do hacia adentro. A los 3 años, como se produjera igual fenómeno en el pie opuesto, fué intervenida ortopédicamente (presenta una cicatriz de 5 cms. de largo sobre el borde interno del tendón de Aquiles). Hace 2 años los dedos de ambas manos se han ido flexionando lenta y paulatinamente, imposibilitando su manejo habitual.

Estado actual: Niña en decúbito indiferente, que realiza los cambios con cierta dificultad, llamando la atención la posición de los miembros inferiores, que se encuentran aproximados a nivel de las rodillas y separadas ambas piernas además de una muy ligera rotación interna, estando ambos pies dirigidos hacia adentro. En las extremidades superiores se observa deformación de ambas manos, consistente en una acen-



Figura 5

tuada flexión de los dedos sobre la palma de la mano, las primeras falanges discretamente en extensión con respecto a los metacarpianos. En la estación de pie firme, tiende a buscar apoyo sin aumentar la base de sustentación, acabando por apoyar con el borde externo del pie derecho, mientras el izquierdo apoya con toda la planta del pie, colocándose en franco "talus-valgus". Llama la atención la atrofia de la eminencia tenar e hipotenar de ambas manos estando fuertemente contraídos los flexores.

Movimientos activos: La flexión de la pierna sobre el muslo se realiza en ambos lados, en cambio no puede ejecutar ningún movimiento en las articulaciones de ambos pies ni tampoco en la de los dedos. En los miembros superiores se hallan conservados los del hombro, brazos y

— 556 —

antebrazos. En las manos leves movimientos de flexión y extensión de las muñecas y casi nulos en los dedos.

Movimientos pasivos: Miembros inferiores al principio leve resistencia que desaparece posteriormente. Igual acontece en los miembros superiores.

Discreta hipotonía en miembros superiores a excepción de las manos. Fuerza imposible de investigar al dinamómetro.

La marcha la realiza a pequeños pasos, sin ayuda, el tronco se inclina hacia adelante flexionando la pelvis y rotando la misma hacia la derecha. Equinismo marcado del pie izquierdo, apoyando con toda la planta del pie mientras el miembro inferior derecho se coloca en



Figura 6

varus-equino. Durante ésta, usa sus brazos a manera de balancines, maniobra que le es necesaria, si no tambalea.

Reflejos: Ambos tríceps abolidos. Bíceps, supinador, radial, cubital y palmar muy disminuidos en ambos lados. El patelar y aquiliano abolidos. Los abdominales sup. y medio presentes pero el inferior disminuído. El plantar abolido en ambos lados.

No existen trastornos de la sensibilidad objetiva ni subjetiva.

Pupilas reaccionan bien a la luz y acomodación. La motilidad ocular y la mímica conservada.

El psiquismo es bueno aunque la enfermita es un tanto retraída, poco comunicativa, tranquila, juega poco con sus compañeras de sala.

Un examen de sangre, da: Hemoglobina 70 %; Glóbulos rojos, 3.600.000; Glóbulos blancos, 8.400; Relación globular, 435. Valor globular, 0.97. Neutrófilos, 42 %. Eosinófilos, 6 %. Linfocitos, 50 %. Mononucleares, 2 %.

Reacción de Wassermann y Kahn en sangre, negativas.

Después de una reactivación se obtiene una reacción de Kahn positiva débil. El examen oftalmológico practicado por el Dr. A. Barbieri acusa los siguientes datos: Motilidad externa conservada. Pupilas reaccionan a la luz. Fondo de ojos normales, aunque con aspecto retiniano de heredolúes. Visión conservada, normal igual 10/10. Refracción: emétrope.

El electrodiagnóstico practicado por el Dr. A. Marque (Prot. N° 3635), da el siguiente resultado: Inexcitabilidad a ambas corrientes de los músculos. Extensor común de ambos miembros superiores. Recto anterior, tibial anterior, extensor común, peroneo de ambos miembros inferiores. Hipoexcitabilidad a ambas corrientes: Flexor común de ambos miembros superiores y gemelos de ambos miembros inferiores.

Inexcitabilidad en ambas manos y a ambas corrientes de los músculos abductor corto del pulgar y adductor del meñique. Inexcitabilidad a ambas corrientes: adductor del pulgar izquierdo e interóseos dorsales izquierdos. Inexcitabilidad farádica e hipoexcitabilidad galvánica de los interóseos dorsales derechos. Hipoexcitabilidad a ambas corrientes del adductor del pulgar derecho.

El 7 de diciembre de 1939 se ausenta de la sala con permiso por un mes y medio con su cuadro un tanto mejorado o mejor dicho fijado, ya que la marcha se hace con bastante soltura, dentro de su steppage. Se alimenta por sus propios medios, bien que con la inhabilidad propia del estado de las masas musculares de sus manos, pero dentro de esto es una adquisición que lo haga por sus propios medios.

Durante su internación en el Servicio ha sido tratada con inyecciones de Benerva (Vitamina B), e inyecciones de Hepactron, galvanoterapia, masoterapia y reeducación.

Analizadas ya nuestras observaciones, estudiaremos brevemente la afección.

ETIOLOGÍA.—1° *Frecuencia*: No es una enfermedad excepcional, si bien no común en la infancia. En nuestro Servio desde 1910 hasta la fecha, hemos observado 5 casos: dos hermanos presentados en el Congreso Ibero Americano de Medicina e Higiene de ese año por uno de nosotros (Garciso). Los dos del presente trabajo, y uno cuya historia trunca, aunque típica, no traemos por faltarnos su documentación iconográfica.

2° *Herencia*: Se trata de una afección hereditaria y familiar. Existen sin embargo, casos aislados. Por lo general se encuentran atacados de 3 ó más personas de una misma familia. Como caso

— 558 —

excepcional Herringham cita 26 personas atacadas en una familia. La herencia puede ser directa o indirecta.

3º *Sexo*: El sexo masculino parece más atacado. Crouzon estima cinco veces más frecuente en el hombre. En algunas familias las mujeres no se encuentran atacadas, aunque sus hijos varones sí. La herencia neuropática es muy fácil de observar, cuando no aparece la similar.

4º *Influencia de las infecciones*: Se ha observado en ciertos casos, después del sarampión, viruela, escarlatina, tifoidea, malaria y aun de otras infecciones mal determinadas, la aparición de esta afección. En nuestros enfermos no se puede atribuir a ningún proceso infeccioso. No es de extrañar que así suceda, no interviniendo directamente en la producción de la amiotrofia, sino como afección desencadenante o coincidente, dado que las enfermedades infecciosas y la enfermedad de Charcot-Marie aparecen a la misma edad generalmente. El papel desencadenante se justificaría en algunos casos, al considerar a la amiotrofia como una afección degenerativa familiar del sistema nervioso, la cual se iniciaría a raíz del desequilibrio orgánico producido por la enfermedad infecciosa.

MARCHA, DURACIÓN Y TERMINACIÓN.—La marcha es larga, e insidiosa, a veces con períodos de calma. La progresión de la atrofia es lenta; por tal motivo pueden llegar a vivir muchos años. Dejérine cita dos casos que fallecieron a los 67 y 72 años. Una observación de Sainton tenía 81 años y todavía vivía. La terminación o muerte se debe a una enfermedad intercurrente.

SINTOMATOLOGIA RESUMIDA

A) <i>Período inicial</i>		Comienzo en la infancia o adolescencia.
		Aparición lenta e insidiosa.
		Atrofia: 1º miembros inferiores. 2º miembr. superiores.
		Trastornos funcionales { Dificultad para calzarse. pequeños { Tocar el piano, etc.

B) Período de estado	Acentuación de la atrofia . . .	a) Miembros inferiores.	Atrofia en liga. Pierna de pollo. Del tercio del muslo al pie.
		b) Miembros superiores.	Mano Aran-Duchenne. Atrofia en puño. Del tercio superior. Del tercio superior
	Simetría de la atrofia.		
	Forma peroneal de atrofia.		
	Pie en varus equino.		
	Movimientos activos dificultados en pequeñas articulaciones.		
	Movimientos pasivos exagerados.		{ Genu-valgum { Genu-recurbatum
	Mano en garra tipo Aran-Duchenne.		
	Marcha modificada. Steppage. Pataleo.		
		Trastornos funcionales mayores	{ Imposibilidad de escribir. { Id. trabajos finos y delicados. { Abrocharse, etc.
	Sacudidas musculares	{ Fibrilaciones. { Temblores en extremidades.	
	Reflejos tendinosos	{ 5/10 abolidos { 4/10 normales. { 1/10 aumentados.	
	Alteraciones de sensibilidad subjetiva	{ Calambres. { Dolores (a veces).	
	Alteraciones eléctricas	{ Hipoexcitabilidad farád. y galván. { Inexcitabilidad en músculos atrofiados.	
	Trastornos vasomotores	{ Hipotermia. Sudores. { Mano succulenta. { Signos de Glossy-Skin.	
	Trastornos de nervios ópticos.	{ Casos de Vizioli. { Sainton, Ballet y Rose.	
	Trastornos psíquicos	{ Ligera depresión (nuestra obs. 1ª). { Narcolepsia (Soca). { Rareza de carácter (Sainton).	

DIAGNÓSTICO.—Afección de diagnóstico en general fácil, especialmente cuando ya la atrofia se ha instalado y ha pasado el período de debut. La aparición en la infancia, la coexistencia de la misma afección en otros hermanos o ascendientes, la atrofia simétrica ascen-

— 560 —

tando en la extremidad distal de los miembros y respetando la raíz de los mismos, así como la cara y el tronco; la clásica atrofia en liga, con la pierna de pollo de los miembros inferiores, y la atrofia en puño en los superiores; las reacciones eléctricas de comprobación temprana, las sacudidas musculares con ausencia de retracciones tendinosas y trastornos vasomotores del tipo de "glossy skin" dan una fisonomía de por sí muy clara para poder confundir esta afección con otras, sin embargo, enumeramos rápidamente algunas enfermedades que tienen cierto parentesco para hacer el diagnóstico diferencial.

Con la *parálisis cerebral infantil*. Puede confundirse cuando toma el tipo peroneal, pero esta es unilateral y existe contractura o estados espasmódicos, síntoma que no se observa en la amiotrofia. Además, es una afección que se inicia en los primeros meses o años de la vida, cuando no a raíz del nacimiento.

Con la *diplejía cerebral infantil*. La diferencia está en que los cuatro miembros están contracturados con hiperreflexia sin amiotrofias, existiendo generalmente un déficit mental que no se observa en la enfermedad de Charcot-Marie.

Con la *esclerosis lateral amiotrófica* (enfermedad de Charcot). Comienza por los miembros superiores, con manos de tipo de Aran Duchenne, pero la parálisis es espasmódica y con piramidalismo, toma los miembros inferiores, se acompaña de retracciones fibrotendinosas y termina con trastornos bulbares que no se observan en esta afección.

Con la *poliomielitis anterior crónica*. Comienza por las manos que presentan rápidamente la deformación en garra, luego se toma la raíz del miembro, la evolución es muy distinta, más breve quedando la enfermedad completa en un tiempo mucho más corto que en la amiotrofia que nos ocupa, pudiendo además observarse la parálisis de ciertos pares craneales.

Con la *siringomielia*. Existe, es cierto, deformación de las manos del tipo que nos ocupa, pero los miembros inferiores presentan fenómenos espásticos, hiperreflexia y piramidalismo, trastornos tróficos, escoliosis, tórax deformado y trastornos disociativos en la sensibilidad.

Con la *neuritis intersticial hipertrofica y progresiva de Dejerine y Sottas*. Presenta muchos signos de contacto como ser: afección familiar, aparición en la infancia, atrofia que toma el mismo tipo en las manos pero con deformaciones en el pie, dando un pie varus muy acentuado, las manos en garra, pero existen síntomas diferenciales tales como la incoordinación entre los miembros superiores e in-

feriores, con dificultad en la marcha, signo de Romberg, existencia de movimientos coreicos en la cabeza y tronco, fenómenos oculares como miosis, lentitud del reflejo fotomotor, nistagmus y últimamente hipertrofia de los troncos nerviosos; que le da su característica típica además, las reacciones eléctricas presentan trastornos más graves. Sin embargo, Marinesco y Raymond creen encontrar una semejanza entre las dos afecciones, parentesco que rechaza rotundamente De-jérine.

Con la *enfermedad de Friedreich y la heredoataxia cerebelosa de Pierre Marie*. Tiene puntos de contacto, tales como la edad del comienzo y además de ser familiar. Si bien existen en las tres deformaciones de los pies, cabe recordar el muy especial conocido con el nombre de pie de Friedreich, que siempre está presente en esta enfermedad, la cual juntamente con la heredoataxia cerebelosa acusa trastornos de la palabra (tipo escandida), nistagmus, temblor intencional y marcha cerebelosa que no se observa en la amiotrofia Charcot-Marie. Además la hiperreflexia es a regla en general con el signo de Babinski en la heredoataxia cerebelosa. En tanto en la enfermedad de Friedreich se observa conjuntamente con el Babinski una franca presencia de los reflejos de automatismo medular señalados por Babinski y Jarkowski, confirmada posteriormente su frecuencia relativa por Pierre Marie, todo lo cual no se constata en la amiotrofia de Charcot-Marie.

A. Austregésilo apoyándose en sus trabajos y en los de su escuela, sienta el concepto de que la atrofia de Charcot-Marie, la neuritis hipertrófica de De-jérine-Sottas y la enfermedad de Friedreich tienen entre ellas un gran parentesco, el cual hallaría su confirmación en una observación anatómoclinica de Aris Borges Fortes en la cual este autor estudia un caso de enfermedad de Friedreich que presentaba una amiotrofia del tipo de Charcot-Marie, indiscutible.

Esto nos lleva a pensar que la amiotrofia de Charcot-Marie es una forma clínica o un eslabón más entre la serie de enfermedades que forman ese gran núcleo de afecciones que Mollaret en su tesis sobre la enfermedad de Friedreich clasifica de "Heredo-degeneración espinocerebelosa", en la cual entraría la citada enfermedad, la heredoataxia cerebelosa y también de acuerdo a la tesis sostenida por Austregésilo, la amiotrofia Charcot-Marie y la atrofia tipo De-jérine-Sottas.

Con la *polineuritis crónica múltiple*. Tiene semejanza cuando toma los mismos músculos que la amiotrofia. Sin embargo, en esta

— 562 —

afección la impotencia es más marcada, hay retracciones tendinosas, la marcha es rápida, en varias semanas está constituida la enfermedad, la evolución es por brotes, en tanto que la amiotrofia es lenta y continuada. La primera llega a invadir la raíz del miembro mientras que el Charcot-Marie la respeta. Además, puede evolucionar hacia la curación y retroceder totalmente mientras la amiotrofia no se modifica. Además no existen antecedentes familiares y los trastornos de la sensibilidad son más intensos. Nuestra enferma de la historia clínica número 455 es un caso dudoso, como se aprecia por la evolución de la afección, ésta no solo no ha progresado, sino que dos años después de su ingreso la marcha la realiza mejor, no acusó nunca trastornos de la sensibilidad y no registra antecedentes familiares, ya que sus cuatro hermanos vivos no padecen afección neurológica alguna. Queda un interrogante, que la evolución confirmará si se trata de una amiotrofia o de una polineuritis crónica múltiple. Creemos justificar así con esta observación la dificultad que puede presentarse al neurólogo para una interpretación lo más exacta posible de casos semejantes, ya que la confusión se ha hecho y se sigue haciendo aún, solamente la evolución repetimos confirmaría o no el diagnóstico sentado, quedando a veces un interrogante del mismo.

Con la *distrofia muscular progresiva*. Aunque enfermedad familiar y de comienzo en edad temprana, se diferencia por comenzar por la raíz del miembro, tomar el tronco, presentar pseudohipertrofia muscular, provocar ensilladura lumbar y de no estar acompañada de contracciones fibrilares, ni reacciones eléctricas degenerativas, sino simplemente de orden cualitativo. Además en la amiotrofia Charcot-Marie no se observa jamás la clásica manera de treparse ni incorporarse que adoptan estos enfermos.

Con la *atrofia de Werdnig-Hoffmann*. Es una enfermedad que comienza en la infancia, muy temprano, a veces antes del año; toma la raíz de los miembros, primeros los inferiores, luego los superiores y cuello, avanza hacia la extremidad distal (centrífuga), mientras la amiotrofia lo hace hacia la raíz (centrípeta). Se acompaña de adiposis subcutánea, siendo la atrofia en masa, y la importancia funcional es mucho mayor, así como la hipotonía, siendo la existencia corta en las formas típicas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.—Hoffmann en 1889 hace el primer estudio anatómopatológico.

Sainton encuentra lesiones de las células de las astas anteriores con disminución de volumen y alteraciones ligeras. Las astas posteriores están atrofiadas y disminuidas en número. Existe atrofia de las fibras nerviosas. Los cordones posteriores están alterados en toda su extensión. Existe degeneración de los cordones de Goll y de Burdach, más intensa en la parte superior de la médula. Hay alteraciones en las células de los ganglios espinales. Las lesiones de los nervios son moderadas. Marinesco encuentra disminución de las fibras mielínicas, lesiones de los músculos intensas en las partes afectadas. Macroscópicamente se aprecia disminución del volumen de las fibras, luego aumento del tejido conjuntivo reemplazando al músculo.

Marinesco, además de lo anotado, encuentra lesiones de las raíces posteriores, lesiones que no han constatado Dejerine y Armand Delille.

PRONÓSTICO.—En cuanto a la vida, es bueno en general. Respecto al funcionamiento de los miembros es malo, especialmente para movimientos delicados, finos, que necesitan cierta precisión. Sin embargo, son posibles los movimientos de los miembros, útiles para la vida corriente, siendo muy relativa la impotencia en algunos casos a pesar de los muchos años de enfermedad.

TRATAMIENTO.—Es únicamente paliativo por no decir ineficaz. Se ha utilizado la fisioterapia en forma de corriente galvánica, con resultado muy problemático. En algunos casos se ha recurrido a intervenciones ortopédicas para corregir ciertas deformaciones de los pies, con resultado negativo. El uso de aparatos ortopédicos para lo mismo, así como calzados especiales, es de utilidad muy relativa.

Ultimamente y tratándose de una enfermedad familiar degenerativa del sistema nervioso, se han utilizado los extractos totales de hígado y los preparados a base de vitamina B y E. Tratándose de afecciones de evolución tan larga e insidiosa, no podemos adelantar ninguna conclusión, pero tenemos por norma tratar a todas las afecciones degenerativas del neuroeje con los citados productos. El tiempo dirá si son útiles o no.

Probióticos y constipación funcional en niños

Probiotics and functional constipation in children

Señor Editor:

La constipación funcional en niños constituye un motivo frecuente de consulta en la atención ambulatoria y principalmente en el consultorio de Gastroenterología Pediátrica donde representa el 30% del total de atenciones. Teniendo en cuenta la etiología multifactorial de esta condición, dentro del tratamiento se ha planteado el uso de Probióticos, basado en la diferencia que existe entre la microbiota intestinal de pacientes con constipación y pacientes sanos.¹

Como sabemos, los probióticos son microorganismos vivos, que cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio en la salud de los individuos y se ha reportado que incrementarían la peristalsis intestinal debido a la disminución del pH en el lumen intestinal por la producción de ácidos grasos de cadena corta.²

La mayoría de estudios de investigación administrando probióticos, tanto en adultos como en niños, involucraron organismos de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Desafortunadamente los estudios publicados hasta la fecha han tenido resultados contradictorios, como se observan en las cuatro revisiones sistemáticas publicadas recientemente²⁻⁵ donde no solo se evidencia la muy limitada disponibilidad de estudios de investigación controlados, sino también diferentes criterios de inclusión en la selección de los pacientes, número pequeño de participantes en los grupos que recibieron placebo, el uso de diferentes cepas y dosis de probióticos y otras deficiencias metodológicas como falta de aleatorización y enmascaramiento. Además no se realizó el reporte de efectos adversos de los probióticos en la población estudiada.

Opinamos que todas estas deficiencias metodológicas encontradas en los diferentes estudios de investigación con el uso de probióticos en constipación infantil, no permiten establecer evidencia estadística suficiente para recomendar su uso en forma rutinaria.

Recomendamos que se realicen mayores ensayos clínicos controlados para relacionar adecuadamente el uso de probióticos con la mejoría del tránsito colónico y la consistencia de las deposiciones, considerados aspectos claves en la fisiopatología de la constipación. Hasta la fecha y con la evidencia actual, además del elevado e

innecesario costo económico que implica su uso, los probióticos solo deberían utilizarse con fines de investigación.

Rámig Aranda-López^{1,a}
ramig_2303_al@hotmail.com
Helen Siancas-Pacheco^{1,a}
alexasiancas25@gmail.com
Alexis Ormeño-Julca^{2,b}
alexisojulca@yahoo.es

1. Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Lambayeque - Perú.
2. Hospital Regional Lambayeque.
- a Estudiante de Medicina Humana.
- b Médico Gastroenterólogo Pediatra.

REFERENCIAS

1. Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, et al. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation. *Acta Paediatr* 1998;87:836.
2. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomized controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010;16:69-75.
3. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, et al. Constipation in children. *Clin Evid (Online)* 2010;2010:ii:0303.
4. Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, et al. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. *Arch Dis Child* 2009;94:117-31.
5. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, et al. Nonpharmacologic treatments for childhood constipation: systematic review. *Pediatrics* 2011;128:753-61.

Llanto inexplicado del lactante

Excessive crying in infants

Estimados miembros del Comité Editorial:

Respecto al interesante artículo del Dr. Patricio Kenny: Llanto excesivo en los primeros meses de vida. Revisión. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(4):368-374.

Quiero mencionar que una de las alteraciones orgánicas en la que se debe pensar es que el llanto sea debido a SED. Esto se observa con frecuencia en lactantes con uropatías que tienen mala respuesta a la hormona antidiurética y pierden agua libre de solutos. Una forma sencilla de diagnosticar el problema es medir la concentración de Na sérico (natremia). Si el niño tiene hipernatremia [Na] mayor de 145 mEq/L, lo más sencillo es aportarle agua entre las mamadas

Esa simple prueba hace que el llanto desaparezca y resuelve al problema. Este fenómeno es frecuente y su solución está en

manos del pediatra de cabecera. Recordemos que en esa etapa de la vida el hambre y la sed se expresan igual.

Saluda atte.

Dr. Horacio A. Repetto

Director de la Carrera Especialista en Pediatría.
Sede Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"
Facultad de Medicina - UBA

Comentarios respecto del artículo "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"

Comments about the article: "Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine".

Estimados Editores de

Archivos Argentinos de Pediatría

En el número *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2) apareció publicada al pie de la página 142 bajo el título **CORRECCIÓN**, la nota en relación al error encontrado en el artículo, "*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.

En la citada corrección se hace mención a que "...Por error se incluyó el Hospital Universitario Austral y sus profesionales no participaron en la elaboración del estudio ni contribuyeron con pacientes".

Me parece pertinente expresar los siguientes comentarios:

1. Nos enteramos de la existencia de este trabajo, en el cual se nos menciona como centro participante, de manera casual al recibir el número de la revista. Esto generó sorpresa y asombro dado que ninguno de los profesionales de nuestro Servicio habían sido convocados para trabajar en el mismo, ni tampoco se recibió ningún pedido formal a nuestra Institución a través del Comité de Investigación o de la Unidad de Investigación Clínica.
2. El trabajo se presenta como un estudio de base poblacional. Los centros participantes han sido el Hospital Pediátrico F. Falcón y el Hospital Juan Sanguinetti, siendo solo el primero pediátrico. Teniendo esto en consideración, y que nuestro Hospital brinda atención a una

parte considerable de la población pediátrica del partido, no correspondería considerar al estudio publicado como poblacional, y debería ser corregido en el artículo.

3. La descripción de conflicto de intereses referida en el artículo, donde los autores manifiestan no tener ninguno a declarar, se contraponen con la mención del financiamiento, en la que se hace referencia al laboratorio que aportó fondos a través de la cooperadora de uno de los centros participantes, sin aclarar de qué forma fueron utilizados, al igual que la participación o no del mencionado laboratorio en el trabajo y la confección del manuscrito.

Espero que esta simple y breve aclaración pueda contribuir de alguna manera a mantener la excelencia y la rigurosidad de *Archivos Argentinos de Pediatría*.

Dr. Néstor D. Panattieri

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Austral

En respuesta

In response

Estimado Editor de

Archivos Argentinos de Pediatría

Agradezco hacernos llegar las observaciones del Dr. Néstor D. Panattieri; tal como se expresa en el primer punto la corrección fue debidamente aclarada en *Arch. Argent Pediatr* 2016; 114(2).

Cabe mencionar que el subsidio recibido es por su modalidad de tipo independiente y no tiene restricción alguna para los investigadores, como es bien conocido por quienes trabajamos en campo de la investigación clínica, lo que implica que el patrocinante no participa del diseño, análisis ni publicación de resultados. El único compromiso adquirido frente al requerimiento de este subsidio es el cumplimiento de las normas de buenas prácticas en investigación clínica así como con las normas vigentes en el lugar que se realiza el estudio. En este caso en particular, nosotros hemos seguido estrictamente el protocolo genérico de valoración de impacto de las vacunas neumocócicas incluidas en Calendario que recomienda la OPS/OMS y que hubiéramos usado en la primera versión de este estudio hace algunos años atrás.¹

Como se desprende de la lectura de nuestra publicación, este es un estudio cuasiexperimental y como tal no está libre de sesgos inherentes al

diseño. Sin embargo, el objetivo principal de este estudio fue medir el impacto de la vacuna 13 valente, vacuna obligatoria y gratuita del Calendario nacional a partir del año 2012. Cabe aclarar además, que no se trata de un estudio de incidencia que mida la cantidad de neumonías ajustada por la población del Partido de Pilar, razón por la cual los centros que participaron en el estudio permiten justificar las conclusiones de efectividad del uso de la vacuna en la población de Pilar y los resultados no se ven afectados por la falta de incorporación de otros centros de salud.

En los estudios cuasiexperimentales el periodo pre vacunación claramente “controla” los resultados del periodo post vacunación y ambos deben ser similares en términos de población, denominadores, estrategias y políticas de atención. En nuestro estudio, los hospitales públicos se han mantenido estables en estas políticas desde el año 2003 a la fecha y han servido como herramienta de trabajo para demostrar la efectividad de la vacuna PCV13 frente a neumonía en nuestra realidad.

Esperamos que esta simple y breve aclaración contribuya a satisfacer las dudas del Dr. Panattieri.

Dra. Angela Gentile^a
Dra. Julia Bakir^a
Dra. Isabel Fernandez^b
Dra. Laura Bialorus^b
Dra. Mabel Terluk^b

a. Hospital de Niños R. Gutiérrez de Buenos Aires

b. Hospital Pediátrico Federico Falcón. Del Viso.

1. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Department of Vaccines and Biologicals. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. Geneva: WHO, 2001. [Acceso: 1 de julio de 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66956/1/WHO_V_and_B_01.35.pdf

Acerca del editorial del Dr. Ceriani Cernadas *About editorial Dr. Ceriani Cernadas*

El artículo del Dr. José María Ceriani Cernadas “El desafío de reducir los errores de medicación en las unidades de cuidado intensivo neonatal” muestra la realidad de la atención de los recién nacidos y de las deficiencias estructurales de esa etapa de la vida que exige una evaluación especial para que se convierta en un ser humano normal

o cuasi normal ya que la curación ofrece una esperanza de vida y/o con pequeñas alteraciones que posiblemente se irán aliviando y/o curando en el correr del tiempo.

Actuar frente al paciente con gran “cuota” de querer salvarle la vida implica una ardua atención especial que supera la normal y hay que ser un médico con un gran bagaje de paciencia y de sabiduría para intentar “salvarlo” de la situación difícil que padece.

Para ello será necesario que el médico actúe con la mente clara y esperanzada en la consulta y piense solo en el que está atendiendo y actúe como ser humano normal que solo le interesa el paciente neonato que está en sus manos, reaccionando como ser humano comprometido con la vida y queriendo prolongar esa vida cuyo futuro es incierto.

Estar frente a esa situación no es fácil, por un lado se ha esfumado el deseo del estudiante de medicina que quería salvar a todos y por otro lado el flamante médico no tiene el tiempo, la paciencia y el coraje suficiente para estudiar “el caso”, intentar un posible diagnóstico y además pensar en su posible curación.

Si bien hay casos muy complicados que no podrán revertir la situación en un tiempo normal y acicateado porque su tiempo también está comprometido en otro nosocomio de atención de la salud donde no suelen presentarse estos casos difíciles... y el profesional que no tiene la capacidad y el coraje suficiente para ayudar al paciente se retira al afrontar estas situaciones límites que no son fáciles... pero los grandes maestros de la medicina que nos precedieron quedaban junto al paciente y a sus padres explicándoles que era difícil la situación del paciente pero que había que esperar para comprobar el efecto del tratamiento proporcionado que podría revertir el estado del paciente.

Además explicar que es necesario que además de la medicación necesita la presencia afectiva de sus padres y del profesional tratante para intentar seguir viviendo.

Por otra parte me pregunto si los médicos de reciente juramento sabrán ejercer la medicina junto a la cuna con un ser de difícil curación o de un futuro incierto.

Por otra parte el abuso de medicamentos para que cure “más rápido” no reemplaza a la reacción del cuerpo vivo que lucha con su propia fuerza ontológica para lograr una recuperación cuasi normal presagiente de un ser humano que

ansia vivir su vida empujado y ayudado por profesionales experimentados que no abusan de medicamentos "milagrosos" que a la larga pueden hacer una reacción "en contra" y el paciente queda a la deriva y no se produzca su curación.

Por lo tanto hay que saber esperar que con la medicación adecuada y con un exhaustivo control la reacción del soma del paciente luchará con el

único deseo de vivir su vida presente y la de su futuro.

La vida del presente neonato es la gran incógnita de esa persona que quizás en el futuro será un médico que salvará a muchos otros neonatos.

Dra. María Isabel Herrera
Socia Vitalicia SAP