



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

Editoriales

Las revistas pediátricas del Cono Sur. Semejanzas y diferencias
N. E. Rossato

Editores de revistas biomédicas y divulgación de sus propios
conflictos de intereses
A. Aguilar

Comentario

Uso de broncodilatadores en bronquiolitis: ¿sí o no?
F. Ferrero, et al.

Artículos originales

ASQ-3: validación del Cuestionario de Edades y Etapas para la
detección de trastornos del neurodesarrollo en niños argentinos
A. M. Romero Otalvaro, et al.

Contribución de la dieta a la exposición al plomo de niños
de 1 a 7 años en La Plata, Buenos Aires
E. Martins, et al.

La visión de médicos pediatras de atención primaria de la salud sobre
la anemia infantil y el suplemento con hierro
Y. Sguassero, et al.

Evaluación del manejo del dolor de la patología facial y oral en un
Servicio de Urgencias Pediátrico y tras el alta domiciliaria
Y. Aguilar de la Red, et al.

El valor de proteínas de fase aguda y la prueba *LightCycler® SeptiFast*
en el diagnóstico de infecciones bacterianas y virales en niños
G. Bozlu, et al.

Mortalidad neonatal y factores asociados en recién nacidos
internados en una Unidad de Cuidados Neonatales
J. C. Lona Reyes, et al.

Marcadores de inflamación y desarrollo de tolerancia en la
proctocolitis alérgica
H. T. Nacaroglu, et al.

Composición corporal y gasto energético en población de niños y
adolescentes con mielomeningocele
C. Caminiti, et al.

Morbilidad en cirugía de cardiopatía congénita en un hospital
público en Argentina
M. Althabe, et al.

Prevalencia de deficiencia de vitamina K y factores asociados en
pacientes con fibrosis quística sin aporte suplementario
P. Krzyżanowska, et al.

Red nacional para la atención de niños/as con fisuras orales:
organización, funcionamiento y primeros resultados
A. Cassinelli, et al.

Estado nutricional antropométrico, bioquímico e ingesta alimentaria
en niños escolares de 6 a 14 años, General Pueyrredón, Buenos Aires,
Argentina
L. Lázaro Cuesta, et al.

Infecciones por *Staphylococcus aureus* metilino resistente
adquirido en la comunidad: hospitalización y riesgo de letalidad en
10 centros pediátricos de Argentina
Á. Gentile, et al.

Comunicaciones breves

Enfermedad de Hashimoto en una cohorte de 29 niños y adolescentes.
Epidemiología, evolución y comorbilidad a corto y largo plazo
E. Gómez López, et al.

Osteomielitis en niños quemados: diez años de experiencia
M. T. Rosanova, et al.

Tratamiento opioide del dolor mixto en pacientes pediátricos
asistidos por el equipo de Cuidados Paliativos. Cinco años de
experiencia

María L. Yazde Puleio, et al.

Fusión de labios menores vulvares. Experiencia en un hospital
pediátrico

A. Rubinstein, et al.

Artículos especiales

Muerte encefálica y donación de órganos en unidades de cuidados
intensivos pediátricos de Argentina. Estudio multicéntrico
G. Bonetto, et al.

Esofagitis eosinofílica y atresia esofágica: ¿casualidad o causalidad?
K. V. Stave Salgado, et al.

6 minutos

P. R. Justich Zabala

Actualización

Deficiencia de vitamina D en la práctica clínica pediátrica
G. Cediel, et al.

Presentación de casos clínicos

Pediatría práctica

Utilización de la pulsera de identificación en el recién nacido.

¿Un método seguro?

M. del C. Covas, et al.

Éxito del sondaje en la obstrucción congénita de la vía lagrimal.

Diez años de experiencia

S. Bravo-Beltrán, et al.

Educación médica

Prueba de concordancia de *script*: primera experiencia en pediatría
de alcance nacional

M. Hamui, et al.

Sociedad Argentina de Pediatría

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su
diagnóstico y tratamiento

Comité Nacional de Alergia

¿Cuál es su diagnóstico?

Pitiriasis liquenoide

M. J. Ferretti, et al.

Presentación del nuevo caso clínico

Correo de la SAP

Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Sobre la patogénesis y clínica de la neumonía producida por el
kerosene

Erich Nassau, et al.

Cono Sur

Resúmenes de trabajos seleccionados publicados en las revistas de
las Sociedades de Pediatría del Cono Sur 2016

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2017

Colaboradores de la sección *Correo de la SAP*, año 2017

Cartas al editor

Miembro de la
Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE)
y de la **Asociación Internacional de Pediatría (IPA)**

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dra. Stella Maris Gil

Vicepresidente 1°

Dr. Omar Leonardo Tabacco

Vicepresidente 2°

Dra. María Eugenia Cobas

Secretario General

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Tesorero

Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Pro-Tesorero

Dr. Gastón Pablo Pérez

Secretaria de

Educación Continua

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Secretario de

Actas y Reglamentos

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretaria de Medios y

Relaciones Comunitarias

Dra. Rosa Inés Pappolla

Secretario de

Relaciones Institucionales

Dr. Carlos Gustavo Wahren

Secretaria de Subcomisiones,

Comités y Grupos de Trabajo

Dra. Verónica Sabrina Giubergia

Secretaria de

Regiones, Filiales y Delegaciones

Dra. Laura Beatriz Moreno

Vocal 1°

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Vocal 2°

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Vocal 3°

Dra. María Ernestina Reig

Coordinación Técnica

Dra. Alicia Nora Luis

**Director del Consejo de
Publicaciones y Biblioteca:**

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Editor

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Editora Asociada

Dra. Norma E. Rossato

Editores Asistentes

Dra. Verónica Aguerre

Dra. Adriana Aguilar

Dr. Pablo Durán

Dr. Fernando Ferrero

Dra. Hebe González Pena

Dr. Conrado Llapur

Dra. Paula Otero

Dra. Susana Rodríguez

Dra. María Elina Serra

Comité Editorial

Dr. Ernesto Alda (Hospital Privado del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires)

Dra. Elena Cisaruk de Lanzotti (Instituto del Niño, Rosario, Santa Fe)

Dr. Mario A. del Barco (Hospital Público Materno Infantil, Salta)

Dr. Horacio Federico González (Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata, Buenos Aires)

Dr. Jorge Murno (Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires)

Dr. Héctor Pedicino (Hospital Italiano, Córdoba)

Comité Editorial Internacional

Dr. Fernando Álvarez (Canadá)

Dr. Raúl Bustos (Uruguay)

Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasil)

Dr. José A. Castro-Rodríguez (Chile)

Dr. Horacio S. Falciglia (EE. UU.)

Dr. Pablo Justich (España)

Dra. Susan Niermeyer (EE. UU.)

Dr. Víctor Penchaszadeh (EE. UU.)

Dr. Alberto Roseto (Francia)

Dr. Máximo Vento (España)

Consejo Asesor

Dr. Enrique Abeyá Gilardón

Dr. Ramón Exeni

Dr. Horacio Repetto

Dr. Carlos Wahren

Secretaría: Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio

Corrección de estilo: Jezabel Proverbio

**Integrante de la Red SciELO y del Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas.
Indizada en Medline, en Index Medicus Latinoamericano versión Lilacs - CD,
en Science Citation Index Expanded (SCIE) y en Active Embase Journals.**

Reglamento de Publicaciones: <http://www.sap.org.ar/archivos>

Publicación bimestral.

Versión electrónica: <http://www.sap.org.ar/archivos>

Tirada de esta edición: 10 000 ejemplares.

Inscripción Registro de la Propiedad Intelectual: N° 682.782. Registro Nacional de Instituciones: N° 0159.

Inscripción Personas Jurídicas: NC 4029 - Resolución N° 240/63. Inscripción Derecho de Autor N° 869.918.

Los trabajos y opiniones que se publican en *Archivos* son de exclusiva responsabilidad de los autores. Todos los derechos reservados. Los contenidos de los avisos de publicidad son responsabilidad exclusiva del anunciante.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida en ninguna forma y por ningún medio electrónico, mecánico, de fotocopia, grabación u otros, sin autorización previa escrita de la *Sociedad Argentina de Pediatría*.

Secretaría: Av. Coronel Díaz 1971/75 (C1425) Buenos Aires (Argentina).

Telefax: (0054-11) 4821-8612/2318 • E-mail: publicaciones@sap.org.ar • Internet: <http://www.sap.org.ar>

Suscripciones: Anual individual (socios): \$ 500. Instituciones: \$ 1500.

Para exterior: Países limítrofes: USD 70; resto de América Latina: USD 80; otros países: USD 100 (franqueo incluido).

Forma de pago:

- Giro postal o bancario a nombre de: **Sociedad Argentina de Pediatría no a la orden.**
- Débito automático por tarjeta de crédito.
- Pago *on line* en: <http://www.sap.org.ar>

Editoriales

- 2 **Las revistas pediátricas del Cono Sur. Semejanzas y diferencias**
Norma Elena Rossato
- 3 **Editores de revistas biomédicas y divulgación de sus propios conflictos de intereses**
Adriana Aguilar

Comentario

- 5 **Uso de broncodilatadores en bronquiolitis: ¿sí o no?**
Fernando Ferrero y José A. Castro Rodríguez

Artículos originales

- 7 **ASQ-3: validación del Cuestionario de Edades y Etapas para la detección de trastornos del neurodesarrollo en niños argentinos**
Ana M. Romero Otaño, Nora Grañana, Nadia Gaeto, María de los A. Torres, María N. Zamblera, María A. Vasconez, Claudia Misenta, María E. Rouvier y Jane Squires
- 14 **Contribución de la dieta a la exposición al plomo de niños de 1 a 7 años en La Plata, Buenos Aires**
Enrique Martins, Agustina Malpeli, Daniel Asens, Luis Telese, Victoria Fasano, Vanía Vargas, Marina Tavella y Jorge E. Colman Lerner
- 21 **La visión de médicos pediatras de atención primaria de la salud sobre la anemia infantil y el suplemento con hierro**
Yanina Sguassero, Marcia M. Guerrero y Mariana Romero
- 28 **Evaluación del manejo del dolor de la patología facial y oral en un Servicio de Urgencias Pediátrico y tras el alta domiciliaria**
Yurena Aguilar de la Red, Gema Manrique Martín, Gloria Guerrero Márquez, Concepción González Herrero, Paula Vázquez López y Concepción Míguez Navarro
- 35 **El valor de proteínas de fase aguda y la prueba *LightCycler® SeptiFast* en el diagnóstico de infecciones bacterianas y virales en niños**
Gulcin Bozlu, Huseyin Tanriverdi, Gonul Aslan y Necdet Kuyucu
- 42 **Mortalidad neonatal y factores asociados en recién nacidos internados en una Unidad de Cuidados Neonatales**
Juan C. Lona Reyes, René O. Pérez Ramírez, Leonardo Llamas Ramos, Larissa M. Gómez Ruiz, Edith A. Benítez Vázquez y Virginia Rodríguez Patiño
- e1 **Marcadores de inflamación y desarrollo de tolerancia en la proctocolitis alérgica**
Hikmet T. Nacaroglu, Semiha Bahceci Erdem, Ersin Durgun, Sait Karaman, Cahit Baris Erdur, Canan S. Unsal Karkner y Demet Can
- e8 **Composición corporal y gasto energético en población de niños y adolescentes con mielomeningocele**
Carolina Caminiti, Carola Saure, Julieta Weglinski, Fernanda de Castro y Lilita Campmany
- e14 **Morbilidad en cirugía de cardiopatía congénita en un hospital público en Argentina**
María Althabe, Ricardo Rodríguez R., María Balestrini, Alberto Charroqui, Mariela Krynski, Ana M. Lenz, Mercedes Montonati, Guillermo Moreno, María L. Pilan, Ricardo Magliola y Pablo García Delucis
- e19 **Prevalencia de deficiencia de vitamina K y factores asociados en pacientes con fibrosis quística sin aporte suplementario**
Patrycja Krzyżanowska, Sławomira Drzymala-Czyż, Nataliya Rohovyk, Lyudmyla Bober, Jerzy Moczko, Marta Rachel y Jarostaw Walkowiak
- e26 **Red nacional para la atención de niños/as con fisuras orales: organización, funcionamiento y primeros resultados**
Agustina Cassinelli, Nadia Pauselli, Agustina Piola, Claudia Martinelli, José L. Alves de Azevedo, María P. Bidondo, Boris Groisman, Pablo Barbero, Rosa Liascovich y Ana Sala
- e34 **Estado nutricional antropométrico, bioquímico e ingesta alimentaria en niños escolares de 6 a 14 años, General Pueyrredón, Buenos Aires, Argentina**
Lorena Lázaro Cuesta, Analía Rearte, Sergio Rodríguez, Melina Niglia, Horacio Scipioni, Diego Rodríguez, Rosalía Salinas, Claudia Sosa y Stella Rasse
- e47 **Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: hospitalización y riesgo de letalidad en 10 centros pediátricos de Argentina**
Angela Gentile, Julia Bakir, Gabriela Ensink, Aldo Cancellara, Enrique V. Casanueva, Verónica Firpo, Martín Caruso, María F. Lución, Alejandro Santillán Iturres, Fabiana Molina, Héctor J. Abate, Andrea Gajo Gane, Santiago López Papucci y Grupo de Trabajo de Staphylococcus aureus

Comunicaciones breves

- 56 **Enfermedad de Hashimoto en una cohorte de 29 niños y adolescentes. Epidemiología, evolución y comorbilidad a corto y largo plazo**
Eliot Gómez López, Ana P. Nso-Roca, Mercedes Juste Ruiz y Ernesto Cortés Castell
- 59 **Osteomielitis en niños quemados: diez años de experiencia**
María T. Rosanova, Carla Voto, Susana Carnovale, Nidia Tramonti, Jimena Lema, José L. Pinheiro, Adela Isasmendi, Verónica Álvarez, Rosa M. Villasboas, Santiago Laborde y Hugo Basilico
- 62 **Tratamiento opioide del dolor mixto en pacientes pediátricos asistidos por el equipo de Cuidados Paliativos. Cinco años de experiencia**
María L. Yazde Puleio, Karina V. Gómez, Ana Majdalani, Vilma Pigliapoco y Gisella Santos Chocler
- 65 **Fusión de labios menores vulvares. Experiencia en un hospital pediátrico**
Anahí Rubinstein, Gisel Rahman, Paula Rizzo y Dolores Ocampo

Artículos especiales

- e54 **Muerte encefálica y donación de órganos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de Argentina. Estudio multicéntrico**
Germán Bonetto, Pedro Taffarel, Melisa Gamerman, Facundo Jorro Barón, Carolina Gaviña, Laura Flores, Emanuel Fernández, Andrea Zifferman, Gustavo Debaisi, Marcelo Acerenza, Jorge Selandari, Luis Landry, Ariel Cacciamano, Alfredo Clavel, Patricia Capocasa, Bernardo Calvo y Marcial Angos
- e61 **Esofagitis eosinofílica y atresia esofágica: ¿casualidad o causalidad?**
Karen V. Stave Salgado y Ana M. Rocca
- e70 **6 minutos**
Pablo R. Justich Zabala

Actualización

- e75 **Deficiencia de vitamina D en la práctica clínica pediátrica**
Gustavo Cediel, Johanna Pacheco-Acosta y Carlos Castillo-Durán†

Presentación de casos clínicos

e82-e150

Pediatría práctica

- 72 **Utilización de la pulsera de identificación en el recién nacido. ¿Un método seguro?**
María del Carmen Covas, Brenda Salvatierra, Valeria Velázquez y Ernesto R. Alda
- 77 **Éxito del sondaje en la obstrucción congénita de la vía lagrimal. Diez años de experiencia**
Sofía Bravo-Beltranena y Martín A. Zimmermann-Paiz

Educación médica

- e151 **Prueba de concordancia de *script*: primera experiencia en pediatría de alcance nacional**
Magalí Hamui, Juan Pablo Ferreira, Milagros Torrents, Fernando Torres, Mariano Ibarra, María F. Ossorio, Luis Urrutia y Fernando Ferrero

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

- 51 **Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento**
Comité Nacional de Alergia

¿Cuál es su diagnóstico?

- 83 **Pitiriasis liquenoide**
María J. Ferretti, Diego Amoedo, Rocío Delgué y Javiera González Velardo
- 85 **Presentación del nuevo caso clínico**

Correo de la SAP

- e156 **Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios**

Archivos hace 75 años

- e163 **Sobre la patogénesis y clínica de la neumonía producida por el kerosene**
Erich Nassau y S. Rosenbaum

Cono Sur

- e173 **Resúmenes de trabajos seleccionados publicados en las revistas de las Sociedades de Pediatría del Cono Sur 2016**
- 86 **Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2017**
- 88 **Colaboradores de la sección *Correo de la SAP*, año 2017**

Cartas al editor

e183-e185

Editorials (full text in e-version)

- 2 **Pediatric journals of the Southern Cone. Similarities and differences**
Norma Elena Rossato
- 3 **Editors of biomedical journals and the disclosure of their own conflicts of interest**
Adriana Aguilar

Comment (full text in e-version)

- 5 **Bronchodilators in bronchiolitis: Yes or no?**
Fernando Ferrero and José A. Castro Rodríguez

Original articles (full text in e-version)

- 7 **ASQ-3: Validation of the Ages and Stages Questionnaire for the detection of neurodevelopmental disorders in Argentine children**
Ana M. Romero Otalvaro, Nora Grañana, Nadia Gaeto, María de los A. Torres, María N. Zamblera, María A. Vasconez, Claudia Misenta, María E. Rouvier and Jane Squires
- 14 **Contribution of diet to lead exposure among children aged 1 to 7 years in La Plata, Buenos Aires**
Enrique Martins, Agustina Malpeli, Daniel Asens, Luis Telese, Victoria Fasano, Vanía Vargas, Marina Tavella and Jorge E. Colman Lerner
- 21 **The perspective of primary health care pediatricians regarding childhood anemia and iron supplementation**
Yanina Squassero, Marcia M. Guerrero and Mariana Romero
- 28 **Assessment of orofacial pain management in a pediatric emergency department and at home after discharge**
Yurena Aguilar de la Red, Gema Manrique Martín, Gloria Guerrero Márquez, Concepción González Herrero, Paula Vázquez López and Concepción Míguez Navarro
- 35 **The value of acute phase reactants and LightCycler® SeptiFast test in the diagnosis of bacterial and viral infections in pediatric patients**
Gulcin Bozlu, Huseyin Tanrıverdi, Gonul Aslan and Necdet Kuyucu
- 42 **Neonatal mortality and associated factors in newborn infants admitted to a Neonatal Care Unit**
Juan C. Lona Reyes, René O. Pérez Ramírez, Leonardo Llamas Ramos, Larissa M. Gómez Ruiz, Edith A. Benítez Vázquez and Virginia Rodríguez Patiño
- e1 **Markers of inflammation and tolerance development in allergic proctocolitis**
Hikmet T. Nacaroglu, Semiha Bahceci Erdem, Ersin Durgun, Sait Karaman, Cahit Baris Erdur, Canan S. Unsal Karkner and Demet Can
- e8 **Body composition and energy expenditure in a population of children and adolescents with myelomeningocele**
Carolina Caminiti, Carola Saure, Julieta Weglinski, Fernanda de Castro and Liliana Campmany
- e14 **Morbidity in congenital heart surgery in a public hospital in Argentina**
María Althabe, Ricardo Rodríguez R., María Balestrini, Alberto Charroqui, Mariela Krynski, Ana M. Lenz, Mercedes Montonati, Guillermo Moreno, María L. Pílan, Ricardo Magliola and Pablo García Delucis
- e19 **Prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients**
Patrycja Krzyżanowska, Sławomira Drzymala-Czyż, Nataliya Rohovyk, Lyudmyla Bober, Jerzy Moczko, Marta Rachel and Jarosław Walkowiak
- e26 **National Health Care Network for children with oral clefts: organization, functioning, and preliminary outcomes**
Agustina Cassinelli, Nadia Pauselli, Agustina Piola, Claudia Martinelli, José L. Alves de Azevedo, María P. Bidondo, Boris Groisman, Pablo Barbero, Rosa Liascovich and Ana Sala
- e34 **Anthropometric and biochemical assessment of nutritional status and dietary intake in school children aged 6-14 years, Province of Buenos Aires, Argentina**
Lorena Lázaro Cuesta, Analía Rearte, Sergio Rodríguez, Melina Niglia, Horacio Scipioni, Diego Rodríguez, Rosalía Salinas, Claudia Sosa and Stella Rasse
- e47 **Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: hospitalization and case fatality risk in 10 pediatric facilities in Argentina**
Ángela Gentile, Julia Bakir, Gabriela Ensinck, Aldo Cancellara, Enrique V. Casanueva, Verónica Firpo, Martín Caruso, María F. Lución, Alejandro Santillán Iturres, Fabiana Molina, Héctor J. Abate, Andrea Gajo Gane, Santiago López Papucci and Grupo de Trabajo de Staphylococcus aureus

Brief reports (full text in e-version)

- 56 **Hashimoto's disease in a cohort of 29 children and adolescents. Epidemiology, clinical course, and comorbidities in the short and long term**
Eliot Gómez López, Ana P. Nso-Roca, Mercedes Juste Ruiz and Ernesto Cortés Castell
- 59 **Osteomyelitis in burn children: Ten years of experience**
María T. Rosanova, Carla Voto, Susana Carnovale, Nidia Tramonti, Jimena Lema, José L. Pinheiro, Adela Isasmendi, Verónica Alvarez, Rosa M. Villasboas, Santiago Laborde and Hugo Basílico
- 62 **Opioid treatment for mixed pain in pediatric patients assisted by the Palliative Care team. Five years of experience**
María L. Yazde Puleio, Karina V. Gómez, Ana Majdalani, Vilma Pigliapoco and Gisella Santos Chocler
- 65 **Labial adhesions: Experience in a children's hospital**
Anahí Rubinstein, Gisel Rahman, Paula Riso and Dolores Ocampo

Special articles (full text in e-version)

- e54 **Brain death and organ donation in Argentine pediatric intensive care units. A multicenter study**
Germán Bonetto, Pedro Taffarel, Melisa Gartnerman, Facundo Jorro Barón, Carolina Gaviña, Laura Flores, Emanuel Fernández, Andrea Zifferman, Gustavo Debaisi, Marcelo Acerenza, Jorge Selandari, Luis Landry, Ariel Cacciamano, Alfredo Clavel, Patricia Capocasa, Bernardo Celvo and Marcial Angos
- e61 **Eosinophilic esophagitis and esophageal atresia: coincidence or causality?**
Karen V. Stave Salgado and Ana M. Rocca
- e70 **6 minutes**
Pablo R. Justich Zabala
- Review (full text in e-version)**
- e75 **Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice**
Gustavo Cediell, Johanna Pacheco-Acosta and Carlos Castillo-Durán

Case reports

e82-e150

Practical pediatrics

- 72 **Use of the identification bracelet in the newborn. A safe method?**
María del Carmen Covas, Brenda Salvatierra, Valeria Velázquez and Ernesto R. Alda
- 77 **Success in probing for congenital nasolacrimal duct obstruction. Ten years experience**
Sofía Bravo-Beltranena and Martín A. Zimmermann-Pai

Medical education

- e151 **Script Concordance Test: first nationwide experience in pediatrics**
Magali Hamui, Juan Pablo Ferreira, Milagros Torrents, Fernando Torres, Mariano Ibarra, María E. Ossorio, Luis Urrutia and Fernando Ferrero

Sociedad Argentina de Pediatría

Commissions, Committees and Working Groups

- S1 **Food allergy in children: recommendations for diagnosis and treatment**
National Committee of Allergy

What is your diagnosis?

- 83 **Pityriasis lichenoides**
María J. Ferretti, Diego Amoedo, Rocío Delgué and Javiera González Velardo
- 85 **New clinical presentation**

Selected papers from current literature

e156 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

- e163 **About the pathogenesis of pneumonia caused by kerosene**
Erich Nassau and S. Rosenbaum

Southern countries

- e173 **Selected abstracts of papers published in the journals of the Pediatric Societies of Southern Countries 2016**

86 **List reviewers, 2017**

88 **List of contributors of comments of selected papers from current literature, 2017**

Letters

e183-e185

Las revistas pediátricas del Cono Sur. Semejanzas y diferencias

Pediatric journals of the Southern Cone. Similarities and differences

El día 13 de octubre del corriente año, se llevó a cabo en Fortaleza, Brasil, la XXII Reunión de Editores de Revistas Pediátricas de las Sociedades de Pediatría del Cono Sur.

Este encuentro anual, ininterrumpido desde hace más de 20 años, se desarrolla en un ambiente de camaradería, cordialidad, compromiso y deseos de ser cada vez mejores. El intercambio de experiencias en contextos muy diferentes según cada país, muestra el amplio abanico de posibilidades que tienen las publicaciones científicas, inevitablemente ligadas al marco histórico que les toca vivir.

Por un lado, se utiliza un idioma técnico en común. Desde hace años, gracias a la iniciativa de los editores de las principales revistas científicas reunidos en Vancouver, Canadá, se construyó una base teórica denominada *Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas*.¹ Si bien estas recomendaciones no se basan en evidencia científica, debemos reconocer que han dado uniformidad al estilo de la escritura científica, son útiles para cualquier tipo de presentación y contienen el mínimo necesario para escribir y publicar en forma clara, precisa y breve, los tres grandes secretos del mundo editorial científico.

Por otra parte, un aspecto enriquecedor en nuestro encuentro fue ver una gran variedad de matices presentes en las revistas pediátricas. Se podría pensar que el ideal es alcanzar un contenido similar al de las revistas de primera línea internacionales. Sin embargo, no es así.

Estuvieron presentes editores de los países del Cono Sur representantes de las revistas de las Sociedades de Pediatría de Uruguay, Paraguay, Chile, Brasil y Argentina, y también muchos editores de Brasil. No pudo concurrir el representante de Bolivia. La reunión se hizo dentro del marco del 38° Congreso Brasileño de Pediatría, 15° Congreso Brasileño de Docencia y 10° Congreso Brasileño de Investigación. Una de las actividades programadas fue una mesa redonda dedicada a las principales revistas científicas de Brasil. Participaron editores de revistas de sociedades científicas, de comunidades educativas y centros asistenciales.

Cada revista con objetivos diferentes; había lugar para la investigación, la docencia, la preservación del patrimonio histórico de cada institución, la reflexión profunda sobre los valores humanos y las historias de vida de pacientes y profesionales.

Asistencia, docencia e investigación son tres pilares de la vida profesional que nunca deberían faltar, y las publicaciones científicas son el punto de encuentro de estas tres facetas. Se investiga para adquirir nuevos conocimientos, se publica para difundirlos, se lee para conocer, para enseñar, para mejorar la práctica profesional y para hacer nuevas preguntas que darán origen a futuras investigaciones. La verdad es transitoria.

El circuito del conocimiento no debería detenerse nunca.

El rol de los editores es de enorme responsabilidad. La investigación científica aporta innumerables datos, pero no todos tienen el sustento metodológico que les confiere validez. La tarea editorial es precisamente hacer llegar a la comunidad aportes nuevos, relevantes y confiables, para avanzar en la búsqueda inagotable del conocimiento.

Pero, para generar conocimiento se necesitan recursos y las publicaciones científicas son parte de la forma de conseguir esos recursos. Es más probable que se apoye a investigadores con trayectoria reconocida, que publiquen en revistas de primera línea, de difusión internacional.

La definición de "primera línea" podría hacerse de múltiples maneras pero, para hacerlo en forma cuantitativa y medible, se usan los indicadores bibliométricos, es decir, las medidas de la importancia de una publicación a través de su visibilidad, de la cantidad de citas que tienen sus artículos, de la inmediatez con que son citados, etc. El más conocido indicador es el factor de impacto, con virtudes y defectos, pero elegido por las agencias de apoyo a la investigación para evaluar los proyectos que solicitan recursos.²

Lo ideal parecería ser que cada comunidad científica (por su localización geográfica o por su especialización) contase con una publicación de alto factor de impacto. Construir esa publicación implica elegir esa opción y descartar otras. Los mejores artículos por su valor científico y su calidad editorial serán los aceptados para publicación. Las revistas de alto factor de impacto aceptan alrededor del 10% de los artículos que reciben. El 90% restante deberá buscar otros caminos de difusión. Y es allí donde se comprende la diversidad de publicaciones científicas y la diversidad de opciones.

Aspirar a la primera línea implica mucha exigencia. La política editorial de estas revistas puede parecer "cruel" para los autores cuyos manuscritos son rechazados. Pero hay que decodificar este rechazo de otra manera. No es una crueldad, no es un fracaso, no se debería poner el rechazo en términos "ad hominem" como si el rechazo fuera una descalificación personal, como tampoco lo inverso, es decir, sentir que por el prestigio del autor o su colaboración con la revista en situaciones anteriores, su trabajo debería ser aceptado.

El rechazo de un manuscrito significa simplemente que no alcanza los requisitos que esa revista científica ha establecido como necesarios para continuar el proceso editorial. Los motivos señalados en la revisión son recursos valiosos para mejorar el manuscrito y alcanzar su publicación en otra revista.³

Otro tema emergente fue el de los recursos para sostener una publicación científica, en algunos casos sostenidas por las Sociedades Científicas a las que pertenecen, en otros, por la publicidad de medicamentos, insumos o equipamientos médicos, en otros por el aporte de los mismos autores que desean publicar.

La transición de las publicaciones en papel hacia los formatos electrónicos, por razones ecológicas, prácticas y económicas es una realidad,⁴ pero también implica un desafío a la obtención de recursos a través de la publicidad. El papel perdura, se ve. Lo electrónico parece efímero. Sin embargo, la sociedad toda va hacia ese cambio, hacia nuevas formas de comunicarse.

El acceso libre al conocimiento científico es un reclamo universal. Las revistas con difusión abierta cumplen esa función solidaria de compartir el conocimiento con la comunidad. Pero los aspectos materiales forman parte de la vida cotidiana. No es un tema agradable pero en situaciones económicamente difíciles, puede plantearse la necesidad de pedir a los autores su contribución para enfrentar los costos del proceso editorial o de parte de ellos como pueden ser las traducciones a otros idiomas.

Como vemos, una publicación científica es una artesanía hecha a la medida de la comunidad a la que pertenece. Eso es lo que define sus objetivos más o menos exigentes pero siempre se debe aspirar a la excelencia, por respeto al trabajo de los autores y editores y a la confianza que los lectores depositan en ella.

Al finalizar la reunión de editores todos sentimos que recibimos mucho, quizás más de lo que pudimos dar al compartir nuestras experiencias, dificultades, formas de superarlas, proyectos futuros y nuevos desafíos. El camino recorrido por cada una de las revistas, facilita el camino de las otras. Esperemos encontrarnos el año próximo con el mismo entusiasmo y compromiso. ■

Norma Elena Rossato
Editora Asociada

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.2>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.2>

Cómo citar: Rossato NE. Las revistas pediátricas del Cono Sur. Semejanzas y diferencias. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):2-3.

REFERENCIAS

1. ICMJE. Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas. *Rev Esp Salud Pública*. 2017;91. [Consulta 3-11-2017]. Disponible en <http://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2016.pdf>
2. Rueda-Clausen Gómez CF, Villa-Roel Gutiérrez C, Rueda-Clausen Pinzón CE. Indicadores bibliométricos: origen, aplicación, contradicción y nuevas propuestas. *MedUNAB* 2005; 8(1);29-36. [Consulta 3-11-2017]. Disponible en: <http://132.248.9.34/hevila/Medunab/2005/vol8/no1/5.pdf>
3. Ferrero F. Publicación científica: ¿Cómo enfrentar el rechazo? *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(2):98-100.
4. Gómez Rodríguez G, Gallo Estrada MC. El proceso de transición de las revistas académicas: de impreso a digital. *Paakat: Revista de Tecnología y Sociedad*. Año 6, Núm. 10, marzo-agosto 2016. [Consulta 3-11-2017]. Disponible en: <http://www.udgvirtual.udg.mx/paakat/index.php/paakat/article/view/265>

Editores de revistas biomédicas y divulgación de sus propios conflictos de intereses

Editors of biomedical journals and the disclosure of their own conflicts of interest

Continuando con el tema de los conflictos de intereses de las publicaciones científicas, recientemente en el *British Medical Journal (BMJ)* se publicó el artículo de Liu y col.,¹ sobre los vínculos financieros de los editores de revistas médicas. Según la investigación, aproximadamente la mitad de los editores de 52 prestigiosas revistas médicas en EE.UU., recibieron pagos de la industria farmacéutica y empresas de dispositivos médicos en el año 2014.

Recientemente, en un artículo especial² publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría* a propósito de un suplemento en el *Journal of the American Medical Association (JAMA)* dedicado a conflictos de interés, se abordó en forma extensa el complejo tema de los conflictos de intereses en diferentes escenarios: conflictos reales o percibidos de médicos, investigadores, asociaciones profesionales, sociedades científicas, revistas biomédicas entre otros actores.

El estudio observacional y retrospectivo de Liu y col¹, tuvo por objetivo estimar los pagos financieros

de la industria a los editores de revistas en EE. UU. Se seleccionaron 2 editores médicos (en jefe o asociado) de 52 revistas de 26 especialidades, con alto factor de impacto para su especialidad. Se recabaron los pagos generales y de investigación recibidos de compañías farmacéuticas y fabricantes de dispositivos médicos en 2014, a través de la base de datos públicos *Open Payments*. Además, se comparó la magnitud de los pagos entre las revistas según la especialidad y se buscó en los sitios web las políticas de conflictos de intereses editoriales y si eran de fácil acceso público.

De 713 editores elegibles, 361 (50,6%) recibió pagos de investigación en el año 2014. Los pagos generales más altos los recibieron los editores de revistas de endocrinología, cardiología, gastroenterología, reumatología y urología. Los pagos fueron más elevados para las especialidades que dependen de dispositivos costosos (cardiología, ortopedia). Las políticas de conflicto de intereses del editor fueron fácilmente accesibles (dentro de los cinco minutos de búsqueda) en 17/52 (32,7%) revistas.

Los autores concluyen que “los pagos de la industria a los editores de revistas son comunes y a menudo importantes, en particular para ciertas subespecialidades. Los editores de revistas deberían reconsiderar sus políticas de conflicto de intereses y el impacto que las relaciones del editor con la industria pueden tener en la confianza del público en los trabajos de investigación publicados”.

El artículo citado, con una metodología muy correcta, realizó un minucioso análisis de la situación de los editores médicos de influyentes publicaciones científicas con respecto a pagos e intereses comerciales con la industria. El trabajo, según los autores, es el primero que explora los pagos a médicos que las compañías farmacéuticas presentan obligatoriamente en la base de acceso público *Open Payments*.

“El *Open Payments* es un programa federal de EE. UU., requerido por la Ley de Cuidado de Salud Asequible, que recopila información sobre los pagos generales que las compañías farmacéuticas y de dispositivos, le hacen a los médicos y hospitales universitarios por cuestiones como viajes, comidas, obsequios, honorarios por conferencias e investigación. También incluye los intereses de propiedad (acciones u otros) que los médicos o sus familiares directos tienen en estas compañías. Esta información se halla a disposición del público en el sitio web”.³

Los pagos a los editores abarcaron desde montos bajos o ninguno hasta cifras tan importantes como 10 millones de dólares. Por otro lado, se halló que solo el 30% de las revistas del estudio publicaron políticas editoriales de conflictos de intereses fácilmente accesibles en su página web. Más aún, las políticas aun cuando estaban disponibles eran variables. También, se halló que la política de conflictos de intereses en una revista (*Anesthesiology*) era tan detallada y accesible que podría servir de ejemplo.¹

Entre las políticas o reglamentos de publicación de la mayoría de las revistas biomédicas los autores de los trabajos publicados deben divulgar las fuentes de financiación y otros conflictos de intereses relacionados con su estudio. Asimismo, se les solicita a los revisores decir si tienen conflictos de interés para cada artículo en particular. Sin embargo, y solo recientemente, el tema de la divulgación de los conflictos de intereses de los editores (en jefe/asociados/asistentes) de las publicaciones científicas está bajo análisis.

Se reconoce que podría existir la posibilidad de sesgo durante el proceso de revisión y/o en el de publicación. Cierta predisposición a favor o en contra en la decisión para la publicación pudiera estar influenciada por intereses comerciales y/o personales.

El procedimiento adecuado sería evitar toda situación que pueda crear un conflicto de intereses, incluso el aparente y/o el potencial conflicto. Sin embargo, nadie está exento de un posible conflicto. No se debería prejuzgar. Weschler (varios años atrás) en una editorial a propósito de este tema se refirió a una afirmación concluyente de Richard Smith, ex editor de *BMJ*, que decía que “el conflicto de intereses es una condición, no un comportamiento”.⁴

Tener conflictos de intereses entonces no es un acto nocivo o perjudicial. El problema no es tener conflictos, el problema es el ocultamiento.

El *Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas* (ICMJE, por sus siglas en inglés) estipula que la determinación final sobre una publicación de un artículo no debe estar influenciada por ningún tipo de conflictos.⁵ Sin embargo, este accionar no está estandarizado. Cada revista debería formular e implementar las políticas de divulgación de los conflictos de intereses necesarias para asegurar, en la mayor medida posible, la transparencia editorial. Por el momento, la honestidad de todas las partes involucradas parecería ser la política más adecuada. ■

Adriana Aguilar
Editora Asistente

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.3>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.3>

Cómo citar: Aguilar A. Editores de revistas biomédicas y divulgación de sus propios conflictos de intereses. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):3-4.

REFERENCIAS

1. Liu JJ, Bell CM, Matelski JJ, et al. Payments by US pharmaceutical and medical device manufacturers to US medical journal editors: retrospective observational study. *BMJ* 2017;359:j4619.
2. Serra ME. Conflictos de interés: claroscuros entre los principios y el fin. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):501-4.
3. Centers for Medicare and Medicaid Services. Open payments. Baltimore: CMS;2017. [Acceso: 20 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.cms.gov/openpayments/>
4. Wechsler AS. Conflict of interest: What's a journal to do? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(4):771-2.
5. *International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals.* ICMJE; 2017. [Acceso: 20 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/>

Pediatric journals of the Southern Cone. Similarities and differences

On October 13th of this year, the XXII Meeting of Editors of Pediatric Journals of the Southern Cone Pediatric Societies was held in Fortaleza, Brazil.

This meeting, that has been held annually for 20 years, takes place in an environment of camaraderie, cordiality, commitment and desire for continuous improvement. The exchange of experiences in settings that vary from country to country displays the wide range of possibilities that scientific publications have, inevitably linked to their particular historical contexts.

On the one hand, a common technical language is used. For many years, thanks to the initiative of the editors of the main scientific journals who meet in Vancouver, Canada, a theoretical basis, *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*¹ was developed. While these recommendations are not based on scientific evidence, we must recognize that they have helped to give consistency to the style of scientific writing, and that they are useful for any type of presentation and contain the basic guidelines that are necessary to write and publish clear, accurate and brief works, which are the three great secrets of the scientific publishing world.

On the other hand, seeing a wide range of nuances in pediatric journals has been enriching. One might think that the ideal situation is to develop content similar to that of first-class international journals. However, this is not the case.

Editors of official scientific publications of the pediatric societies from Uruguay, Paraguay, Chile, Brazil and Argentina attended the meeting. The representative of Bolivia could not attend the meeting. The meeting was held within the framework of the 38th Brazilian Congress of Pediatrics, the 15th Brazilian Congress of Teaching and the 10th Brazilian Congress of Research. One of the scheduled activities was a round table focused on the main scientific journals of Brazil. Editors of journals of scientific societies, educational communities and healthcare centers participated.

Each journal had different objectives; there was place for research, teaching, the preservation of the historical heritage of each institution, deep reflection on human values and life stories of patients and professionals.

Healthcare, teaching and research are three pillars that should always be present in the professional life, and scientific publications are the meeting point of these three components. The purpose of research is to acquire new knowledge; research findings are published to be disseminated; one reads in order to learn, to teach, to improve our professional practice and to formulate new questions

that will trigger future research. Truth is transient. Acquiring knowledge should never stop.

The role of editors requires great responsibility. Scientific research provides countless data, but some of them lack the methodological support that can render them valid. The editorial task is to communicate state-of-the-art, relevant and reliable contributions to the community in order to advance in the endless search for knowledge.

But, to develop knowledge, resources are needed, and scientific publications are part of the approach to obtain those resources. It is more likely that renown researchers are supported and have their papers published in international, first-class journals.

"First class" could be defined in different ways but in order to do it from a quantitative and measurable standpoint, bibliometric indicators should be used; that is, measures of the importance of a publication by means of its visibility, number of citations of its articles, how fast publications are quoted by other researchers, etc. The best known indicator is the impact factor, with strengths and weaknesses, but chosen by research support agencies to assess the projects that apply for resources.²

It seems it would be ideal that each scientific community (due to its geographical location or specialization) had a journal with a high impact factor. Developing such publication implies choosing this option and leaving others aside. The best articles (for their scientific value and editorial quality) will be accepted for publication. Journals with a high impact factor accept approximately 10% of the articles they receive. The remaining 90% should seek other ways of dissemination. And this is where the diversity of scientific publications and the wide array of options are understood.

To aspire to a publication in a first class journal is very challenging. The editorial policy of these journals might seem "cruel" to authors whose articles are rejected. But this rejection should be interpreted differently. It is not an act of cruelty nor a failure; rejection should not be "ad hominem" as if it was a personal disqualification; nor should an author expect that the article will be accepted because of his/her prestige or because he or she collaborated to the journal in former occasions.

The rejection of an article simply means that it does not meet the requirements that said scientific journal has established as necessary for the editorial process to continue. The reasons stated in the review are valuable resources to improve the article and achieve its publication in a different scientific journal.³

Another emerging subject was that related to resources needed to maintain a scientific publication, in some cases supported by the Scientific Societies to which they belong, in others, by the advertising of medicines, supplies or medical equipment, and in some others even by the contribution of the same authors who want to have their articles published.

The transition from paper publications to electronic formats, for ecological, practical and economical reasons is a reality,⁴ but it also implies a challenge to obtain resources through advertising. Paper lasts, it can be seen. Electronic publications seem short-lived. However, society is heading toward this change, toward new ways of communicating.

Free access to scientific knowledge is a universal claim. Open access journals fulfill this "solidarity" role of sharing knowledge with the community. But material aspects are part of daily life. Although it is not a pleasant subject, in economically difficult situations, it may be possible that authors are asked for their contribution to face the costs related to the editorial process or, for example, the translations into other languages.

As we can see, a scientific publication is a craftwork tailored to the community it belongs to. That is what defines the extent of its objectives, but one should always aspire to excellence, out of respect for the work of the authors and editors and the trust that readers place in it.

At the end of the meeting of editors, we all felt that we had received a lot, perhaps much more than what we were able to give back by sharing our

experiences, difficulties, ways of overcoming them, future projects and new challenges. Each of the journals has paved the way for the rest. We hope to meet next year with the same enthusiasm and commitment. ■

Norma Elena Rossato, M.D.
Associate Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.2>

To cite: Rossato NE. Pediatric journals of the Southern Cone. Similarities and differences. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):2-3.

REFERENCES

1. ICMJE. Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas. *Rev Esp Salud Pública*. 2017;91. [Accessed on 11-03-2017]. Available at <http://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2016.pdf>
2. Rueda-Clausen Gómez CF, Villa-Roel Gutiérrez C, Rueda-Clausen Pinzón CE. Indicadores bibliométricos: origen, aplicación, contradicción y nuevas propuestas. *MedUNAB* 2005; 8(1):29-36. [Accessed on 11-03-2017]. Available at: <http://132.248.9.34/hevila/Medunab/2005/vol8/no1/5.pdf>
3. Ferrero F. Publicación científica: ¿Cómo enfrentar el rechazo? *Arch Argent Pediatr* 2015;113(2):98-100.
4. Gómez Rodríguez G, Gallo Estrada MC. El proceso de transición de las revistas académicas: de impreso a digital. *Paakat: Revista de Tecnología y Sociedad*. Año 6, Núm. 10, marzo-agosto 2016. [Accessed on 11-03-2017]. Available at: <http://www.udgvirtual.udg.mx/paakat/index.php/paakat/article/view/265>

Editors of biomedical journals and the disclosure of their own conflicts of interest

Continuing with the topic of conflicts of interest related to scientific publications, recently, an article by Liu et al.¹ was published in the *British Medical Journal* (BMJ) regarding the financial relations of medical journal editors. According to this investigation, in the USA, approximately half of the editors of 52 prestigious medical journals received financial payments from the pharmaceutical industry and medical device manufacturers in 2014.

Recently, in a special article² published in *Argentine Archives of Pediatrics* (*Archivos Argentinos de Pediatría*) with regard to a publication supplement in the *Journal of the American Medical Association* (JAMA) devoted to conflicts of interest, the complex topic of conflicts of interest was extensively approached in different scenarios: real conflicts or

perceived by physicians, investigators, professional associations, scientific societies, biomedical journals among other stakeholders.

The objective of the observational and retrospective study by Liu et al.,¹ was to estimate the financial payments from industry to US journal editors. Two medical editors (editors in chief or associate editors) were selected from 52 journals drawn from 26 specialties, with a high impact factor for their specialty. General and research payments received from pharmaceutical companies and medical device manufacturers were collected and examined in 2014, through the Open Payments databases. Additionally, the magnitude of such payments was compared across journals and by specialty, and journal websites were also reviewed

to determine if conflict of interest policies for editors were readily and publicly accessible.

Out of the 713 eligible editors, 361 (50.6%) received research payments in 2014. The highest general payments received by journal editors were from endocrinology, cardiology, gastroenterology, rheumatology and urology. Payments were higher for those specialties that rely on expensive devices (cardiology, orthopaedics). Conflict of interest policies were easily accessible (within the first five minutes of search) for 17 out of the 52 (32.7%) journals.

Authors conclude that "Industry payments to journal editors are common and often large, particularly for certain subspecialties. Journal editors should consider again conflict of interest policies and the impact that the editor's relations with industry might have on public trust in published research".

Authors of the article, by means of a very accurate methodology, performed a detailed analysis of the situation of medical editors of influential scientific publications regarding payments and commercial interests with the industry. This paper, according to the authors, is the first one examining industry payments to physicians that pharmaceutical companies should disclose in the publicly available database Open Payments.

Open Payments is a US federal program required by the Affordable Care Act, that collects information about general payments that pharmaceutical and device companies make to physicians and teaching hospitals for issues like travel, meals, gifts, speaking fees and research. It also includes ownership interests (shares or others) that physicians or their immediate family members have in these companies. This information is made available to the public each year on the website.³

Payments to editors ranged from low amounts or none to figures as high as 10 million dollars. Besides, it was found that only 30% of the journals included in the study had published editorial policies for conflicts of interest readily accessible in their website. Moreover, even when policies were available they were variable. It was also noted that one journal (Anesthesiology) had a conflict of interest policy which was so detailed and accessible that could serve as an example.¹

Among publication policies or regulations of most of biomedical journals, authors of studies published should disclose their sources of funding and other conflict of interests related to their study. Likewise, reviewers are requested to declare if they have conflicts of interest for each particular article. However, and only recently, the subject of

disclosing conflicts of interest of editors (in chief, associate/assistant) of scientific publications is being examined.

It is recognized that there might be the possibility of bias during the process of review and/or publication. Certain predisposition in favor or against about a manuscript publication might be influenced by commercial and/or personal interests.

The adequate procedure would be to avoid any situation that might lead to a conflict of interest, even an apparent and/or potential conflict. But nobody is exempt from a potential conflict. One should not prejudge. Weschler (several years ago) in an editorial on this topic mentioned a conclusive statement by Richard Smith, former editor of the BMJ who said that "Conflict of interest is a condition, not a behavior".⁴

Hence, having conflicts of interest is not a harmful or detrimental act. The problem is not to have conflicts; the problem is concealment.

The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) states that the final determination about the publication of an article should not be influenced by any type of conflicts.⁵ However, this is not standardized. Each journal should formulate and implement policies for the disclosure of conflicts of interest necessary to ensure, as far as possible, editorial transparency. At present, honesty of all parties involved seems to be the most adequate policy. ■

Adriana Aguilar, M.D.
Assistant Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.3>

To cite: Aguilar A. Editors of biomedical journals and the disclosure of their own conflicts of interest. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):3-4.

REFERENCES

1. Liu JJ, Bell CM, Matelski JJ, et al. Payments by US pharmaceutical and medical device manufacturers to US medical journal editors: retrospective observational study. *BMJ* 2017;j4619. DOI: 10.1136/bmj.j4619
2. Serra ME. Conflictos de interés: claroscuros entre los principios y el fin. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):501-504.
3. Centers for Medicare and Medicaid Services. Open payments. [Accessed on: November 20th, 2017]. Available at: <https://www.cms.gov/openpayments/>
4. Wechsler AS. What's a journal to do? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:771-2.
5. *International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals.* [Accessed on: November 20th, 2017]. Available at: <http://www.icmje.org/recommendations/>

Uso de broncodilatadores en bronquiolitis: ¿sí o no?

Bronchodilators in bronchiolitis: Yes or no?

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) continúan siendo la principal causa de consulta en los primeros años de vida. Dentro de esta patología, la bronquiolitis es el cuadro clínico más frecuente. Ante la magnitud del problema que se repite año tras año, los países han adoptado diferentes estrategias para hacerle frente.

En Latinoamérica, Chile fue el primer país en presentar un programa específico al respecto. Este se basaba en identificar el problema clínico (ej.: croup, neumonía, síndrome bronquial obstructivo –SBO–), establecer la gravedad, instituir un tratamiento adecuado y, eventualmente, derivar de manera oportuna.¹ En el caso del SBO, la gravedad era establecida por un puntaje clínico y el tratamiento inicial incluía salbutamol administrado vía inhalador de dosis medida (*metered-dose inhaler*; MDI, por sus siglas en inglés) con aerocámara y, eventualmente, oxígeno. Cabe destacar que, en este enfoque, los pacientes con bronquiolitis son incluidos dentro del SBO.

Esta estrategia fue muy exitosa, por lo que la adoptaron diferentes países de la región. Las actuales guías argentinas, chilenas y peruanas continúan enfocando la atención de los lactantes con IRA y sibilancias sobre la base del concepto de SBO y, por lo tanto, contemplando el empleo de broncodilatadores adrenérgicos vía MDI con aerocámara como “tratamiento de prueba”.

La guía de bronquiolitis de la *American Academy of Pediatrics* (AAP) de 2006 también consideraba el uso de los broncodilatadores como una “prueba terapéutica”. Sin embargo, en su última versión (2014), recomienda no incluir los broncodilatadores adrenérgicos como opción terapéutica.² Los autores de la guía sostienen que, dada la fuerte evidencia que demuestra el no beneficio y que no hay un instrumento de medición bien establecido para determinar en forma objetiva la respuesta al tratamiento, los broncodilatadores no deben ser utilizados rutinariamente en bronquiolitis. Pero ellos mismos reconocen que “la población de niños con bronquiolitis incluidos en la mayoría de los estudios limita la habilidad de hacer recomendaciones para todos los escenarios clínicos”.

Consideramos que la recomendación de la AAP de 2014 es opinable por los siguientes motivos: a) Todos los estudios aleatorizados

realizados en bronquiolitis en los que los broncodilatadores no mostraron una mejoría significativa fueron desarrollados administrando el salbutamol vía nebulización y no vía MDI con aerocámara;³ es bien conocida la menor respuesta al salbutamol administrado vía nebulización que vía MDI con aerocámara.⁴ b) Al menos un estudio aleatorizado demostró que los niños menores de 1 año con crisis obstructivas que recibieron salbutamol vía MDI con aerocámara respondieron mejor (menor probabilidad de requerir hospitalización y mayor mejoría del puntaje clínico) que aquellos que lo recibieron vía nebulización.⁵ c) Si bien la mayoría de los niños con bronquiolitis aguda no van a desarrollar asma, hay un subgrupo de pacientes menores de un año en quienes la bronquiolitis es la primera manifestación de una crisis asmática, por lo tanto, se beneficiarán con una “prueba terapéutica” con salbutamol vía MDI con aerocámara.

A este hecho se suma que también existen diferencias en la definición de bronquiolitis. Por ejemplo, según el consenso italiano correspondiente, la bronquiolitis se restringe al primer episodio en un niño menor de 12 meses,⁶ mientras que las guías norteamericanas no lo limitan al primer año de vida y remarcan la presencia de sibilancias.² Más aún, la guía británica de bronquiolitis señala que hay que pensar en un ataque precoz de asma más que en bronquiolitis si el episodio ocurre en niños cercanos a los 12 meses o más, que tengan sibilancias persistentes sin rales crepitantes, episodios de sibilancias recurrentes o historia familiar de asma.⁷ Esto indica que, con las definiciones de “bronquiolitis” en uso, no se puede descartar que no se trate de un lactante en su primer episodio de asma, especialmente, si se considera la elevada prevalencia de esta afección. Todo lo anterior pone en evidencia que la bronquiolitis es una enfermedad heterogénea en su cuadro clínico y que depende de diversos factores, como el virus patógeno y su interacción con el microbioma de la vía aérea, la respuesta inmune, la genética del huésped y factores ambientales.^{8,9} Por lo tanto, es muy probable que un mismo esquema terapéutico no sea lo más adecuado para tratar a todos los pacientes.

Además, no debe olvidarse que la estrategia utilizada en Argentina contempla la atención

de los pacientes desde el punto de vista del SBO hasta los 2 años. Por lo tanto, es más probable que, junto con las bronquiolitis, se incluyan pacientes con asma en su primer episodio.

Independientemente de esta controversia que surge de la evidencia disponible, la experiencia en el manejo de esta enfermedad nos ha dejado algunos conceptos:

1. La mayor parte de los pacientes con esta enfermedad entran al sistema de salud desde el primer nivel de atención y, por lo tanto, las estrategias para su manejo deben contemplar esta realidad.
2. Es prudente categorizar a los pacientes con un esquema de tamizaje (puntaje clínico) que identifique a los que pueden ser asistidos ambulatoriamente en forma segura, a los que requieren ser observados durante algún tiempo y a los que demandan hospitalización inmediata. Las escalas de gravedad clínica utilizadas tanto en Chile como en Argentina son prácticas y se correlacionan adecuadamente con los rangos de saturación de oxígeno que requieren intervención¹⁰ y permiten evaluar la respuesta al broncodilatador
3. El oxígeno es el único tratamiento imprescindible cuando existe hipoxemia.
4. El empleo de salbutamol como tratamiento de prueba puede ser beneficioso y debe realizarse hasta que nuevos estudios generen evidencia concluyente (ej.: estudios aleatorizados con salbutamol vía MDI mas aerocámara vs. placebo), al menos mientras los programas de salud pública nacionales se basen en el concepto de SBO.

Sin embargo, también es importante recalcar que, si no hay respuesta al salbutamol, este debe ser suspendido. La falta de coraje para suspender un tratamiento broncodilatador una vez comprobada su ineficacia no debe impedir que algunos pacientes reciban un tratamiento efectivo ni limitar los recursos terapéuticos de los médicos del primer nivel de atención. ■

Prof. Dr. Fernando Ferrero

Departamento de Medicina,
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,
Buenos Aires.

Prof. Dr. José A. Castro Rodríguez

División de Pediatría, Escuela de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.5>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.5>

Cómo citar: Ferrero F, Castro Rodríguez JA. Uso de broncodilatadores en bronquiolitis: ¿sí o no? *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):5-6.

REFERENCIAS

1. Girardi G, Astudillo P, Zúñiga F. El programa IRA en Chile: hitos e historia. *Rev Chil Pediatr* 2001;72(4):292-300.
2. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134(5):e1474-502.
3. Castro-Rodríguez JA, Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev* 2015;16(4):267-75.
4. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004;145(2):172-7.
5. Rubilar L, Castro-Rodríguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with a spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(4):264-9.
6. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr* 2014;40:65.
7. National Institute for Health Care and Health Excellence. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline [NG9]. London: NICE; 2015. [Acceso: 13 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9/>.
8. Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, et al. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax* 2016;71(8):712-8.
9. Mansbach JM, Clark S, Teach SJ, et al. Children hospitalized with rhinovirus bronchiolitis have asthma-like characteristics. *J Pediatr* 2016;172:202-4.
10. Coarasa A, Giugno H, Cutri A, et al. Validación de una herramienta de predicción clínica simple para la evaluación de la gravedad en niños con síndrome bronquial obstructivo. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(2):116-23.

Bronchodilators in bronchiolitis: Yes or no?

Acute respiratory infections (ARI) continue to be the main cause of disease in the first years of life, being bronchiolitis the most frequent entity. Because this problem repeats year after year, different public health strategies have been adopted by many countries to deal with it.

In Latin America, Chile was the first country to develop a specific program for ARI. It was based on identifying the clinical problem (i.e.: croup, pneumonia, obstructive bronchial syndrome -OBS-), assessing their severity, starting the appropriate treatment and, eventually, quickly referring to a secondary health center.¹ In the case of OBS, the severity was assessed by a clinical score, and the initial treatment included salbutamol administered by metered-dose inhaler (MDI) with a valved holding chamber (VHC), and, eventually, oxygen if necessary. In this approach, patients with bronchiolitis are included as having a OBS. This strategy was very successful, being adopted by different countries of the region. The current Argentine, Chilean and Peruvian guidelines continue to focus the attention of infants with ARI and wheezing based on the concept of OBS and, therefore, including adrenergic bronchodilators via MDI as “therapeutic test”.

The 2006 American Academy of Pediatrics (AAP) bronchiolitis guideline also considered the use of bronchodilators as a “therapeutic test”. However, in its latest version (2014), it recommends not including adrenergic bronchodilators as a therapeutic option.² The authors argue that, given the strong evidence of non-benefit and, that there is no well-established objective method to evaluate response to bronchodilators, they should not be routinely used in bronchiolitis. But, they recognize that “the population of children with bronchiolitis included in most studies limits the ability to make recommendations for all clinical scenarios”.

We think that the 2014 AAP recommendation is questionable for the following reasons: a) All randomized studies carried out in bronchiolitis in which bronchodilators did not show significant improvement were performed using salbutamol by nebulization and not by MDI;³ the lower response to salbutamol administered via nebulization than via MDI with VHC is well known.⁴ b) At least one randomized study showed that children younger than 1 year old

with wheezing who received salbutamol by MDI with VHC had a better response (less likely to require hospitalization and greater improvement in clinical score) than those who received salbutamol by nebulization.⁵ c) Although most children with acute bronchiolitis will not develop asthma, there is a subset of patients younger than one year of age in whom bronchiolitis is the first manifestation of an asthmatic crisis, and therefore will benefit from a “therapeutic test” with salbutamol by MDI with VHC.

We also should consider that differences in the definition of bronchiolitis exists worldwide. For example, according to the Italian consensus, bronchiolitis is restricted to the first episode in a child less than 12 month of age,⁶ whereas the AAP guidelines do not limit it to the first year of life, and point out the presence of wheezing.² Moreover, the British bronchiolitis guideline states that we should think of an early asthma attack rather than bronchiolitis if the episode occurs in children close to 12 months or older, who have persistent wheezing without crackles, episodes of recurrent wheezing or family history of asthma.⁷ This indicates that with the current definitions of “bronchiolitis” used around the world, we cannot be sure if we are dealing with an infant with just bronchiolitis or with one with their first episode of asthma, especially considering the high prevalence of this condition. Rather, it points to the fact that “bronchiolitis” is a heterogeneous disease in its clinical features, and depends on several factors such as the virus and its interaction with the airway microbiome, the immune response, the host genetics, and environmental factors.^{8,9} Therefore, it is very likely that the same therapeutic scheme should not be the most appropriate to treat all patients.

On the other hand, it should not be forgotten that the strategy used in Argentina focus in children with OBS up to 2 years old. Therefore, it is more likely that along with bronchiolitis, patients with asthma will be included in their first episode.

Regardless of this controversy arising from the available evidence, the experience in the management of this disease has left us some concepts:

1. Most patients with this condition contact the health system through primary care or emergency departments and, therefore,

the strategies for their management must contemplate this reality.

2. It is important to categorize the severity of the patients with a clinical score for identifying those that can be safely managed as outpatient, those who need to be closely observed for some time, and those that demand immediate hospitalization. The clinical scores used in both Chile and Argentina are useful and correlates adequately with the ranges of SatO₂ requiring intervention,¹⁰ and allows to evaluate the response to bronchodilator treatment.
3. Oxygen is the only treatment essential when there is hypoxemia.
4. The use of salbutamol as a “therapeutic test” may be beneficial, and should be used until new trials show conclusive evidence (i.e., randomized clinical studies with salbutamol via MDI with WHC vs. placebo), at least while national public health programs are based on the concept of OBS.

However, it is also important to emphasize that, with no response to salbutamol, treatment should be discontinued. The lack of courage to stop a bronchodilator treatment once proven ineffective, should not prevent some patients from receiving effective treatment, nor limiting the therapeutic resources of primary care physicians. ■

Fernando Ferrero, MD, PhD

Departamento de Medicina,
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,
Buenos Aires

José A. Castro-Rodríguez, MD, PhD

División de Pediatría, Escuela de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.5>

To cite: Ferrero F, Castro-Rodríguez JA. Bronchodilators in bronchiolitis: Yes or no? *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):5-6.

REFERENCES

1. Girardi G, Astudillo P, Zúñiga F. El programa IRA en Chile: hitos e historia. *Rev Chil Pediatr* 2001;72(4):292-300.
2. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134(5):e1474-502.
3. Castro-Rodríguez JA, Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev* 2015;16(4):267-75.
4. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004;145(2):172-7.
5. Rubilar L, Castro-Rodríguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with a spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(4):264-9.
6. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr* 2014;40:65.
7. National Institute for Health Care and Health Excellence. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline [NG9]. London: NICE; 2015. [Acceso: 13 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9/>
8. Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, et al. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax* 2016;71(8):712-8.
9. Mansbach JM, Clark S, Teach SJ, et al. Children hospitalized with rhinovirus bronchiolitis have asthma-like characteristics. *J Pediatr* 2016;172:202-4.
10. Coarasa A, Giugno H, Cutri A, et al. Validación de una herramienta de predicción clínica simple para la evaluación de la gravedad en niños con síndrome bronquial obstructivo. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(2):116-23.

ASQ-3: validación del Cuestionario de Edades y Etapas para la detección de trastornos del neurodesarrollo en niños argentinos

ASQ-3: Validation of the Ages and Stages Questionnaire for the detection of neurodevelopmental disorders in Argentine children

Dra. Ana M. Romero Otalvaro^{a,b,c}, Dra. Nora Grañana^{a,b}, Dra. Nadia Gaeto^a, Lic. María de los Á. Torres^a, Lic. María N. Zamblera^a, Lic. María A. Vasconez^{a,d}, Dra. Claudia Misenta^a, Dra. María E. Rouvier^a y Dra. Jane Squires^e

RESUMEN

Introducción. La evaluación sistemática del desarrollo infantil durante los primeros años de vida es un componente esencial en el control de salud pediátrico. El Cuestionario de Edades y Etapas, tercera edición (*Ages and Stages Questionnaire*; ASQ-3, por sus siglas en inglés), es la escala con más estudios de validación y recomendada por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) para verificar que el neurodesarrollo de los niños sea normal. Es una herramienta de monitoreo que evalúa las principales áreas de desarrollo, como comunicación, motricidad gruesa, fina, socioindividual y de resolución de problemas, que permite la comparación de la población local con los estándares internacionales de desarrollo. **Objetivo.** Realizar la validación del ASQ-3 en un grupo de población infantil.

Métodos. Se evaluaron niños en un hospital público de 1 a 66 meses de edad, por profesionales de la salud pediatras, psicólogos y psicopedagogos. Se utilizó el paquete SSPS para la determinación de los baremos de la población.

Resultados. En la muestra de 630 niños, con una distribución homogénea por sexos, se establecieron una sensibilidad del 88%, especificidad del 94%, como valores predictivos positivos del 88% y negativos del 96%, comparados con la Prueba Nacional de Pesquisa (PRUNAPE) y los puntajes de corte para cada edad.

Conclusión. El ASQ-3 pudo discriminar que el 19,5% de los niños estaban en riesgo de sufrir trastornos del neurodesarrollo. Cumplió con las propiedades psicométricas comparado con el estándar de oro PRUNAPE para la evaluación dirigida y sistemática de hitos madurativos en el control de salud, de manera rápida, sencilla y económica, por lo que resultó una herramienta útil en el monitoreo del neurodesarrollo infantil.

Palabras clave: niño, ASQ-3, encuestas y cuestionarios, detección, trastornos del neurodesarrollo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.7>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.7>

- Servicio de Pediatría, Departamento Materno Infantil, Hospital Carlos Durand, Ciudad de Buenos Aires.
- Universidad Maimónides, Buenos Aires.
- Universidad Pontificia Bolivariana, Montería, Colombia.
- Facultad de Psicología, Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT), Ecuador.
- Departamento de Educación Especial y Ciencias Clínicas, Colegio de Educación, Universidad de Oregón, Oregón, Estados Unidos de América.

Correspondencia:
Dra. Nora Grañana
ngranana@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 9-12-2016
Aceptado: 10-7-2017

INTRODUCCIÓN

El programa del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (*United Nations International Children's Emergency Fund*, UNICEF, por sus siglas en inglés) promueve el uso de escalas estructuradas para la detección de trastornos del neurodesarrollo.¹ La Organización Mundial de la Salud considera que, al menos, el 5% de la población padece de un trastorno del desarrollo psicomotor,² con frecuencias más altas en los países en desarrollo.^{3,4}

El Comité de la Infancia de la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda que las visitas de supervisión de la salud antes de los 5 años incluyan la vigilancia del desarrollo estructurada y sistemática, con el uso de herramientas estandarizadas para realizar un cribado del desarrollo, al menos, en tres edades (9, 18 y 24 o 30 meses) y, adicionalmente, administrar pruebas de detección de autismo a los 18 y 36 meses.⁵ Se basan en diversos estudios que han demostrado que el juicio clínico del pediatra no es suficiente para identificar retrasos en el control del salud, puesto que no logra detectar para la intervención temprana menos del 30-50% de los déficits en el desarrollo psicomotor.⁶⁻⁸

La detección se puede realizar por cuestionarios o pruebas, según su forma de administración (*Tabla 1*). La prueba de pesquisa de Denver II (*Denver Developmental Screening Test II*; DDST II, por sus siglas en inglés)⁹ sirve para la detección de problemas del desarrollo de 0 a 6 años. Explora

Cómo citar: Romero Otalvaro AM, Grañana N, Gaeto N, et al. ASQ-3: validación del Cuestionario de Edades y Etapas para la detección de trastornos del neurodesarrollo en niños argentinos. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):7-13.

cuatro áreas: motricidad gruesa, motricidad fina-adaptativa, lenguaje y personal-social, que se evalúan a través del desempeño del niño y preguntas a los padres. El rendimiento se clasifica como normal, sospechoso o como retraso en el desarrollo. Es una prueba americana, altamente usada, con especificidad, pero con sensibilidad en niveles de bajos a moderados.⁵ A nivel latinoamericano, la Prueba Nacional de Pesquisa (PRUNAPE) es la adaptación del DDST II validada en una población de 106 niños en Argentina.¹⁰ Una de sus mayores ventajas es que fue adaptada sobre la base de las costumbres

culturales propias, fue pionera y utilizada en Latinoamérica. Sus desventajas, además de la falta de sensibilidad del DDST II, es que requiere una capacitación profesional específica, por lo que puede ser costosa y tomar tiempo del personal de áreas de riesgo socioambiental, lejos de los centros de capacitación. Por ello, luego, se agregó como cuestionario el PRE-PRUNAPE, administrado de modo más sencillo, pero con una sensibilidad baja, alrededor del 43%.¹¹

Squires aumentó la detección: a más del 90% la sensibilidad y 91% la especificidad, con la validación del Cuestionario de Edades y Etapas

TABLA 1. Descripción de las herramientas de pesquisa del neurodesarrollo infantil

Nombre	Tipo	Rango de edad	Áreas	Tiempo	Propiedades psicométricas	Materiales
<i>Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3)</i> , ¹² Squires, Potter and Bricker, 1999, EE. UU. ¹²	Cuestionario para padres en inglés, francés, español y varios.	1-66 meses.	Comunicación, motricidad fina y gruesa, resolución de problemas y social-personal. 21 rangos: de 2 a 66 meses.	10-15 minutos.	70-90% de sensibilidad; 76-91% de especificidad; 94% de confiabilidad test-retest; 44-83% de consistencia interna; 76-91% de validez concurrente. Confiabilidad test-retest de 0,91. Confiabilidad entre calificadoros de 0,92.	Lápiz y papel autocontestados por padres y evaluadores en 10-15 min.
<i>Parent's Evaluation Developmental Status (PEDS)</i> , Glascoe, EE. UU. ²²	Cuestionario para padres en inglés, español y vietnamita.	0 meses-8 años.	Motricidad, conducta, lenguaje, autoajuste y habilidades académicas.	5-10 minutos.	74-79% de sensibilidad; 70-80% de especificidad; 81-95% de confiabilidad.	Lápiz y papel.
<i>Bayley Infant Neurodevelopmental Screener (BINS)</i> , EE. UU.	Prueba de administración y observación en inglés.	3-24 meses.	Procesos cognitivos, receptivos, expresivos.	30 minutos.	75-86% de sensibilidad; 75-86% de especificidad.	Kit de materiales.
Prueba Nacional de Pesquisa (PRUNAPE), ¹⁰ Lejarraga, 2005, Argentina PRE-PRUNAPE ¹¹	Prueba de administración y observación en español.	0 meses-6 años.	Personal-social, motor fino, motor grueso y lenguaje.	20-40 minutos.	80% de sensibilidad; 93% de especificidad; valor predictivo + de 94%; valor predictivo - de 77%; porcentaje de coincidencia de 85%.	Kit de materiales.
Escala del Desarrollo Psicomotor (EDDP), Rodríguez, Arancibia y Undurraga, 2001, Chile ²⁸	Prueba de administración y observación en español.	0-2 años.	Motora, coordinación, social y lenguaje.	15-20 minutos.	85,7% de sensibilidad; 81,0% de especificidad.	Kit de materiales.

(*Ages and Stages Questionnaire*; ASQ, por sus siglas en inglés) de 1999,¹² en su tercera versión de 2009¹³ y con el ASQ-SE socioemocional.¹⁴ Al ser autocontestado o por interrogatorio del pediatra o de profesionales de salud o educación, no requiere capacitación específica y es de administración rápida. No solo ahorra el tiempo de la consulta pediátrica, sino que, en más del 80% de los casos, las familias tienen mucho interés de completar un seguimiento estructurado del desarrollo de los niños.⁶

Una recomendación de la AAP en 2002 hacia el uso de pesquisa sistemático resultó en un aumento a más del doble del uso por pediatras en control de salud¹⁵ y de acceso al tratamiento al 80-90% de los niños pesquisados. Al menos, 86,7% de la población urbana en Argentina realiza controles de salud durante los primeros 3 años de vida; de ellos, en más de la mitad (51,6%), se hace en los servicios públicos, especialmente, en centros de salud, por lo que es factible la aplicación de este cuestionario estructurado.

OBJETIVOS

- El objetivo primario fue evaluar la capacidad del ASQ-3 para discriminar a niños de riesgo de retraso de desarrollo.
- Como objetivo secundario, se establecieron las propiedades psicométricas del ASQ-3 y se determinaron los puntajes de corte de 1 a 66 meses.
- Por último, se evaluó la frecuencia de trastornos del neurodesarrollo en la población estudiada.

MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo cuantitativo-no experimental, de diseño transaccional y descriptivo, en un muestreo no probabilístico, en el que la muestra reunida tenía la misma proporción de individuos que toda la población con respecto al fenómeno enfocado.

Concurrieron 2780 niños de entre 1 y 66 meses al Consultorio docente para control de salud del Hospital C. Durand y al jardín maternal del Hospital entre marzo de 2013 y febrero de 2014. El 60% procedía de barrios del centro oeste de la Ciudad de Buenos Aires y alrededor del 40%, del primero y segundo cinturón del conurbano bonaerense. Todos firmaron un consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética. Se tomó una muestra aleatoria por cuota de 30 sujetos de cada uno de los 21 grupos etarios según dividía la prueba original,

para incluir el rango de variabilidad de la población infantil, de recolección consecutiva.

Fueron criterios de exclusión los siguientes: como motivo de consulta, niños con compromiso madurativo, alto riesgo perinatal, diagnóstico de trastorno sensorial auditivo o visual y enfermedades médicas crónicas clínicas o neurológicas con riesgo de retraso del desarrollo.

Se utilizaron la encuesta demográfica Graffar Méndez¹⁶ para la determinación del nivel socioambiental de la familia, el ASQ-3, que se contrastó en todos los casos con la PRUNAPE,¹⁰ como estándar de oro para determinar la validez de la prueba.

La encuesta Graffar Méndez¹⁶ está basada en el estudio de las características sociales de la familia, la profesión del jefe de familia, nivel de instrucción de la madre, fuentes de ingreso familiar y comodidad del alojamiento. Se obtiene el estrato social basado en la suma de estas puntuaciones; las familias en pobreza relativa y pobreza extrema o crítica pertenecen a los puntajes más altos (IV y V). Los estratos sociales se correlacionaron con las estadísticas gubernamentales y de UNICEF.¹⁷

El ASQ-3 es un cuestionario de pesquisa del desarrollo madurativo infantil, con 30 preguntas para cinco áreas: comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, resolución de problemas y área personal-social, a través de pautas que deben ser alcanzadas en edades entre 0 meses y 5 años y 6 meses.¹³ Puede ser completado por un evaluador no especializado o como autorreporte por los padres, con una confiabilidad del 93%. Las características expuestas en la *Tabla 1* muestran el ASQ-3 como la escala más validada en gran parte del mundo de vigilancia del desarrollo¹⁸ y recomendada en el kit de herramientas de evaluación para países emergentes por UNICEF.¹

Se decidió que el profesional completara el cuestionario a la madre o al padre para evitar el riesgo de dificultades de interpretación por menor fluidez lectora. Se registra "sí" para indicar que su hijo es capaz de realizar la actividad específica de un ítem, lo que corresponde a 10 puntos. Para indicar la habilidad emergente al realizar la actividad, se registra "algunas veces" y se atribuyen 5 puntos, y "todavía no", para indicar que aún no realiza esa actividad específica, con 0 puntos. El resultado de la sumatoria de los ítems en cada dominio es ubicado en un gráfico en el que se puede clasificar el rendimiento según los puntos de corte establecidos para cada edad y cada dominio (véase *Anexo* en formato electrónico). La

sumatoria de cada cuestionario según el nivel de corte puede dar tres posibilidades:

- Dentro de las expectativas, en área blanca.
- En rango limítrofe a las expectativas, dentro del área gris: corresponde a puntajes con menos 1 desviación estándar del promedio (-1 DE). Pueden proporcionarse pautas de estimulación y se cita a reevaluación al siguiente mes.
- Por debajo de las expectativas, en negro: el rendimiento del niño evidencia dificultades que requieren derivación para la evaluación diagnóstica a profesionales pertinentes. Corresponde a puntajes con -2 DE del promedio.

Se considera la pesquisa positiva si se falla en, al menos, un dominio por debajo de las expectativas.

Se calcularon los valores de media y DE para cada mes y cada dominio, a partir de un análisis no paramétrico, el cual no exigía la normalidad de las variables. Los percentiles calculados establecían los puntos de corte para clasificar la muestra en grupos normales, moderadamente atípicos y extremos, que se describieron en los gráficos por edad.

Se contrastó con la aplicación por igual profesional experimentado en distinto día con la PRUNAPE. Esta es un conjunto de ítems de desarrollo estandarizados en niños sanos de 0 a 5,99 años, que incluye ítems de pregunta y de pruebas para cada edad.¹⁰ Se construyó en una población de 106 niños de Argentina, con buenas propiedades psicométricas de sensibilidad y especificidad, como se detalló en la *Tabla 1*.

Se determinó la validez a través de los parámetros de sensibilidad, especificidad, valor

predictivo positivo y negativo. Se desarrolló un análisis descriptivo de las variables estudiadas en Boxplot; luego se realizaron pruebas de normalidad para cada dominio en cada grupo etario por medio de los test no paramétricos Shapiro-wilk *Normality Test* y de Kolmogorov-Smirnov, y, por último, teniendo en cuenta la naturaleza de la distribución particular en cada subgrupo (dominio y edad), se estimaron los valores de Z en 0, -1 y -2 DE. De esta forma, se identificaron los puntos de corte para la clasificación alto, medio y bajo. Los resultados indicaron que existía anormalidad en la distribución (*Figura 1*), por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas para el procesamiento de los datos.

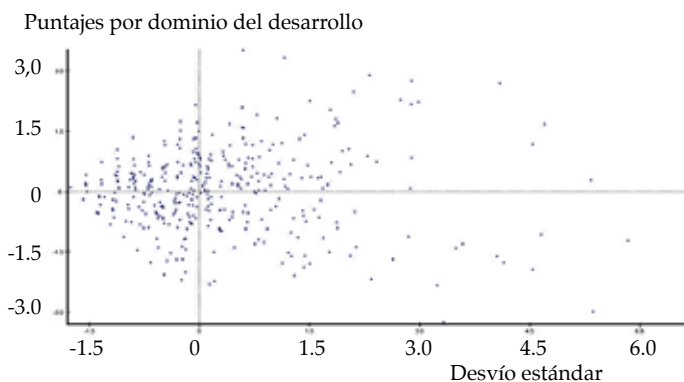
El procesamiento estadístico se realizó con los paquetes SSPS15. Se establecieron, como variable independiente, las edades en las que estaba segmentada la prueba y, como variable dependiente, los dominios del ASQ-3. Se establecieron los puntos de corte identificando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo.

Los niños pesquisados con déficit en el neurodesarrollo fueron remitidos a evaluación neurológica y neuropsicológica para completar el diagnóstico e iniciar el tratamiento.

RESULTADOS

Se evaluaron 630 niños de una edad entre 1 y 66 meses, con distribución homogénea por sexos, tomados en forma aleatoria de control de salud y del jardín maternal del Hospital cuyos padres aceptaron participar. Se excluyeron 35 niños que consultaron por retraso en la adquisición de pautas del desarrollo. Para la adaptación local y

FIGURA 1. Análisis descriptivo de variables del desarrollo



Análisis multivariado de la población (N= 630 niños) por estratos de edad y desviación de la curva normal

establecimiento de baremos, se utilizó el total de la muestra obtenida.

Se pudo determinar que el tiempo de toma era alrededor de 10-12 minutos a las madres en el 95% de la muestra. Fue breve de administrar y rápido de puntuar, fue sencillo de capacitar al resto del equipo hospitalario y solo requirió una hoja para la puntuación, lápiz y papel, y otra con pautas de estimulación para entregar a los padres que realizaron la encuesta, como únicos gastos por fuera del kit inicial, por lo que su uso resultó económico en nuestro país para el control de niño sano. En la composición social de la muestra final, se expresaron los estratos sociodemográficos a través de la encuesta Graffar Méndez. La mayoría de los sujetos fueron ubicados en estratos medios III (20%), IV (27%) y estratos bajos en V (33%). La distribución de estratos de alto nivel socioeconómico I (7%) y II (13%) fue acorde a la población local.

Los valores de media y DE por edad se describen en el Anexo en formato electrónico. La validez empírica fue aceptable, tanto para sensibilidad de 88% y especificidad de 94% como valores predictivos positivos del 88% y negativos

TABLA 2. Estadísticos descriptivos y concordancia entre el Cuestionario de Edades y Etapas y la Prueba Nacional de Pesquisa

ASQ	PRUNAPE		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	139	19	158
Negativo	30	442	472
Total	169	461	630
Validez empírica			
Sensibilidad:			88%
Especificidad:			94%
Valor predictivo +:			88%
Valor predictivo -:			96%

ASQ: Cuestionario de Edades y Etapas;
PRUNAPE: Prueba Nacional de Pesquisa.

del 96%, comparados con la PRUNAPE. Se realizó una tabla de contingencia para calcular la concordancia entre ASQ-3 y PRUNAPE (Tabla 2). Los resultados arrojan un valor estadístico de chi cuadrado $\chi^2= 300,554$ con $P < 0,01$; por lo tanto, hay evidencia de una dependencia altamente significativa entre los resultados. La correlación de los test para el análisis global en la identificación del déficit y de sujetos normales fue significativa ($r: 0,81$; $p: 0,00$).

El 19,5% de los niños fueron catalogados con riesgo y 12,6%, con diagnóstico clínico en una o más áreas. Las Tablas 3 y 4 detallan las frecuencias por edad y por área de desarrollo.

TABLA 3. Frecuencia del déficit del neurodesarrollo por grupo etario, según el Cuestionario de Edades y Etapas 3 en 123 niños

Meses	Muestra	Déficit N	Frecuencia/30 niños por grupo (en %)
2	30	6	(9,5%)
4	30	6	(9,5%)
6	30	3	(4,7%)
8	30	4	(6,3%)
9	30	5	(8%)
10	30	3	(4,7%)
12	30	11	(17%)
14	30	3	(4,7%)
16	30	4	(6,3%)
18	30	3	(4,7%)
20	30	6	(9,5%)
22	30	4	(6,3%)
24	30	6	(9,5%)
27	30	4	(6,3%)
30	30	4	(6,3%)
33	30	8	(12,7%)
36	30	8	(12,7%)
42	30	10	(15,9%)
48	30	10	(15,9%)
54	30	6	(9,5%)
60-66	30	9	(14,2%)
Total	630	123	(19,5%)

% de niños con déficit en el desarrollo por edad

TABLA 4. Frecuencia de déficit en riesgo por áreas de desarrollo en 123 niños

Déficit	Niños N	Frecuencia N/630 (en %)	Diagnóstico clínico	Diagnóstico N	Frecuencia N/630 (en %)
Comunicación	29	4,6	Trastornos de lenguaje y comunicación	27	4,3
Motricidad gruesa	25	4	Trastornos motores	16	2,5
Motricidad fina	24	3,8			
Resolución de problemas	23	3,6			
Socioindividual	22	3,5			
Socioindividual + comunicación	7	1,1	Trastorno en el espectro autista	7	1,1
Global	31	4,9	Retraso global del desarrollo	30	4,7
Total de riesgo	123	19,5%		80	12,6%

DISCUSIÓN

El objetivo primario de este trabajo fue evaluar la capacidad del ASQ para discriminar a niños de riesgo de retraso del desarrollo. El sesgo más importante que se presenta en la extrapolación del ASQ en otros países es el idioma. En el año 2009, con la versión en español, realizada por Ellen McQuilkin, se pudieron desarrollar las validaciones en diferentes países, como Chile¹⁹ y Perú.²⁰

Las respuestas de los padres son fiables respecto al desarrollo de sus hijos,²¹ ya que, en las investigaciones de fiabilidad interevaluador, se informa un acuerdo consistente entre las evaluaciones de profesionales con las de padres, en particular, cuando estos últimos responden a cuestiones sobre el desarrollo actual.¹² La observación por los padres, aun teniendo en cuenta las diferencias por estatus socioeconómico, localización geográfica o el bienestar parental, provee información confiable del desarrollo de sus hijos,^{22,23} incluso con una fiabilidad por test-retest al cabo de dos semanas por encima del 90%.¹²

El estudio original del ASQ-3 evaluó a 15 138 niños norteamericanos. Se establecieron las propiedades psicométricas con una alta especificidad, sensibilidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo. Tuvo un alto nivel de especificidad y valor predictivo negativo, que, para ser una escala de pesquisa, implicaba que, si el ASQ-3 tenía un resultado normal, era muy poco probable que el niño tuviera un déficit en su desarrollo, es decir, minimizaba la posibilidad de no detectar a niños con verdadero retraso en el desarrollo, lo que correspondía a una de las principales fortalezas de la prueba.²⁴ Dichas propiedades psicométricas se mantuvieron en la adaptación local.

Se determinaron los puntajes de corte de 1 a 66 meses. En comparación con las normas norteamericanas, la población de Buenos Aires tuvo un menor rendimiento, especialmente, en comunicación y resolución de problemas a partir de los 12 meses.¹³

Es importante considerar los puntajes de corte de la población para realizar comparaciones. Los trabajos de Rubio-Codina y cols., no han encontrado, en Colombia, correlación entre el desempeño en el ASQ-3 con el test del desarrollo de Bayley usando versiones americanas, sin tener en cuenta las características de la población con validaciones locales para ninguna de las dos pruebas.²⁵ Un estudio piloto entre ASQ-

3, PRUNAPE y PRUNAPE Prepesquisa en Argentina mostró la especificidad más alta para el ASQ-3 y mayor facilidad de implementación.²⁶

Por último, se evaluó la frecuencia de trastornos del neurodesarrollo en la población estudiada, que concordó con la frecuencia de retrasos en el desarrollo reportada para países sudamericanos, con mayor incidencia de factores deletéreos socioambientales (violencia, abandono o negligencia), déficit en el crecimiento físico y en el control de enfermedades.¹⁹ La preponderancia de estratos sociales bajos IV y V coincidió con la epidemiología de la población local.¹⁷ Estos resultados fueron más bajos, especialmente, a partir de los 12 meses y se mantuvieron luego en todas las edades, parecidos a la validación en población colombiana,²⁷ comparados con la muestra original de Estados Unidos.

La mayor limitante que posee este estudio es contar con una población local. Se podría ampliar a otras regiones del país, con mayores muestras poblacionales, para obtener normas homogéneas y de mayor diversidad.

Como futuras direcciones, sería importante replicar y extender los resultados con poblaciones distintas y lograr su uso extendido por los pediatras en los controles de salud de manera sistemática. Se podría direccionar a muestras con características multivariadas para establecer la funcionalidad en niños con necesidades especiales. Además, se podría estudiar su uso en poblaciones con puntajes de riesgo midiendo la efectividad de la intervención temprana en niños con puntaje en área gris.

CONCLUSIONES

- En la población estudiada, el ASQ-3 pudo discriminar de manera efectiva y en un tiempo breve a niños con sospecha de problemas en el neurodesarrollo.
- Se demostró que el ASQ-3 cumplía con las propiedades psicométricas necesarias para la evaluación dirigida y sistemática del desarrollo madurativo en los controles de salud con puntajes de corte adaptados a la población local de 1 a 66 meses, comparado con el estándar de oro, la PRUNAPE.
- El 19,3% de los niños fueron catalogados con déficit con normas del test en la población estudiada.

El ASQ-3 fue válido como método estandarizado para la evaluación del neurodesarrollo en la población estudiada. ■

REFERENCIAS

- Korfmacher J, Chawla N. Toolkit of Recommended Curricula and Assessments for Early Childhood Home Visiting. Geneva: UNICEF, 2013. [Acceso: 13 de julio de 2017]. Disponible en: https://www.unicef.org/ceecis/Toolkit_of_Recommended_Curricula_and_Assessments_for_Home_Visiting.pdf.
- World Health Organization. Disease incidence, prevalence, and disability. In: *The Global burden of disease*. 2004: 28-37. [Acceso: 13 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
- Halpern R, Giugliani ERJ, Victora CG, et al. Factores de riesgo para sospeita de atraso no desenvolvimiento neuropsicomotor aos 12 meses de vida. *J Pediatr (Rio J)* 2000;76(6):421-8.
- Figueiras A, Souza I, Ríos V, et al. Manual para la vigilancia del desarrollo infantil (0-6 años) en el contexto AIEP. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 2006.
- Council on Children With Disabilities; Section on Developmental Behavioral Pediatrics; Bright Futures Steering Committee; et al. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006;118(1):405-20.
- Rydz D, Srour M, Oskoui M, et al. Screening for developmental delay in the setting of a community pediatric clinic: A prospective assessment of parent-report questionnaires. *Pediatrics* 2006;118(4):e1178-86.
- Mackrides PS, Ryherd SJ. Screening for developmental delay. *Am Fam Physician* 2011;84(5):544-9.
- King T, Tandon S, Macias M, et al. Implementing developmental screening and referrals: lessons learned from a National Project. *Pediatrics* 2010;125(4):350-60.
- Frankenburg WK, Goldstein AD, Camp BW. The revised Denver Developmental Screening Test: its accuracy as a screening instrument. *J Pediatr* 1971;79(6):988-95.
- Lejarraga H, Kelmansky D, Pascucci MC, et al. Prueba Nacional de Pesquisa PRUNAPE manual técnico. Buenos Aires: Fundación Hospital Garrahan, 2005.
- Lejarraga H, Kelmansky D, Lejarraga C, et al. Validación de un formulario para la detección de niños con alto riesgo de padecer trastornos del desarrollo: Cuestionario PRUNAPE pre-pesquisa. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(6):476-83.
- Squires J, Bricker D, Potter L. Revision of a parent-completed developmental screening tool: Ages and Stages Questionnaires. *J Pediatr Psychol* 1997;22(3):313-28.
- Squires J, Bricker D. Ages & Stages Questionnaires (ASQ-3): A Parent-Completed Child-Monitoring System. 3rd ed. Stanford: Paul Brookes Publishing Company, 2009.
- Squires J, Bricker D, Twombly E. ASQ-SE-2 User's Guide. 2nd ed. Baltimore: Paul Brookes Publishing Company, 2015.
- Radecki L, Sand-Loud N, O'Connor KG, et al. Trends in the use of standardized tools for developmental screening in early childhood: 2002-2009. *Pediatrics* 2011;128(1):14-9.
- Méndez Castellano H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación: Método Graffar Méndez Castellano. Caracas: Fundacredesa, 1994.
- Ministerio de Desarrollo Social de la Nación, UNICEF. Encuesta sobre condiciones de vida de niñez y adolescencia. Principales resultados. 2011-2012. [Acceso: 13 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.unicef.org/argentina/spanish/MICS_CierreJulio2013_BAJAWEBSITE.pdf.
- Macy M. The evidence behind developmental screening instruments. *Infants Young Children* 2012;25(1):19-61.
- Schonhaut L, Armijo I, Schönstedt M, et al. Validity of the ages and stages questionnaires in term and preterm infants. *Pediatrics* 2013;131(5):e1468-74.
- Kyerematen V, Hamb A, Oberhelman RA, et al. Exploratory application of the Ages and Stages (ASQ) child development screening test in a low-income Peruvian shantytown population. *BMJ open* 2014;4(1):e004132.
- Sheehan R. Involvement of parents in early childhood assessment. In: Wachs T, Sheehan R, editors. Assessment of young developmentally disabled children. New York: Plenum Press; 1988. Págs.75-90.
- Glascoc F. Parent's evaluation of developmental status: how well do parent's concerns identify children with behavioral and emotional problems? *Clin Pediatrics (Phila)* 2003;42(2):133-8.
- Gardner W, Kelleher K, Pajer K, et al. Primary care clinician's use of standardized tools to assess child psychosocial problems. *Ambul Pediatr* 2003;3(4):191-5.
- Meisels S, Atkins-Burnett S. Developmental screening in early childhood: A guide. 5th ed. Washington, DC: National Association for the Education of Young Children; 2005.
- Rubio-Codina M, Araujo MC, Attanasio O, et al. Concurrent validity and feasibility of short tests currently used to measure early childhood development in large scale studies. *PLoS One* 2016;11(8):e0160962.
- Stewart C. Developmental Assessment in Argentina: A Comparison of Two Screening Instruments [Tesis doctoral]. Eugene, OR: University of Oregon; 2014. [Acceso: 13 de julio de 2017]. Disponible en: <https://scholarsbank.uoregon.edu/xmlui/handle/1794/18466>.
- Romero Otalvaro AM. Validación y adaptación de Ages and Stages Questionnaire 3 Ed en Colombia. [Tesis doctoral]. Buenos Aires: Universidad Maimónides; 2015.
- Rodríguez S, Arancibia V, Undurraga C. Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor de 0 a 24 meses. Santiago de Chile: Galdoc; 2001:18-54.

ANEXO

Grillas de respuestas para población argentina, realizadas a partir de los puntos de corte obtenidos

Edad: 2 meses	Límite	Puntaje total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	30-39		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	23-37		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Motora fina	35-43		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	15-30		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Socioindividual	31-39		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○

Edad: 4 meses	Límite	Puntaje total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	29-40		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	35-43		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Motora fina	21-34		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	26-37		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Socioindividual	30-40		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○

Edad: 6 meses	Límite	Puntaje total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	36-44		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	22-34		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Motora fina	30-40		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	38-46		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Socioindividual	31-40		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○

12M: Área	Limite	Puntaje total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	10-26		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	7- 24		●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Motora fina	10-26		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	3-20		●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Socio-individual	8-24		●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Edad: 14 meses	Área	Limite	Puntaje total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
	Comunicación	23-35		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
	Motora gruesa	19-34		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Motora fina	12-28		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Resolución de problemas	21-34		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
	Socioindividual	30-40		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○

16M: Área	Limite	Puntaje total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	17-27		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	33-43		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Motora fina	33,3-42		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	35-43		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Socio-individual	34-42		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

18M: Área	Limite	Puntaje total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	3-19		●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	29-41		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Motora fina	31-41		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	20-32		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Socio-individual	30-40		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

20M: Área	Limite	Puntaje total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	7-23		●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	16-33		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Motora fina	26-37		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	27-37		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Socio-individual	25-37		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○

22M: Área	Limite	Puntaje total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	4-21		●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	30-40		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Motora fina	26-36		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	23-34		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Socio-individual	32-41		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

Edad: 33 meses	Límite	Puntaje total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	11-28		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	40-47		●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○
Motora fina	12-27		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	12-28		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Socioindividual	35-43		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

Edad: 36 meses	Límite	Puntaje total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	18-32		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	36-44		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Motora fina	27-37		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	18-32		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Socioindividual	20-32		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Edad: 42 meses	Límite	Puntaje total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	25-33		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	39-46		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Motora fina	16-27		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	17-31		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Socioindividual	35-43		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

ASQ-3: Validation of the Ages and Stages Questionnaire for the detection of neurodevelopmental disorders in Argentine children

Ana M. Romero Otalvaro, M.D.^{a,b,c}, Nora Grañana, M.D.^{a,b}, Nadia Gaeto, M.D.^a, María de los Á. Torres, B.S.^a, María N. Zamblera, B.S.^a, María A. Vasconez, B.S.^{a,d}, Claudia Misenta, M.D.^a, María E. Rouvier, M.D.^a and Jane Squires, M.D.^e

ABSTRACT

Introduction. The systematic assessment of child development in the first years of life is an essential component of pediatric health checkups. The Ages and Stages Questionnaire, third edition (ASQ-3) is the most validated scale, and has been recommended by the UNICEF to verify if children have a normal neurological development. It is a monitoring instrument to assess the main developmental areas, including communication, gross motor, fine motor, personal-social, and problem solving skills, and to compare the local population to the international development standards.

Objective. To validate the ASQ-3 in a pediatric population group.

Methods. Children aged 1-66 months were assessed at a public hospital by pediatricians, psychologists, and educational psychologists. The SSPS software package was used to determine population scales.

Results. In 630 children, who had a homogeneous sex distribution, an 88% sensibility and a 94% specificity were determined, with a positive predictive value of 88% and a negative predictive value of 96%, compared to the National Screening Test (Prueba Nacional de Pesquisa, PRUNAPE) and the cut-off scores for each age group.

Conclusion. The ASQ-3 established that 19.5% of children were at risk of experiencing neurodevelopmental disorders. The ASQ-3 met psychometric properties compared to the PRUNAPE, which is the gold standard for the targeted and systematic assessment of developmental milestones during health checkups in a rapid, simple and cost-effective manner, so it was considered useful to monitor child neurological development.

Keywords: child, ASQ-3, surveys and questionnaires, detection, neurodevelopmental disorders.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.7>

To cite: Romero Otalvaro AM, Grañana N, Gaeto N, et al. ASQ-3: Validation of the Ages and Stages Questionnaire for the detection of neurodevelopmental disorders in Argentine children. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):7-13.

- a. Department of Pediatrics, Division of Mother and Child Health, Hospital Carlos Durand, Autonomous City of Buenos Aires.
- b. Universidad Maimónides, Buenos Aires.
- c. Universidad Pontificia Bolivariana, Montería, Colombia.
- d. School of Psychology, Secretariat for Higher Education, Science, Technology and Innovation (Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación, SENESCYT), Ecuador.
- e. Department of Special Education and Clinical Sciences, School of Education, University of Oregon, Oregon, United States of America.

E-mail address:

Nora Grañana, M.D.:
ngranana@hotmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 12-9-2016

Accepted: 7-10-2017

INTRODUCTION

The United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) promotes the use of structured scales to detect neurodevelopmental disorders.¹ The World Health Organization (WHO) considers that at least 5% of the population suffers a psychomotor development disorder,² which is more common in developing countries.^{3,4}

The Committee on Children of the American Academy of Pediatrics (AAP) recommends that preventive care visits throughout the first 5 years of life should include a structured and systematic surveillance of development using standardized developmental screening tests administered, at least, at three ages (9, 18, and 24 or 30 months old) and autism detection tests should also be administered at 18 and 36 months old.⁵ This is based on different studies that have demonstrated that pediatricians' clinical judgment is not enough to identify delays during health checkups because they are not able to detect 30-50% of psychomotor development deficits so that early interventions could be implemented.⁶⁻⁸

Detection may be done using questionnaires or tests, depending on their administration (Table 1). The Denver Developmental Screening Test II (DDST-II)⁹ helps to detect developmental problems occurring between 0 and 6 years old. It explores four areas: gross motor, fine motor-adaptive, language, and personal-social skills, which are assessed by observing the child's performance and asking

questions to parents. Performance is classified into normal, suspect or developmental delay. It is an extensively used American test with a high specificity level but a low to moderate sensitivity.⁵ In Latin America, the National Screening Test (Prueba Nacional de Pesquisa, PRUNAPE) is the adaptation of the DDST-II and has been validated in a population of 106 children in Argentina.¹⁰ Its biggest advantages are that it was adapted

based on typical cultural traditions and was a ground-breaking tool that has been used in Latin America. In relation to its disadvantages, besides the lack of sensitivity of the DDST-II, it requires specific professional training, therefore making it expensive and taking time of the staff from socio-environmental risk areas away from training centers. For this reason, the PRE-PRUNAPE questionnaire was introduced, which can be

TABLE 1. Description of child neurological development screening tools

Title	Type	Age range	Areas	Duration	Psychometric properties	Materials
Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3). ¹² Squires, Potter and Bricker. 1999, USA ¹²	Questionnaire for parents in English, French, Spanish, and other languages.	1-66 months old	Communication, fine and gross motor, problem solving and personal-social. 21 age ranges: 2-66 months old.	10-15 minutes	70-90% sensitivity; 76-91% specificity; 94% testing-retesting reliability; 44-83% internal consistency; 76-91% concurrent validity. Testing-retesting reliability: 0.91. Inter-rater reliability: 0.92.	Pencil and paper, self-administered by parents and observers over 10-15 min.
Parents' Evaluation Developmental Status (PEDS), Glascoe, USA ²²	Questionnaire for parents in English, Spanish, and Vietnamese.	0 months-8 years	Motor, behavior, language, self-reliance, and academic skills.	5-10 minutes	74-79% sensitivity; 70-80% specificity; 81-95% reliability.	Pencil and paper.
Bayley Infant Neurodevelopmental Screener (BINS). USA	Administration and observation test in English.	3-24 months old	Cognitive processes, receptive, expressive functions.	30 minutes	75-86% sensitivity; 75-86% specificity;	Material kit.
National Screening Test (Prueba Nacional de Pesquisa, PRUNAPE), ¹⁰ Lejarraga, 2005, Argentina PRE-PRUNAPE ¹¹	Administration and observation test in Spanish.	0 months-6 years	Personal-social, fine motor, gross motor, and language skills.	20-40 minutes	80% sensitivity; 93% specificity; 94% positive predictive value; 77% negative predictive value; 85% percentage of coincidence.	Material kit.
Psychomotor Development Scale (Escala del Desarrollo Psicomotor, EDDP), Rodríguez, Arancibia and Undurraga, 2001, Chile ²⁸	Administration and observation test in Spanish.	0-2 years	Motor, coordination, social, and language skills.	15-20 minutes	85.7% sensitivity; 81.0% specificity.	Material kit.

Local early diagnosis test.

administered in a simpler manner but has a low sensitivity, approximately 43%.¹¹

Squires increased detection by attaining a 90% sensitivity and a 91% specificity with the validation of the 1999 Ages and Stages Questionnaire (ASQ),¹² the ASQ third edition from 2009,¹³ and the ASQ:SE (social emotional).¹⁴ It may be self-administered or the questions may be asked by a pediatrician or any other health care provider or education professional, it does not require specific training, and is rapidly administered. It saves time during the pediatric office visit and, in more than 80% of cases, families are very interested in completing a structured follow-up of their children's development.⁶

In 2002, the AAP recommended the use of a systematic screening and this resulted in a more than two-fold increase of their use by pediatricians during health checkups¹⁵ and of treatment access for 80-90% of screened children. At least 86.7% of the Argentine urban population undergoes health checkups throughout the first 3 years of life; of these, more than a half (51.6%) are done in the public health sector, especially primary health care centers, facilitating the administration of this structured questionnaire.

OBJECTIVES

- The primary objective of this study was to assess the ASQ-3's ability to determine whether a child is at risk for developmental delay.
- As a secondary objective, the ASQ-3's psychometric properties were established and the cut-off scores from 1 to 66 months old were determined.
- Lastly, the frequency of neurodevelopmental disorders in the studied population was assessed.

METHODS

A quantitative, non-experimental, transactional, and descriptive study was done with non-probability sampling, where the collected sample had the same proportion of subjects than the entire population in relation to the studied phenomenon.

A total of 2780 children aged 1-66 months attended the Teaching office for a health checkup at Hospital C. Durand and the hospital's daycare center between March 2013 and February 2014. Of them, 60% came from the central-western area of the Autonomous City of Buenos Aires and approximately 40%, from the first and

second belts of Greater Buenos Aires. All participants signed an informed consent and the study was approved by the Ethics Committee. A quota sample of 30 subjects was obtained at random from each of the 21 age groups resulting from the original questionnaire to include the variability range of the child population, collected consecutively.

The exclusion criteria were as follows: as a reason for consultation, children with developmental disorder, high perinatal risk, diagnosis of auditory or visual sensory disorder, and clinical or neurological chronic conditions at risk for developmental delay.

The Graffar Méndez¹⁶ demographic survey was used to determine the family socio-environmental level, and the ASQ-3, in all cases compared to the PRUNAPE,¹⁰ was used as the gold standard to establish the test's validity.

The Graffar Méndez¹⁶ survey is based on the study of family social characteristics, employment of the head of the household, level of maternal education, sources of family income, and household comfort. Social status was established based on the sum of these scores; families living in relative poverty and extreme or critical poverty conditions have the highest scores (IV and V). Social strata were correlated to government and UNICEF statistics.¹⁷

The ASQ-3 is a child developmental progress screening questionnaire including 30 questions from 5 domains: communication, gross motor, fine motor, problem solving, and personal-social, based on milestones that should be achieved between 0 months old and 5.5 years old.¹³ It may be completed by a non-specialist observer or self-reported by parents, and has a 93% reliability. The characteristics described in *Table 1* show that the ASQ-3 is the most validated scale in the developmental surveillance field¹⁸ and has been recommended by the UNICEF in the assessment toolkit for emerging countries.¹

It was decided to have the parent questionnaire completed by the health care provider to prevent any comprehension difficulties resulting from a lower level of reading skills. "Yes" was marked to indicate that their child demonstrated the ability to do the specific activity described by the item, which corresponded to 10 points. "Sometimes" indicated that the skill was emerging and corresponded to 5 points, and "Not yet" was selected to indicate that the child had not yet shown evidence of the ability to do that specific activity, and awarded 0 points. The sum of all items in each domain is transferred

to a grid to classify performance based on the cut-off points established for each age and domain (*Annex*). The sum of each questionnaire by cut-off level may fall into one of three areas:

- White area: the child is developing according to expectations.
- Gray area: the child is developing in the borderline of expectations; it corresponds to a score < 1 standard deviation from the mean (-1 SD). Stimulation guidelines may be provided and rescreening should be scheduled one month later.
- Black area: the child's performance is below expectations and he/she shows difficulties and requires a referral for a diagnostic evaluation by an appropriate provider; it corresponds to a score < -2 SD of the mean.

The screening is considered positive if the child's score falls below expectations in at least one domain.

Mean and SD for each month and domain were estimated based on a non-parametric analysis, which did not require the normality of outcome measures. The calculated percentiles established the cut-off points to classify the sample into normal, moderately atypical, and extreme groups, described in the grids by age.

The ASQ-3 was compared to the PRUNAPE administered by the same experimented provider on a different day. The PRUNAPE is a set of standardized developmental items for healthy children aged 0-5.99 years including question and test items for each age group.¹⁰ A population made up of 106 children from Argentina with adequate sensitivity and specificity psychometric properties was established and is detailed in *Table 1*.

The test's validity was determined using sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value parameters. A descriptive analysis of the studied outcome measures was done using a box plot; then normality tests were done for each domain in each age group using two non-parametric tests: the Shapiro-Wilk normality test and the Kolmogorov-Smirnov test; lastly, and considering the nature of distribution in each subgroup (domain and age), the Z-scores were estimated as 0, -1, and -2 SD. This way, the cut-off points were identified to establish a classification into high, middle and low. According to results, the distribution was abnormal (*Figure 1*), so non-parametric tests were used for data processing.

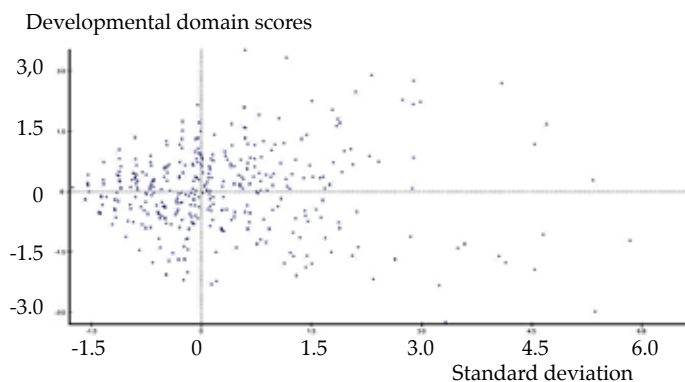
The SSPS 15 package was used for statistical processing. The age groups into which the test was segmented como usar galochas were established as independent outcome measures and the ASQ-3 domains, as dependent outcome measures. The cut-off points were established by identifying sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value.

Children who showed neurodevelopmental deficit in the screening were referred for neurological and neuropsychological assessment to complete the diagnosis and start a treatment.

RESULTS

A total of 630 children aged 1-66 months and with a homogeneous sex distribution were assessed; they had been randomly selected from the hospital's health checkups and daycare center and whose parents had agreed to participate. Thirty-five children were excluded because they had attended to consult about a delay

FIGURE 1. Descriptive analysis of development outcome measures



Multivariate analysis of the population (N = 630 children) by age strata and deviation from the normal curve

in developmental milestone achievement. The overall sample was used to make a local adaptation and establish scales.

It was determined that the questionnaire administered to the mothers took 10-12 minutes among 95% of the sample. It was administered in a short period of time and easily scored. It was also easy to train the rest of the hospital staff, and it only required a scoring sheet, pencil and paper, and a sheet with stimulation guidelines to be delivered to the parents who took the questionnaire, which were the only expenses besides the initial kit, so it was considered a cost-effective tool in our country to control healthy children. In relation to the social composition of the final sample, socio-demographic strata were described using the Graffar Méndez survey. Most subjects corresponded to a middle socio-economic level III (20%), and IV (27%), and to a low level V (33%). Socio-economic strata distribution corresponding to high socio-economic levels I (7%) and II (13%) was in accordance with the local population.

Mean and SD values by age are described in the Annex. The ASQ-3's empirical validity was acceptable, both in terms of sensitivity (88%) and specificity (94%), and in relation to positive

TABLE 2. Descriptive statistics and agreement between the Ages and Stages Questionnaire and the National Screening Test

ASQ	PRUNAPE		Total
	Positive	Negative	
Positive	139	19	158
Negative	30	442	472
Total	169	461	630
Empirical validity			
Sensitivity:			88%
Specificity:			94%
Positive predictive value:			88%
Negative predictive value:			96%

ASQ: Ages and Stages Questionnaire;
PRUNAPE: National Screening Test.

predictive value (88%) and negative predictive value (96%) compared to the PRUNAPE. A contingency table was developed to estimate the agreement level between the ASQ-3 and the PRUNAPE (Table 2). Results show a χ^2 test value of $\chi^2 = 300.554$ and a *P* value < 0.01 ; therefore, there is evidence of a highly significant level of dependence among results. The testing correlation for the overall analysis to identify the deficit and normal subjects was significant ($r: 0.81; p: 0.00$).

As a result, 19.5% of children were categorized as being at risk and 12.6% as having a clinical diagnosis in one or more domains. Tables 3 and 4 describe in detail the frequencies by age and developmental area.

TABLE 3. Frequency of neurodevelopmental deficit by age group according to the Ages and Stages Questionnaire-3 in 123 children

Months	Sample	Deficit N	Frequency/30 children per group (%)
2	30	6	(9.5%)
4	30	6	(9.5%)
6	30	3	(4.7%)
8	30	4	(6.3%)
9	30	5	(8%)
10	30	3	(4.7%)
12	30	11	(17%)
14	30	3	(4.7%)
16	30	4	(6.3%)
18	30	3	(4.7%)
20	30	6	(9.5%)
22	30	4	(6.3%)
24	30	6	(9.5%)
27	30	4	(6.3%)
30	30	4	(6.3%)
33	30	8	(12.7%)
36	30	8	(12.7%)
42	30	10	(15.9%)
48	30	10	(15.9%)
54	30	6	(9.5%)
60-66	30	9	(14.2%)
Total	630	123	(19.5%)

% of children with neurodevelopmental deficit by age

TABLE 4. Frequency of risk for deficit by developmental area in 123 children

Deficit	Children N	Frequency N/630 (%)	Clinical diagnosis	Diagnosis N	Frequency N/630 (%)
Communication	29	4.6	Language and communication disorders	27	4.3
Gross motor	25	4	Motor disorders	16	2.5
Fine motor	24	3.8			
Problem solving	23	3.6			
Personal-social	22	3.5			
Personal-social + communication	7	1.1	Autistic spectrum disorder	7	1.1
Overall	31	4.9	Overall developmental delay	30	4.7
Total risk	123	19.5%		80	12.6%

DISCUSSION

The primary objective of this study was to assess the ASQ-3's ability to determine whether a child is at risk for developmental delay. The most important bias observed when extrapolating the ASQ to other countries is language. In 2009, the questionnaire was validated in different countries, such as Chile¹⁹ and Peru,²⁰ using the Spanish version developed by Ellen McQuilkin.

The answers given by parents about their children are reliable²¹ because inter-observer reliability studies reported that the assessment made by health care providers is consistent with that made by parents, especially if the latter answer questions about their children's present development.¹² Parental observations, even considering the differences by socio-economic level, geographic location or parental well-being, provide reliable information about their children's development,^{22,23} with a testing-retesting reliability after two weeks above 90%.¹²

The original ASQ-3 study assessed 15 138 North American children. The psychometric properties were established with a high specificity, sensitivity, positive predictive value, and negative predictive value. It showed a high specificity and negative predictive value; for a screening scale, this meant that if the ASQ-3 had a normal result, it was highly unlikely for a child to have a developmental deficit, i.e., it minimized the possibility of failing to detect children with an actual developmental delay, one of the main strengths of the questionnaire.²⁴ These psychometric properties were maintained for the local adaptation.

Cut-off scores were determined for 1 to 66 months old. Compared to the North American standards, the Buenos Aires population showed a lower performance, especially in the communication and problem solving areas as of 12 months old.¹³

It is important to consider the population cut-off scores for comparison purposes. The studies conducted by Rubio-Codina et al. in Colombia did not find a correlation between performance in the ASQ-3 and the Bayley Scales of Infant and Toddler Development –American versions– without considering population characteristics and local validations for any of the two scales.²⁵ A pilot study to compare the ASQ-3, the PRUNAPE, and the PRE-PRUNAPE screenings in Argentina showed that the ASQ-3 had the highest specificity and was more easily implemented.²⁶

Lastly, the frequency of neurodevelopmental

disorders in the studied population was assessed, and it was consistent with the frequency of developmental delay reported for South American countries, with a higher incidence of deleterious socio-environmental factors (violence, inattention or neglect), growth deficit, and disease control.¹⁹ The predominance of low social levels (IV and V) was consistent with the local population epidemiology.¹⁷ These results were lower, especially as of 12 months old, which was then maintained at all ages, similarly to what was observed in the validation for the Colombian population,²⁷ compared to the original sample from the United States.

The biggest limitation of this study was the use of a local population. It could be extended to other Argentine regions and larger population samples so as to obtain homogeneous standards and greater diversity.

For future guidelines, it would be interesting to reproduce and extend results to different populations and to establish their broad, systematic use among pediatricians during health checkups. Multivariate samples should be used to establish how the questionnaire functions in children with special needs. In addition, its use could be studied in populations with risk scores to measure the effectiveness of early interventions among children with scores falling in the gray area.

CONCLUSIONS

- In the studied population, the ASQ-3 effectively discerned in a short period of time which children were suspected to have a neurodevelopmental problem.
- It was observed that the ASQ-3 met the psychometric properties necessary for a targeted and systematic assessment of development during health checkups with cut-off scores adapted to the local 1-66-month-old population compared to the gold standard screening test, the PRUNAPE.
- Also, 19.3% of children were categorized as having a deficit based on the test standards in the studied population.

The ASQ-3 was valid as a standardized method for the assessment of neurological development in the studied population. ■

REFERENCES

1. Korfmacher J, Chawla N. Toolkit of Recommended Curricula and Assessments for Early Childhood Home Visiting. Geneva: UNICEF, 2013. [Accessed on: July 13th, 2017]. Available at: https://www.unicef.org/ceecis/Toolkit_of_Recommended_Curricula_and_Assessments_for_Home_Visiting.pdf.

2. World Health Organization. Disease incidence, prevalence, and disability. In: *The Global burden of disease*. 2004: 28-37. [Accessed on: July 13th, 2017]. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
3. Halpern R, Giugliani ERJ, Victora CG, et al. Factores de riesgo para sospeita de atraso no desenvolvimiento neuropsicomotor aos 12 meses de vida. *J Pediatr (Rio J)* 2000;76(6):421-8.
4. Figueiras A, Souza I, Ríos V, et al. Manual para la vigilancia del desarrollo infantil (0-6 años) en el contexto AIEP. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 2006.
5. Council on Children With Disabilities; Section on Developmental Behavioral Pediatrics; Bright Futures Steering Committee; et al. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006;118(1):405-20.
6. Rydz D, Srour M, Oskoui M, et al. Screening for developmental delay in the setting of a community pediatric clinic: A prospective assessment of parent-report questionnaires. *Pediatrics* 2006;118(4):e1178-86.
7. Mackrides PS, Ryherd SJ. Screening for developmental delay. *Am Fam Physician* 2011;84(5):544-9.
8. King T, Tandon S, Macias M, et al. Implementing developmental screening and referrals: lessons learned from a National Project. *Pediatrics* 2010;125(4):350-60.
9. Frankenburg WK, Goldstein AD, Camp BW. The revised Denver Developmental Screening Test: its accuracy as a screening instrument. *J Pediatr* 1971;79(6):988-95.
10. Lejarraga H, Kelmansky D, Pascucci MC, et al. Prueba Nacional de Pesquisa PRUNAPE manual técnico. Buenos Aires: Fundación Hospital Garrahan, 2005.
11. Lejarraga H, Kelmansky D, Lejarraga C, et al. Validación de un formulario para la detección de niños con alto riesgo de padecer trastornos del desarrollo: Cuestionario PRUNAPE pre-pesquisa. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(6):476-83.
12. Squires J, Bricker D, Potter L. Revision of a parent-completed developmental screening tool: Ages and Stages Questionnaires. *J Pediatr Psychol* 1997;22(3):313-28.
13. Squires J, Bricker D. Ages & Stages Questionnaires (ASQ-3): A Parent-Completed Child-Monitoring System. 3rd ed. Stanford: Paul Brookes Publishing Company, 2009.
14. Squires J, Bricker D, Twombly E. ASQ-SE-2 User's Guide. 2nd ed. Baltimore: Paul Brookes Publishing Company, 2015.
15. Radecki L, Sand-Loud N, O'Connor KG, et al. Trends in the use of standardized tools for developmental screening in early childhood: 2002-2009. *Pediatrics* 2011;128(1):14-9.
16. Méndez Castellano H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación: Método Graffar Méndez Castellano. Caracas: Fundacredesa, 1994.
17. Ministerio de Desarrollo Social de la Nación, UNICEF. Encuesta sobre condiciones de vida de niñez y adolescencia. Principales resultados. 2011-2012. [Accessed on: July 13th, 2017]. Available at: http://www.unicef.org/argentina/spanish/MICS_CierreJulio2013_BAJAWEB.pdf.
18. Macy M. The evidence behind developmental screening instruments. *Infants Young Children* 2012;25(1):19-61.
19. Schonhaut L, Armijo I, Schönstedt M, et al. Validity of the ages and stages questionnaires in term and preterm infants. *Pediatrics* 2013;131(5):e1468-74.
20. Kyerematen V, Hamb A, Oberhelman RA, et al. Exploratory application of the Ages and Stages (ASQ) child development screening test in a low-income Peruvian shantytown population. *BMJ open* 2014;4(1):e004132.
21. Sheehan R. Involvement of parents in early childhood assessment. In: Wachs T, Sheehan R, editors. Assessment of young developmentally disabled children. New York: Plenum Press; 1988. Pages 75-90.
22. Glascoe F. Parent's evaluation of developmental status: how well do parent's concerns identify children with behavioral and emotional problems? *Clin Pediatrics (Phila)* 2003;42(2):133-8.
23. Gardner W, Kelleher K, Pajer K, et al. Primary care clinician's use of standardized tools to assess child psychosocial problems. *Ambul Pediatr* 2003;3(4):191-5.
24. Meisels S, Atkins-Burnett S. Developmental screening in early childhood: A guide. 5th ed. Washington, DC: National Association for the Education of Young Children; 2005.
25. Rubio-Codina M, Araujo MC, Attanasio O, et al. Concurrent validity and feasibility of short tests currently used to measure early childhood development in large scale studies. *PLoS One* 2016;11(8):e0160962.
26. Stewart C. Developmental Assessment in Argentina: A Comparison of Two Screening Instruments [Dissertation]. Eugene, OR: University of Oregon; 2014. [Accessed on: July 13th, 2017]. Available at: <https://scholarsbank.uoregon.edu/xmlui/handle/1794/18466>.
27. Romero Otalvaro AM. Validación y adaptación de Ages and Stages Questionnaire 3 Ed en Colombia. [Dissertation]. Buenos Aires: Universidad Maimónides; 2015.
28. Rodríguez S, Arancibia V, Undurraga C. Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor de 0 a 24 meses. Santiago de Chile: Galdoc; 2001:18-54

ANNEX

Answer grids for the Argentine population based on the established cut-off points

Age: 2 months Area	Cut-off	Total score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	30-39		●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Gross motor	23-37		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Fine motor	35-43		●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Problem solving	15-30		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Personal-social	31-39		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

Age: 4 months Area	Cut-off	Total score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	29-40		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Gross motor	35-43		●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Fine motor	21-34		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Problem solving	26-37		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Personal-social	30-40		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○

Age: 6 months Area	Cut-off	Total score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	36-44		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Gross motor	22-34		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Fine motor	30-40		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Problem solving	38-46		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Personal-social	31-40		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○

Age: 12 months Area	Cut-off	Total score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	10-26		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gross motor	7- 24		●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Fine motor	10-26		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Problem solving	3-20		●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Personal-social	8-24		●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Age: 14 months Area	Cut-off	Total score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	23-35		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Gross motor	19-34		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Fine motor	12-28		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Problem solving	21-34		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Personal-social	30-40		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○

Age: 16 months Area	Cut-off	Total score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	17-27		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gross motor	33-43		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Fine motor	33,3-42		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Problem solving	35-43		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Personal-social	34-42		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

Age: 18 months Area	Cut-off	Total score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	3-19		●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gross motor	29-41		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Fine motor	31-41		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Problem solving	20-32		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Personal-social	30-40		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

Age: 20 months Area	Cut-off	Total score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	7-23		●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gross motor	16-33		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Fine motor	26-37		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Problem solving	27-37		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Personal-social	25-37		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○

Age: 22 months Area	Cut-off	Total score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	4-21		●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gross motor	30-40		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Fine motor	26-36		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Problem solving	23-34		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Personal-social	32-41		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

Age: 33 months	Cut-off	Total score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Area															
Communication	11-28		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gross motor	40-47		●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○
Fine motor	12-27		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Problem solving	12-28		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Personal-social	35-43		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

Age: 36 months	Cut-off	Total score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Area															
Communication	18-32		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gross motor	36-44		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Fine motor	27-37		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Problem solving	18-32		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Personal-social	20-32		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Age: 42 months	Cut-off	Total score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Area															
Communication	25-33		●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gross motor	39-46		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Fine motor	16-27		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Problem solving	17-31		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Personal-social	35-43		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○

Contribución de la dieta a la exposición al plomo de niños de 1 a 7 años en La Plata, Buenos Aires

Contribution of diet to lead exposure among children aged 1 to 7 years in La Plata, Buenos Aires

- a. Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas "Prof. Dr. Fernando E. Viteri" (IDIP), Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata, MS/Comisión de Investigaciones Científicas (CIC)-provincia de Buenos Aires (PBA).
- b. Instituto Biológico "Dr. Tomás Perón", Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.
- c. Centro de Investigación y Desarrollo en Procesos Catalíticos (CINDECA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP).
- d. Centro de Investigaciones del Medio Ambiente (CIMA), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata

Bioq. Enrique Martins^a, Lic. Agustina Malpeli^a, Lic. Daniel Asens^{a,b}, Bioq. Luis Telese^b, Dra. en Mat. Victoria Fasano^a, Lic. Vania Vargas^a, Lic. Marina Tavella^a y Dr. Jorge E. Colman Lerner^{c,d}

RESUMEN

Introducción. El plomo es un metal tóxico, que, aun en bajas concentraciones sanguíneas, es capaz de alterar el normal desarrollo neurológico de los niños, por lo que no existe un nivel aceptable de plumbemia. La absorción de plomo de los alimentos es la mayor contribución a los niveles de plumbemia de la población no expuesta laboralmente o a ambientes contaminados. El objetivo fue determinar la contribución dietaria a la exposición al plomo en niños de 1 a 7 años de edad que concurrían por controles de salud al Hospital de Niños de La Plata.

Población y métodos. El estudio se realizó entre junio de 2015 y mayo de 2016. Se realizó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos sobre 91 niños cuya edad promedio \pm desvío estándar fue de $3,0 \pm 1,7$ años, sobre la cual se seleccionaron los alimentos por analizar. Se compraron los alimentos seleccionados en diversos comercios de la región. Se armaron muestras compuestas de diversos grupos de alimentos. Se determinó la concentración de plomo en los grupos de alimentos y, finalmente, se estimó la ingesta diaria de plomo de la población estudiada.

Resultados. La ingesta diaria de plomo fue de $138 \mu\text{g}/\text{día}$. Los grupos de alimentos que tuvieron mayor contribución fueron los productos cárnicos procesados (15,4%), los panificados (14,8%), la leche (12,5%) y la carne (11,7%).

Conclusiones. Los niños de 1 a 7 años que concurren a un hospital público de La Plata tienen una carga de plomo en la dieta de $138 \mu\text{g}/\text{día}$.

Palabras clave: plomo, niño, dieta.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.14>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.14>

Cómo citar: Martins E, Malpeli A, Asens D, et al. Contribución de la dieta a la exposición al plomo de niños de 1 a 7 años en La Plata, Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):14-20.

Correspondencia:
Bioq. Enrique Martins:
enriquefmartins@gmail.com

Financiamiento:
El estudio fue financiado por una Beca Salud Investiga del Ministerio de Salud de la Nación.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-1-2017.
Aceptado: 20-7-2017

INTRODUCCIÓN

Los metales están presentes naturalmente en la corteza terrestre y sus niveles en el ambiente varían entre diferentes regiones.¹ La entrada de plomo al ambiente puede deberse a fuentes naturales y antropogénicas, como la erosión de la corteza terrestre, minería, productos de combustión de motores, efluentes industriales, producción y disposición final de acumuladores y algunos fertilizantes y pesticidas fosforados, entre otros. Estas fuentes generan una carga de plomo ambiental que permanece en la corteza terrestre, principalmente, en el suelo y el agua.^{1,2} Las condiciones ambientales y de salubridad durante el cultivo, cría, procesamiento, manipulación y conservación pueden influenciar la contaminación de los productos alimenticios con plomo ambiental.³

Algunos metales son esenciales para la vida humana porque tienen una función biológica,⁴ otros, como el plomo, no tienen función biológica conocida, aunque sí se conocen bien sus efectos perjudiciales para la salud. En los últimos años, se ha demostrado que niveles bajos de plomo se asocian con efectos adversos sobre el desarrollo neuropsicológico en los primeros años de vida, capaces de causar una disminución de la inteligencia que puede persistir aún después de la niñez.⁵ Desde 2012, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) de los Estados Unidos de América (EE. UU.) establecieron el nivel de referencia de

plomo en sangre en niños en $5 \mu\text{g}/\text{dl}$, valor por debajo del cual se encuentra el 97,5% de los niños menores de 5 años de EE.UU.,⁶ pero todavía no se ha establecido un umbral de niveles de plomo en sangre por debajo del cual no haya efectos adversos sobre el neurodesarrollo.⁷ Los niños son más vulnerables frente a la exposición al plomo, debido a que tienen un mayor riesgo de ingerir plomo ambiental por su normal actividad mano-boca; la absorción de plomo por el tracto gastrointestinal es mayor en niños (25%) que en adultos (8%)¹ y el sistema nervioso en desarrollo es mucho más vulnerable a los efectos tóxicos del plomo que el cerebro maduro.⁵

Varios factores ambientales, socioeconómicos y de hábitos de vida pueden ser considerados como determinantes de niveles de plomo en sangre elevados.^{8,9} Particularmente en niños con bajos niveles de exposición (plombemia entre 5 y $10 \mu\text{g}/\text{dL}$), se cree que el plomo proviene de múltiples fuentes.¹⁰ Aunque algunos individuos están expuestos al plomo en ambientes contaminados o laboralmente, para la mayoría de la población, la principal fuente de exposición es a través de la dieta.¹¹ Además, las carencias nutricionales de minerales, como el hierro, el calcio y el zinc, favorecen la absorción de plomo y la carencia de vitaminas, como las del grupo B y el ácido ascórbico, puede exacerbar los efectos adversos de la intoxicación con plomo.⁴

El objetivo del estudio fue determinar la contribución dietaria a la exposición al plomo en niños de 1 a 7 años de edad que concurrían por controles de salud al Hospital de Niños de La Plata.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El estudio se realizó entre junio de 2015 y mayo de 2016, en el Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas “Prof. Dr. Fernando E. Viteri” (IDIP), Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría (HIAEP) “Sor María Ludovica” - Comisión de Investigaciones Científicas de la Pcia. de Buenos Aires (CIC-PBA).

El diseño del estudio fue observacional, analítico, de corte transversal, basado en la metodología de estudios de “dieta total” o de “canasta de mercado”.

La población estudiada presenta características sociodemográficas que la pueden diferenciar de la población general, como una prevalencia de hogares con necesidades básicas insatisfechas de 36%, que más del 80% de los hogares tienen condiciones ocupacionales precarias y un 10% de

las madres no terminaron la escuela primaria.¹² La selección de la muestra fue no probabilística, por conveniencia. Participaron niños de 1 a 7 años de ambos sexos, que acudieron a la consulta en el Observatorio de Salud del IDIP. Se excluyeron los niños que, por diversas circunstancias fisiopatológicas, realizaban algún tipo de dieta especial o cuyos padres (o tutor) no aceptaron participar en el estudio.

Se definió la variable “ingesta diaria de alimentos” (ID), cuyo indicador fue la mediana de la ingesta diaria de alimentos. Su fórmula se detalla a continuación.

$ID_i = I_i \times F_i / 30,4$ (fórmula 1), en la que I_i es la mediana de ingesta diaria de alimentos en g/día y F_i la frecuencia de consumo del alimento i , en días en un mes. Se asumió que un mes tenía 30,4 días ($365/12$).¹³

A su vez, se definió la variable “contaminación con plomo de alimentos”, cuyo indicador fue la concentración de plomo de la muestra compuesta (Cpb) de cada grupo de alimentos, expresada en μg de plomo/g de alimento.

Finalmente, se definió la variable “exposición dietaria al plomo”, cuyo indicador fue la ingesta diaria de plomo (Ipb), que se calculó mediante la siguiente fórmula basada en los dos indicadores anteriores:

$$Ipb = \sum_{i=1}^n Cpb_i \times ID_i \quad (\text{fórmula 2})$$

Etapas del estudio

Etapa 1. Encuesta alimentaria

Para la determinación del indicador ID, se utilizó un cuestionario de frecuencia de consumo (véase *Anexo* en formato electrónico), en el que los padres o tutores de los niños contestaron preguntas acerca de la ingesta de alimentos en el último mes. Adicionalmente, se investigó la marca de los alimentos consumidos y dónde la familia realizaba las compras de alimentos frescos y secos. La encuesta alimentaria fue diseñada sobre la base de estudios previos realizados en la Institución^{14,15} y realizada por licenciados en Nutrición.

Etapa 2. Análisis de la encuesta alimentaria y selección de alimentos para investigar.

Armado de los grupos de alimentos

Del análisis de la encuesta alimentaria, se obtuvieron los alimentos que cubrían el 90% de la ID para seleccionar cuáles comprar y realizar la determinación de plomo. De acuerdo

con el análisis de los resultados de la encuesta alimentaria, los alimentos se agruparon en los siguientes grupos para su análisis, como muestra compuesta: I. Panificados, II. Cereales, III. Huevos, IV. Aceites y grasas, V. Frutas, VI. Vegetales, VII. Carne, VIII. Productos cárnicos, IX. Leche, X. Productos lácteos, XI. Bebidas, XII. Dulces, XIII. Condimentos, XIV. Agua.

Etapa 3. Compra y preparación de los alimentos seleccionados

Los alimentos seleccionados se compraron en distintos comercios teniendo en cuenta las respuestas de la encuesta alimentaria. La organización fue la siguiente: para alimentos producidos a escala industrial, se compraron los productos en un supermercado y en un almacén de barrio cuando no se pudieron conseguir en el primero. Para los productos frescos, se compraron en 4 comercios, un supermercado y tres locales barriales diferentes.

Los alimentos se prepararon de la manera más habitual para su consumo, cada uno por separado, y de la manera más representativa (crudo, lavado, pelado o cocinado en agua bidestilada con utensilios de acero inoxidable); las partes no comestibles fueron descartadas. Los alimentos sólidos fueron homogenizados con una procesadora de alimentos de mano, de acero inoxidable. Se armaron las muestras compuestas considerando la proporción de cada alimento según la encuesta.

Etapa 4. Determinación de plomo

Se pesaron, aproximadamente, 0,5 g de cada muestra compuesta y se colocaron en recipientes adecuados para su digestión por calor y presión en microondas. A cada muestra compuesta se le agregaron 8 ml de ácido nítrico 65% (Merck EMSURE, Darmstadt, Alemania) gota a gota; luego se agregó 1 ml de peróxido de hidrógeno 30% (Merck EMSURE Darmstadt, Alemania). Se realizó la digestión en un digestor de microondas CEM MDS-2000 (CEM Corporation, Matthews, USA). Finalmente, las muestras se llevaron a un volumen final de 25 ml con agua bidestilada y se guardaron a -20 °C en contenedores plásticos hasta su análisis. Se determinó la Cpb en las muestras digeridas en un espectrómetro de emisión atómica por plasma de microondas Agilent 4100 MP-AES (Agilent, Santa Clara Ca, USA), a una longitud de onda de 405,781 nm. Se analizaron blancos del agua bidestilada usada para cocinar los alimentos antes y después de

llevar a hervor, así como también blancos de reactivos.

Análisis de resultados

Para el tratamiento estadístico de los datos, se utilizó el *software* SPSS versión 18. El cálculo de la Ipb se realizó utilizando las fórmulas 1 y 2.

Se comparó la Ipb calculada con la ingesta semanal tolerable provisoria (*provisional tolerable weekly intake*; PTWI, por sus siglas en inglés) de 25 µg/kg de peso corporal vigente desde 1993 hasta 2010, en que aparecieron las nuevas recomendaciones de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (*Food and Agriculture Organization, FAO*).¹⁶

Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación (CIRPI) del Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La recolección de datos personales se realizó de acuerdo con el artículo 3° de la Ley Nacional 25326 de Protección de Datos Personales, mediando, en todos los casos, la autorización escrita en un consentimiento informado libre y expreso de los padres o tutores, luego de que se les explicara detalladamente el procedimiento y los objetivos del estudio.

RESULTADOS

Se realizaron encuestas alimentarias a padres o tutores de 91 niños cuya edad promedio \pm desvío estándar (DE) fue de $3,0 \pm 1,7$ años. Un 66% eran varones. La zona de La Plata más representada por los encuestados fue la sudoeste (59%), compuesta por los barrios de Los Hornos, Altos de San Lorenzo, Olmos y Villa Elvira. En segundo lugar, se encontró la zona oeste (41%), compuesta por San Carlos, Melchor Romero, Abasto y Gorina.

En la *Tabla 1*, se enumeran los alimentos que cubrían, en conjunto, el 90% de la ID, agrupados en muestras compuestas. La Ipb total fue de 138,2 µg/día. Los grupos de alimentos que más contribuyeron a la ingesta de plomo fueron los productos cárnicos (15,4%), seguidos de los panificados (14,8%), la leche (12,5%) y la carne (11,7%). Estos grupos de alimentos en conjunto representaron más del 50% del aporte de plomo.

DISCUSIÓN

Los alimentos que cubren el 90% de la ID en la encuesta realizada tienen una importante

superposición con los alimentos referidos con mayor frecuencia para niños de entre 6 meses y 5 años en la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) de 2007.¹⁷ La Ipb estimada en nuestro estudio es mayor que en la mayoría de los países comparados (Tabla 2), excepto en Chile. Aunque la Ipb en estos estudios se evalúa en la población general, se ha encontrado que la ingesta de plomo estimada no varía mucho entre

los distintos grupos etarios.¹⁸

En la estimación de la ingesta de plomo, no se consideró el aporte del agua de bebida, ya que hubo una gran dificultad para estimar su mediana de consumo diario. Sin embargo, teniendo en cuenta los requerimientos diarios de consumo de agua, su aporte podría ser considerable. Para niños de entre 1 y 3 años, el requerimiento diario de agua obtenido de bebidas es de 900 ml y, para niños de entre 3 y 7 años, 1200 ml.¹⁹ Asumiendo

TABLA 1. Componentes de cada muestra compuesta, con su mediana de ingesta diaria. Concentración de plomo en peso húmedo de la muestra compuesta y su aporte diario de plomo

Muestra compuesta	Componentes	Mediana de ID (g/día)	Cpb $\mu\text{g/g}$	Ipb $\mu\text{g/día}$
I. Panificado	Pan	40	0,197	20,5
	Galletitas saladas	14		
	Galletitas dulces	16		
	Galletitas rellenas	21		
	Pan rallado	13		
II. Cereales	Fideos	28	0,070	4,4
	Arroz	27		
	Copos azucarados	7		
III. Huevos	Huevos	5	0,160	0,8
IV. Aceites y grasas	Aceite	25	0,412	11,9
	Manteca	4		
V. Frutas	Banana	50	0,055	11,0
	Manzana	50		
	Mandarina	50		
	Naranja	50		
VI. Vegetales	Calabaza	36	0,080	9,0
	Zanahoria	23		
	Acelga	9		
	Papa	21		
	Tomate	6		
	Lechuga	18		
VII. Carne	Vaca grasa	30	0,185	16,2
	Vaca semigrasa	28		
	Pollo	30		
VIII. Productos cárnicos procesados	Milanesa de pollo	30	0,299	21,2
	Patitas de pollo	30		
	Salchichas	11		
IX. Leche	Leche entera	224	0,077	17,2
X. Productos lácteos	Yogur entero	53	0,180	11,5
	Queso cremoso	7		
	Queso de rallar	4		
XI. Bebidas	Jugo de naranja (polvo reconstituido)	299	0,030	10,8
	Gaseosa	57		
XII. Dulces y azúcar	Azúcar	10	0,118	3,1
	Gelatina	7		
	Dulce de leche	4		
	Alfajor	5		
XIII. Condimentos	Mayonesa	3	0,207	0,6
XIV. Agua de red			0,151	
Ipb total				138,2

ID: ingesta diaria. Cpb: concentración de plomo en peso húmedo de la muestra compuesta.

Ipb: aporte diario de plomo de la muestra compuesta.

que todos los niños en nuestro estudio cumplieron con el requerimiento de ingesta y luego restando los mililitros de otras bebidas (jugo, gaseosa y leche), quedan unos 320 ml de agua. Dadas estas condiciones, el aporte de plomo del agua de red sería, aproximadamente, de 48 $\mu\text{g}/\text{día}$, lo que llevaría la Ipb total a 186,2 $\mu\text{g}/\text{día}$.

Los grupos de alimentos que contribuyen en mayor medida a la exposición dietaria al plomo tienen importantes variaciones geográficas. Según la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (*European Food Safety Authority, EFSA*), los grupos de alimentos que contribuyeron, principalmente, a la exposición poblacional al plomo en Europa fueron pan, tostadas, sopas, vegetales, frutas, agua, bebidas no alcohólicas, bebidas alcohólicas, azúcares y productos de repostería.¹⁶ En estudios de dieta total realizados en EE.UU., entre 1991 y 2005, los alimentos con mayores valores de plomo fueron encurtidos de pepino, golosinas de chocolate con leche, coctel de frutas enlatado, jarabe de chocolate, papa enlatada, damasco enlatado y camarones.¹⁶ En el estudio SCOOP de 2004, en 10 países europeos, las mayores concentraciones de plomo se encontraron en hierbas y especias, seguidas de carne de animales de caza, alimentos dietéticos, suplementos dietéticos y vino.¹³ En Chile, las mayores concentraciones de plomo se encontraron en azúcares, frutas y especias. Otros contribuyentes importantes a la exposición dietaria al plomo fueron pan, productos lácteos y carne.¹⁸ En España, Llobet et al., encontraron que los alimentos que contribuían en mayor medida a la exposición dietaria al plomo en varones de todos los grupos poblacionales fueron los cereales. En mujeres, aunque los cereales tuvieron importancia, los más importantes contribuyentes fueron el pescado y los mariscos. Otros alimentos cuantitativamente importantes fueron vegetales y frutas.²⁰

En el presente estudio, los grupos de alimentos que más contribuyeron a la ingesta de plomo no reflejaron lo reportado por la EFSA, EE. UU. o el estudio SCOOP, pero tuvieron cierta similitud con el estudio chileno de Muñoz et al., y el español de Llobet et al.

La ingesta semanal de plomo, utilizando nuestra estimación, supera ampliamente la PTWI de plomo vigente hasta 2010, de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, aun considerando el caso más extremo de un niño de 30 kg (como un niño de 7 años con peso adecuado, considerando hasta el percentilo 97).²¹ El valor de la PTWI para este caso sería de 750 μg de plomo semanales (30 kg * 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$), inferior a la estimación de la mediana ingesta de plomo semanal en nuestro estudio, que fue de 967,4 μg .

Cabe mencionar que, en 2010, el Comité Conjunto de Expertos en Aditivos de Alimentos de la FAO y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Panel de Contaminantes de Cadena Alimentaria de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (CONTAM) concluyeron que la PTWI de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal no era apropiada, ya que no existía evidencia de un nivel umbral relacionado con patologías críticas en el desarrollo de niños, que incluían neurotoxicidad. Por eso, no fue posible establecer una nueva PTWI que se pudiera considerar "protectiva" de la salud.¹⁶

La exposición infantil al plomo en nuestra población fue estimada, hace poco, con una mediana de plumbemia relativamente baja, de 2,2 $\mu\text{g}/\text{dl}$,¹² y no se identificaron fuentes puntuales de exposición, por lo que la contribución de la dieta a la carga de plomo podría ser relevante.

La ubicuidad del plomo en el ambiente, sobre todo, en el agua y el polvo, hace que las malas condiciones de salubridad en la producción, procesamiento, conservación y

TABLA 2. Comparación de estimaciones de la ingesta diaria de plomo a través de los alimentos en distintos países

País	ID estimada ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Población	Año de publicación	Referencia
Reino Unido	6	General	2010	Rose et al.(23)
Corea	9,8	General	2012	Koh et al.(24)
Dinamarca	18	General	2002	Larsen et al.(25)
Alemania	19	General	2000	Seifert et al. (26)
Japón	21	General	2004	Maitani et al. (27)
Canadá	24	General	1995	Dabeka et al. (28)
España (P. Vasco)	34	General	1996	Urieta et al. (29)
Francia	52	General	2000	Leblanc et al. (30)
España (Cataluña)	59	General	2008	Marti Cid et al. (11)
China	82	General	2007	Zheng et al. (31)
Chile	206	General	2005	Muñoz et al. (18)
La Plata	138	Niños de 1 a 7 años	2017	Martins et al.

ID: ingesta diaria.

presentación para la venta de los alimentos sean potenciales explicaciones de la carga de plomo observada en los alimentos. Serían necesarios estudios para evaluar esta hipótesis. Un mejor control de las condiciones de salubridad de las actividades relacionadas con la producción y provisión de alimentos podría reducir su carga de plomo. Además, la promoción del consumo de alimentos con presencia en la dieta de minerales y vitaminas que modulan los efectos del plomo podría atenuar la exposición y/o el daño causado por este elemento. Por ejemplo, dietas bajas en calcio aumentan la absorción y la toxicidad del plomo; dietas pobres en hierro, que generan deficiencia del metal, podrían aumentar la absorción y retención de plomo.⁷ Existe evidencia que indica que la presencia de zinc en el tracto gastrointestinal podría disminuir la absorción de plomo. Se ha demostrado en experimentos en animales que el selenio puede reducir efectos neuro- y nefrotóxicos del plomo, y, en humanos, se ha observado una correlación negativa entre plomo en sangre y selenio plasmático en trabajadores expuestos al plomo.²² Los mecanismos de neurotoxicidad del plomo son complejos e incluyen, entre otros aspectos, el estrés oxidativo generado por radicales libres inducidos por la presencia de plomo.⁸ Entonces, la presencia en la dieta de minerales y vitaminas con propiedades antioxidantes podría reducir la toxicidad del plomo por esta vía. Por ejemplo, la vitamina C tiene una bien demostrada capacidad antioxidante por inhibición de la peroxidación lipídica, pero también se ha encontrado que podría tener un efecto quelante sobre el plomo con una capacidad similar a la del ácido etilendiaminotetraacético (*ethylenediaminetetraacetic acid*; EDTA, por sus siglas en inglés). Se ha encontrado, en estudios en animales, que la vitamina C podría tener un efecto protector frente a la toxicidad hematopoyética del plomo y que también aumentaría la excreción urinaria del metal. Alimentos ricos en vitamina E, vitamina B6 y β -caroteno tendrían un efecto protector frente a la peroxidación lipídica.²²

Este estudio es una primera aproximación en un área de la salud poco estudiada en Argentina, en el que se utiliza una metodología que se puede repetir ampliando a otros grupos etarios y a otros compuestos tóxicos. Serán necesarios estudios más importantes en tamaño y población abarcada para determinar con mejor precisión la Ipb en la población pediátrica.

CONCLUSIÓN

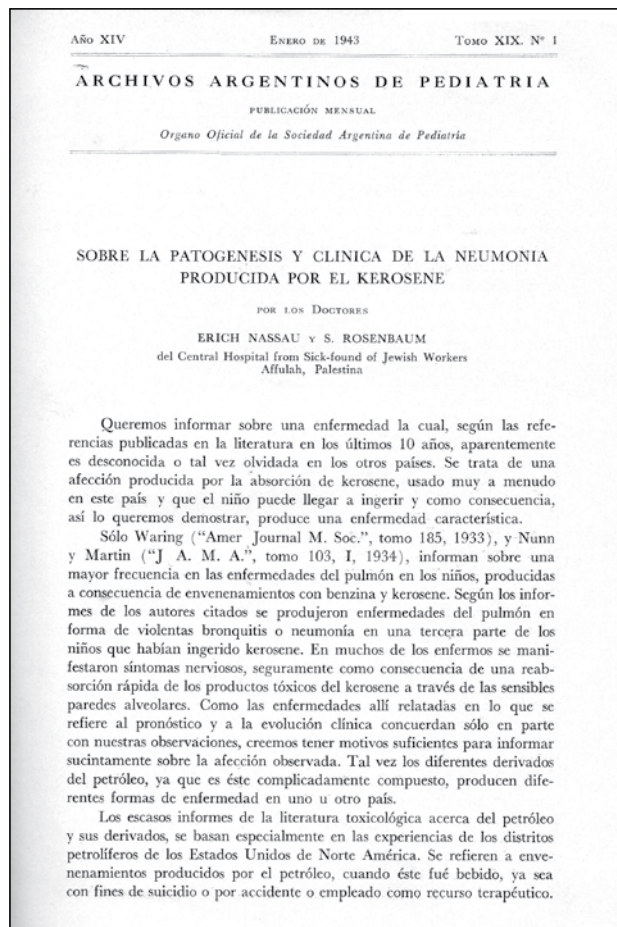
Los niños de 1 a 7 años que concurren a un hospital público de La Plata tienen una carga de plomo en la dieta de 138 μg /día. ■

REFERENCIAS

1. Yu MH, Tsunoda H. Environmental toxicology: biological and health effects of pollutants. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2004.
2. Nordberg GF, Fowler B, Nordberg M, et al. General Considerations and International Perspectives. En *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3rd ed. California: Elsevier; 2007. Págs.1-9.
3. Zukowska J, Biziuk M. Methodological evaluation of method for dietary heavy metal intake. *J Food Sci* 2008;73(2):R21-9.
4. Ahamed M, Siddiqui MK. Environmental lead toxicity and nutritional factors. *Clin Nutr* 2007;26(4):400-8.
5. Neal AP, Guilarte TR. Molecular neurobiology of lead (Pb(2+)): effects on synaptic function. *Mol Neurobiol* 2010;42(3):151-60.
6. CDC. Response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention Recommendations in "Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call of Primary Prevention". Atlanta 2012. [Acceso: 3 de enero de 2017]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nceh/Lead/ACCLPP/CDC_Response_Lead_Exposure_Recs.pdf.
7. Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26(3):359-71.
8. Bas P, Luzardo OP, Pena-Quintana L, et al. Determinants of blood lead levels in children: a cross-sectional study in the Canary Islands (Spain). *Int J Hyg Environ Health* 2012;215(3):383-8.
9. Menezes-Filho JA, Viana GF, Paes CR. Determinants of lead exposure in children on the outskirts of Salvador, Brazil. *Environ Monit Assess* 2012;184(4):2593-603.
10. Bernard J, McGeehin M. 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.
11. Marti-Cid R, Lobet JM, Castell V, et al. Dietary intake of arsenic, cadmium, mercury, and lead by the population of Catalonia, Spain. *Biol Trace Elem Res* 2008;125(2):120-32.
12. Martins E, Varea A, Hernandez K, et al. Blood lead levels in children aged between 1 and 6 years old in La Plata, Argentina. Identification of risk factors for lead exposure. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):543-9.
13. SCOOP. Reports on heavy metals in food. Assessment of the dietary exposure to arsenic, cadmium, lead and mercury of the population of the EU member states. Brussels 2004. [Acceso: 3 de enero de 2017]. Disponible en: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/cs_contaminants_catalogue_scoop_3-2-11_heavy_metals_report_en.pdf.
14. Malpeli A, Apezteguia M, Mansur JL, et al. Calcium supplementation, bone mineral density and bone mineral content. Predictors of bone mass changes in adolescent mothers during the 6-month postpartum period. *Arch Latinoam Nutr* 2012;62(1):30-6.
15. Malpeli A, Mansur JL, De Santiago S, et al. Changes in bone mineral density of adolescent mothers during the 12-month postpartum period. *Public Health Nutr* 2010;13(10):1522-7.
16. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on Lead in Food. *EFSA Journal* 2010; 8(4):1570. [Acceso: 3 de enero de 2017]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1570/epdf>.
17. Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados. 2007. [Acceso: 3 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000257cnt-a08-enys-documento-de-resultados-2007.pdf>.
18. Muñoz O, Bastias JM, Araya M, et al. Estimation of the dietary intake of cadmium, lead, mercury, and arsenic by

- the population of Santiago (Chile) using a Total Diet Study. *Food Chem Toxicol* 2005;43(11):1647-55.
19. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington: National Academies Press; 2005. [Acceso: 5 de enero de 2017]. Disponible en: <https://www.nap.edu/read/10925/chapter/1>.
 20. Llobet JM, Falcó G, Casas C, et al. Concentrations of arsenic, cadmium, mercury, and lead in common foods and estimated daily intake by children, adolescents, adults, and seniors of Catalonia, Spain. *J Agric Food Chem* 2003;51(3):838-42.
 21. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento Físico. 3.^{ra} ed. Buenos Aires: SAP;2013.
 22. Sanders T, Liu Y, Buchner V, et al. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Rev Environ Health* 2009;24(1):15-45.
 23. Rose M, Baxter M, Breerton N, et al. Dietary exposure to metals and other elements in the 2006 UK Total Diet Study and some trends over the last 30 years. *Food Addit Contam Part A, Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2010;27(10):1380-404.
 24. Koh E, Shin H, Yon M, et al. Measures for a closer-to-real estimate of dietary exposure to total mercury and lead in total diet study for Koreans. *Nutr Res Pract* 2012;6(5):436-43.
 25. Larsen EH, Andersen NL, Moller A, et al. Monitoring the content and intake of trace elements from food in Denmark. *Food Addit Contam* 2002;19(1):33-46.
 26. Seifert M, Anke M. Alimentary lead intake of adults in Thuringia/Germany determined with the duplicate portion technique. *Chemosphere* 2000;41(7):1037-43.
 27. Maitani T. Evaluation of exposure to chemical substances through foods-exposure to pesticides, heavy metals, dioxins, acrylamide and food additives in Japan. *J Health Sci* 2004;50(3):205-9.
 28. Dabeka RW, McKenzie AD. Survey of lead, cadmium, fluoride, nickel, and cobalt in food composites and estimation of dietary intakes of these elements by Canadians in 1986-1988. *J AOAC Int* 1995;78(4):897-909.
 29. Urieta I, Jalón M, Eguilero I. Food surveillance in the Basque Country (Spain). II. Estimation of the dietary intake of organochlorine pesticides, heavy metals, arsenic, aflatoxin M1, iron and zinc through the Total Diet Study, 1990/91. *Food Addit Contam* 1996;13(1):29-52.
 30. Leblanc JC, Malmauret L, Guerin T, et al. Estimation of the dietary intake of pesticide residues, lead, cadmium, arsenic and radionuclides in France. *Food Addit Contam* 2000;17(11):925-32.
 31. Zheng N, Wang Q, Zhang X, et al. Population health risk due to dietary intake of heavy metals in the industrial area of Huludao City, China. *Sci Total Environ* 2007;387(1-3):96-104.

Archivos hace 75 años



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

ANEXO

Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

Nombre y apellido:.....

Edad:.....

Domicilio:.....

FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS

GRUPO DE ALIMENTOS	CLASE	MARCA	NO	FRECUENCIA DE CONSUMO					
				Mes 1-3	1	2-3	4-6	+6	
1. Cereales, derivados y legumbres secas	Ñoquis caseros/comprados Barrio Super.Hiper.	Matarazzo							
		Orali	Salteña						
		Badaloni	Fca. de pastas de barrio						
		Otro							
	Ravioles caseros/comprados Barrio Super.Hiper.	Matarazzo	Salteña						
		Orali	Fca. de pastas de barrio						
		Badaloni							
		Otro	\$ /						
	Fideoscaseros/comprados Barrio Super.Hiper.	Matarazzo	Nutregal						
		Favorita	Knorr						
Marolio		Luchetti							
Qué rico		Marca del super.							
Capeletinis Barrio Super.Hiper.	Otro	\$ /							
	Giacomo								
	Otro								
Polenta Barrio Super.Hiper.	Prestopronta	Rivara							
	Polenta mágica								
	Otro	\$ /							
Sémola Barrio Super.Hiper.	Vitina	Egran							
	Otro								
Arroz blanco	Gallo	Ala							
	Dos hermanos	Luchetti							

GRUPO DE ALIMENTOS	CLASE	MARCA		FRECUENCIA DE CONSUMO					
				N de veces a la semana					
				NO	Mes 1-3	1	2-3	4-6	+6
Barrio Super.Hiper.		Bárbara	Marca del super.						
		Otro \$ /							
Lentejas	Barrio Super.Hiper.	Egran	Marolio						
		MirFood	Marca del super.						
Barrio Super.Hiper.		Otro \$ /							
Arvejas secas	Barrio Super.Hiper.	Egran	Marolio						
		MirFood	Marca del super.						
Barrio Super.Hiper.		Otro \$ /							
Porotos	Barrio Super.Hiper.	Egran	Marolio						
		MirFood	Marca del super.						
Barrio Super.Hiper.		Otro \$ /							
Porotos de soja	Barrio Super.Hiper.	Egran	Marolio						
		MirFood	Marca del super.						
Barrio Super.Hiper.		Otro \$ /							
Copos de cereales sin azúcar	Barrio Super.Hiper.	Granix	Nestlé						
		Tres arroyos	Kellog's						
Barrio Super.Hiper.		Otro \$ /							
Copos de cereales con azúcar	Barrio Super.Hiper.	Granix	Nestlé						
		Tres arroyos	Kellog's						
Barrio Super.Hiper.		Otro \$ /							
Cereales de chocolate	Barrio Super.Hiper.	Granix	Nestlé						
		Tres arroyos	Kellog's						
Barrio Super.Hiper.		Otro \$ /							
Cereales de miel	Barrio Super.Hiper.	Granix	Nestlé						
		Tres arroyos	Kellog's						
Barrio Super.Hiper.		Otro \$ /							
Tutucas (maíz inflado)	Barrio Super.Hiper.	Mediatarde	Express						
		Criollitas	Mayco						
Galletitas de agua									

GRUPO DE ALIMENTOS	CLASE	MARCA		NO	FRECUENCIA DE CONSUMO					
					Mes 1-3	1	2-3	4-6	+6	
										N de veces a la semana
Barrio Super.Hiper.		Neosol	Traviata							
		Tía Maruca	Marca del super.							
Galletitas dulces simples		Otro	\$ /							
		Gold Mundo	Bagley							
Barrio Super.Hiper.		Terrabusi	Arcor							
		Tía Maruca	Fantoché							
Galletitas rellenas		Bolsita	Marca del super.							
		Otro	\$ /							
Barrio Super.Hiper.		Bagley	Lia							
		Coronitas	Leiva							
Pan francés		Bolsita	Marca del super.							
		Otro	\$ /							
Pan lactal		Barrio	Super.	Hiper.						
		Bimbo	La Salteña							
Barrio Super.Hiper.		Fargo	Lactal							
		Otro	\$ /							
Factura simple		Barrio	Super.	Hiper.						
		Barrio	Super.	Hiper.						
Bizcochos de grasa		Don Satur	9 de oro							
		Maruca	Granix							
Mantecados/magdalenas		Otro	\$ /							
		Valente	Pozo							
Barrio Super.Hiper.		Nevares	Panadería de barrio							
		Otro	\$ /							
Budines		Don Satur	Nevares							
		Valente	Okebon							
Chipa casero/comprado		Otro	\$ /							
		Polvo								
Bizcochuelocasero/comprado		Panadería de barrio								
		Otro	\$ /							
Barrio Super.Hiper.		Exquisita	Godet							
		Otro	\$ /							
Harina de trigo		Favorita	Pureza							

GRUPO DE ALIMENTOS	CLASE	MARCA		FRECUENCIA DE CONSUMO					
				NO	Mes 1-3	N de veces a la semana			
						1	2-3	4-6	+6
2. Verduras y frutas (frescas, secas, desecadas)	Barrio Super.Hiper.	Cañuelas	Caserita						
		Otra	\$ /						
	Papa	Barrio	Super. Hiper.	Feria	Otro				
	Batata	Barrio	Super. Hiper.	Feria	Otro				
	Zapallo	Barrio	Super. Hiper.	Feria	Otro				
	Zanahoria	Barrio	Super. Hiper.	Feria	Otro				
	Aji	Barrio	Super. Hiper.	Feria	Otro				
	Cebolla	Barrio	Super. Hiper.	Feria	Otro				
	Tomate fresco	Barrio	Super. Hiper.	Feria	Otro				
	Tomate de lata/puré	Campagnola	Alco						
		Cica	Marollo						
	Barrio Super.Hiper.	Molto	Arcor						
		Canale	Marca del super.						
		Otro	\$ /						
	Lechuga	Barrio	Super. Hiper.	Feria	Otro				
Espinaca/acelga	Barrio	Super. Hiper.	Feria	Otro					
Zapallito	Barrio	Super. Hiper.	Feria	Otro					
Choclo fresco	Barrio	Super. Hiper.	Feria	Otro					

GRUPO DE ALIMENTOS	CLASE	MARCA		FRECUENCIA DE CONSUMO						
				NO	Mes		N de veces a la semana		+6	
					1-3	1	2-3	4-6		
3. Leche, yogurt y queso	Leche de vaca entera: fluida/en polvo	LS	Sancor							
		Iloley	Milkaut							
		Chelita	Hiper.							
		Otro	/							
	Barrio Super.Hiper.		\$	/						
		LS	Sancor							
		Iloley	Milkaut							
		Chelita	Hiper.							
	Barrio Super.Hiper.		\$	/						
		Leche PMI								
		Yogur saborizado/frutas/cereales	Sancor	LS						
			Iloley	La supachense						
	Barrio Super.Hiper.		\$	/						
		Yogur descremado saborizado/frutas/cereales	Sancor	LS						
			Iloley	La supachense						
Barrio Super.Hiper.			\$	/						
	Yogur entero/descremado	Sancor	LS							
		Iloley	Yatasto							
	Barrio Super.Hiper.		\$	/						
Postre lácteo (vainilla-chocolate)		Danonino	Sancorito							
		Shimmy	Danette							
		Serenito								
	Otro	/								
Barrio Super.Hiper.		\$	/							
	Queso cremoso-mantecoso	La Paulina	LS							
		Barraza	Sancor							
		Ricrem	Verónica							
Otro		/								
Barrio Super.Hiper.		\$	/							
	Queso untable	Casancrem	Mendicrim							
		Adler	Iloley							
	Barrio Super.Hiper.		\$	/						
Queso duro (rallar)		Santa Rosa	Iloley							
	LS	Tregar								

GRUPO DE ALIMENTOS	CLASE	MARCA	NO	FRECUENCIA DE CONSUMO					
				Mes	N de veces a la semana				
				1-3	1	2-3	4-6	+6	
	Semillas de girasol Barrio Super.Hiper.								
	Turrón	Arcor							
	Barrio Super.Hiper.	Misky							
		Nevares							
		Otro							
	Gelatina	Godet							
	Barrio Super.Hiper.	Exquisita							
		Otro							
		\$							
	Papas fritasde paquete/sueltas	Pehuamar							
	Barrio Super.Hiper.	Bum							
		Otro							
		\$							
	Chizitosde paquete/sueltos	Cheetos							
	Barrio Super.Hiper.	Krachitos							
		Otro							
		\$							
	Palitos de paquete/sueltos	Krachitos							
	Barrio Super.Hiper.	Pep							
		Otro							
		\$							
	Maní pelado/salado/cáscara	Pehuamar							
		Croppers							
		Otro							
		\$							
	Helado de agua	Palito							
		Heladería							
		Otro							
		\$							
	Helado de crema	Palito							
		Heladería							
		Otro							
	Pizza	Mezcla							
		Casera							
		Prepizz							
		Pizzeria							
		Otro							
	Empanadas	La Salteña							
		Signo de Oro							
		Dánica							
		Orali							
		Parma							
		Compradas							

GRUPO DE ALIMENTOS	CLASE	MARCA	NO	FRECUENCIA DE CONSUMO					
				Mes 1-3	1	2-3	4-6	+6	
Bebidas	Tartas	Otro \$							
		La Salteña	Delicias Doradas						
		Signo de Oro	Tapamania						
	Té	Dánica	Orali						
		Parma	Compradas						
		Otro \$							
		La Virginia	Taragüí						
		La Morenita	Green Hills						
		Otro \$							
		La Virginia	Dolca						
Aristián	La Morenita								
Café	Otro \$								
	La Virginia	Dolca							
	Aristián	La Morenita							
Mate cocido	Otro \$								
	Taragüí	Tranquera							
	Taragüí	Marolio							
Mate cebado	Otro \$								
	Taragüí	Tranquera							
	Taragüí	Marolio							
Marca de yerba	Otro \$								
	Amanda	Tranquera							
	Playadito	Unión							
Cacao	Marolio	Romance							
	Otro \$								
	Nescao	Nesquik							
Jugos comerciales	Tody	Zucoa							
	Otro \$								
	Tang	Clight							
Leche chocolatada	Mocoretá	Rinde 2							
	Verao	Carioca							
	Baggio	Cepita							
	Otro \$								
Gaseosa	Cindor	Ilolay							
	Sancor								
	Otro								
Jugo de soja									

1. ¿Qué agua consume?

2. Aceite: ¿Cuánto compra?..... ¿Cuánto le dura?.....

¿Cuántas personas viven en el hogar?.....

3. ¿Qué condimentos utiliza?

Orégano Ají molido Pimienta Tomillo Condimento para pizza

Otro.....

Barrio:almacén, verdulería, panadería o carnicería de barrio solamente.**Super.:**chino o supermercado de barrio que cuenta con almacén, verdulería, carnicería y fiambrería **Hiper.:**Walmart, Carrefour y Nini.

El día de ayer fue...		
Lunes <input type="checkbox"/>	Jueves <input type="checkbox"/>	Domingo <input type="checkbox"/>
Martes <input type="checkbox"/>	Viernes <input type="checkbox"/>	
Miércoles <input type="checkbox"/>	Sábado <input type="checkbox"/>	

El tipo de alimentación realizado ayer:		
Fue como cualquier otro día <input type="checkbox"/>		
Fue diferente de lo habitual por lo siguiente: <input type="checkbox"/>		
Enfermo <input type="checkbox"/>	A dieta <input type="checkbox"/>	Día festivo <input type="checkbox"/>

Detalle del menú:

Desayuno	Almuerzo	Merienda	Cena
½ mañana		½ tarde	

Desayuno	Alimento	Cantidad
Almuerzo	Alimento	Cantidad

Contribution of diet to lead exposure among children aged 1 to 7 years in La Plata, Buenos Aires

Enrique Martins, Biochemist^a, Agustina Malpeli, B.S.^a, Daniel Asens, B.S.^{a,b}, Luis Telese, Biochemist^b, Victoria Fasano, Ph.D. in Mathematics^a, Vania Vargas, B.S.^a, Marina Tavella, B.S.^a and Jorge E. Colman Lerner, M.D.^{c,d}

- 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 (Comisión de Investigaciones Científicas, CIC), Province of Buenos Aires.
- b. Biologics Institute "Dr. Tomás Perón," Ministry of Health of the Province of Buenos Aires.
- c. Research and Development Center for Catalytic Processes (Centro de Investigación y Desarrollo en Procesos Catalíticos, CINDECA), National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET), School of Exact Sciences, Universidad Nacional de La Plata (UNLP).
- d. Environmental Research Center (Centro de Investigaciones del Medio Ambiente, CIMA), School of Exact Sciences, Universidad Nacional de La Plata.

E-mail address:
Enrique Martins,
Biochemist:
enriqueflmartins@gmail.com

Funding:
This study was funded by the Health Research Scholarship granted by the National Ministry of Health of Argentina.

Conflict of interest:
None.

Received: 1-12-2017
Accepted: 7-20-2017

ABSTRACT

Introduction. Lead is a toxic metal which, even at low blood levels, can alter normal neurodevelopment in children, so no blood lead level is acceptable. Lead absorption from diet accounts for the highest contribution to blood lead levels in the population who is not exposed to contaminated environments or because of their occupation. The objective of this study was to determine the contribution of diet to lead exposure among children aged 1 to 7 years who attended Hospital de Niños de La Plata for health check-ups.

Population and methods. The study was conducted between June 2015 and May 2016. A questionnaire on the frequency of food intake was administered to 91 children whose average age \pm standard deviation was 3.0 ± 1.7 years, and foods included in the analysis were selected based on this questionnaire. Selected foods were purchased from different regional stores. Composite samples were made up of different food groups. Lead levels corresponding to each food group were determined and, finally, the daily intake of lead was estimated for the studied population.

Results. The daily intake of lead was 138 $\mu\text{g}/\text{day}$. The food groups with the higher intake rates were processed meat products (15.4%), bakery products (14.8%), milk (12.5%), and meat (11.7%).

Conclusions. Children aged 1 to 7 years attending a public hospital in La Plata have a lead burden from dietary intake of 138 $\mu\text{g}/\text{day}$.

Key words: lead, child, diet.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.14>

To cite: Martins E, Malpeli A, Asens D, et al. Contribution of diet to lead exposure among children aged 1 to 7 years in La Plata, Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):14-20.

INTRODUCTION

Metals occur naturally in the Earth's crust and their environmental levels vary among the different regions.¹ Lead enters the environment through natural and anthropogenic sources, such as the Earth's crust erosion,

mining, combustion engine products, industrial effluents, production and final disposal of storage batteries, and some phosphorus fertilizers and pesticides, etc. These sources result in an environmental lead burden that remains on the Earth's crust, mainly on the water and the ground.^{1,2} Environmental and health conditions during farming, breeding, processing, handling, and storing may affect the contamination of food products with environmental lead.³

Some metals are essential for human life because they play a biological role;⁴ others, such as lead, have no known biological function but they are known for their harmful effects on health. Over the last years, it has been demonstrated that low lead levels are associated with adverse effects on neuropsychological development in the first years of life that may result in decreased intelligence that may even persist after childhood.⁵ Since 2012, the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) have established the reference blood lead level at 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ for children, and 97.5% of children younger than 5 years in the US are under this value.⁶ However, the threshold for blood lead levels with no adverse events on neurodevelopment has not been established yet.⁷ Children are more vulnerable to lead exposure because they are at a higher risk of ingesting environmental lead due to their hand-to-mouth behavior; also, gastrointestinal absorption of lead is higher among children (25%) than adults (8%)¹ and their developing nervous system makes them more vulnerable to the toxic effects of lead than if they had a mature brain.⁵

Several environmental, socioeconomic, and lifestyle factors may be considered determinants of high blood lead levels.^{8,9} Particularly for children with low exposure levels (blood lead level of 5-10 $\mu\text{g}/\text{dL}$), it is believed that lead comes from multiple sources.¹⁰ Although some individuals are exposed to lead from contaminated environments or their occupation, for most part of the population, the main source of exposure is from diet.¹¹ In addition, mineral nutritional deficiencies, e.g. iron, calcium, and zinc, favor lead absorption, and vitamin deficiency, such as B-group vitamins and ascorbic acid, may exacerbate lead poisoning adverse events.⁴

The objective of this study was to determine the contribution of diet to lead exposure among children aged 1 to 7 years who attended Hospital de Niños de La Plata for health check-ups.

POPULATION AND METHODS

The study was conducted between June 2015 and May 2016 at the Pediatric Research and Development Institute (Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas, IDIP) "Prof. Dr. Fernando E. Viteri," Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría (HIAEP) "Sor María Ludovica" - Scientific Research Commission (CIC) of the Province of Buenos Aires.

This was an observational, analytical, cross-sectional study based on the "total diet" or "market basket" methodology.

The studied population's sociodemographic characteristics are different from those of the general population, e.g., a 36% prevalence of households with unmet basic needs, more than 80% of households with contingent working conditions, and a 10% of mothers who did not complete primary education.¹² The sample was selected by convenience, in a non-probabilistic fashion. Participants were children aged 1 to 7 years who attended a visit at the Health Observatory of IDIP. Children who were on a special diet due to a pathophysiological condition or whose parents (or tutor) did not agree to participate in the study were excluded.

The outcome measure "daily food intake" (DI) was defined using the median daily food intake as indicator. Its formula is detailed below.

$DI = I \times F / 30.4$ (formula 1), where "I" means the median daily intake of food in g/day and "F" means the frequency of "i" intake, in days over a month. A month was assumed to have 30.4 days (365/12).¹³

In turn, the outcome measure "food contamination with lead" was defined using the indicator lead level in the composite sample (Cpb) for each food group, expressed in μg of lead/g of food.

Finally, the outcome measure "lead dietary exposure" was defined using the indicator daily lead intake (Ipb), which was estimating using the following formula based on the two indicators mentioned above:

$$Ipb = \sum_{i=1}^n Cpb_i \times ID_i \text{ (formula 2)}$$

Stages of the study

Stage 1. Survey on food intake

To determine the DI indicator, a questionnaire on the frequency of food intake (*Annex*) was administered to the parents or tutors of children, who answered about food intake in the past month. The survey also included questions about the most commonly used brands and where the family acquired fresh and dried products. The survey on food intake was designed based on previous studies conducted at the institution^{14,15} and administered by professionals with a B.S. in Nutrition.

Stage 2. Analysis of the survey on food intake and selection of foods to be analyzed.

Food groups

Once the survey on food intake was analyzed, we established which products covered 90% of the DI and selected those that would be purchased for lead determination. Based on the analysis of the survey results, foods were categorized into the following groups for analysis, as a composite sample: I. Bakery products, II. Grains, III. Eggs, IV. Oils and fats, V. Fruits, VI. Vegetables, VII. Meat, VIII. Meat products, IX. Milk, X. Dairy products, XI. Beverages, XII. Sweet snacks, XIII. Seasonings, XIV. Water.

Stage 3. Purchase and preparation of selected foods

Selected foods were acquired from different stores according to the answers provided in the survey on food intake as follows: industrially produced foods were purchased from a hypermarket or, if not available there, from a retail store. Fresh products were acquired from four stores: a hypermarket and three different retail stores.

Foods were prepared ordinarily for consumption, separately, and in the most representative manner (raw, washed, peeled or cooked in doubly distilled water using stainless steel utensils); non-edible parts were discarded. Solid foods were homogenized using a stainless steel hand blender. Composite samples were prepared based on the proportion of each food according to the survey answers.

Stage 4. Lead determination

Approximately 0.5 g of each composite sample was weighted and placed into containers that were safe for microwave digestion heating and pressure. Then 8 mL of nitric acid 65% (Merck EMSURE, Darmstadt, Germany) were added by dripping; and then 1 mL of hydrogen peroxide 30% (Merck EMSURE, Darmstadt, Germany) was added. Digestion was done using a CEM MDS-2000 microwave digester (CEM Corporation, Matthews, USA). Finally samples were brought to a 25 mL volume with doubly distilled water and stored at -20 °C in plastic containers until analysis. The Cpb in the digested samples was determined using an Agilent 4100 MP-AES microwave plasma-atomic emission spectrometer (Agilent, Santa Clara, CA, USA), at a 405 781 nm wavelength. Doubly distilled water blanks used to cook foods before and after boiling and reagent blanks were analyzed.

Analysis of results

The SPSS 18 software was used for statistical data analysis. The Ipb was estimated using formulas 1 and 2.

A comparison was done of the Ipb estimated using the provisional tolerable weekly intake (PTWI) of 25 µg/kg of body weight, valid from 1993 to 2010, when new recommendations were issued by the Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations.¹⁶

Ethical aspects

The study protocol was approved by the Institutional Research Protocol Review Committee (Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación, CIRPI) of Hospital de Niños "Sor María Ludovica." Personal data were collected according to article 3 of National Law No. 25326 for Personal Data Protection. In all cases, a written authorization in the form of a free, informed, and express consent was obtained from parents or tutors following a detailed explanation of the study's procedures and objectives.

RESULTS

Surveys on food intake were administered to the parents or tutors of 91 children whose average age ± standard deviation (SD) was 3.0 ± 1.7 years. Sixty-six percent were males. Most survey respondents (59%) came from the south west area of La Plata, made up of the following neighborhoods: Los Hornos, Altos de San Lorenzo, Olmos, and Villa Elvira. The west area was the second most represented area (41%), made up of the San Carlos, Melchor Romero, Abasto, and Gorina neighborhoods.

Table 1 lists the food products that covered 90% of the daily intake altogether, grouped into composite samples. The total Ipb was 138.2 µg/day. The food groups with the higher intake were processed meat products (15.4%), followed by bakery products (14.8%), milk (12.5%), and meat (11.7%). These food groups altogether accounted for more than 50% of lead intake.

DISCUSSION

Foods that covered 90% of the DI according to the survey mainly overlap with the foods most frequently referred for children between 6 months old and 5 years old in the 2007 National Survey on Nutrition and Health (Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, ENNyS).¹⁷ The Ipb estimated in our study is higher than that of most countries (Table 2) included in the comparison, except Chile. Although the Ipb in these studies was assessed for the general population, it has been observed that the estimated lead intake does not vary greatly among the different age groups.¹⁸

The lead intake estimation did not include the contribution of water from beverages because it was very difficult to estimate its median daily intake. However, considering daily water consumption requirements, it may have a considerable contribution. For children 1 to 3 years, the daily requirement of water from beverages is 900 mL and for children 3 to 7 years, 1200 mL.¹⁹ Assuming that all children in our study met the water intake requirements and subtracting the milliliters corresponding to other beverages (juice, soft drinks, and milk), we established a water intake of 320 mL. Based on this, the lead intake from running water would be approximately 48 µg/day, which would raise the total Ipb to 186.2 µg/day.

The food groups with the highest contribution to lead dietary exposure vary greatly among the different geographic regions. According to the European Food Safety Authority (EFSA), the

food groups that contributed the most to lead exposure in the European population included bread, toasts, soups, vegetables, fruits, water, non-alcoholic beverages, alcoholic beverages, sugar and confectionery.¹⁶ In total diet surveys conducted in the USA between 1991 and 2005, the foods with the highest lead intake included sweet cucumber pickles, milk chocolate candy bars, canned fruit cocktail, chocolate syrup, canned potatoes, canned apricots, and shrimps.¹⁶ In the SCOOP study,

conducted in 2004 in 10 European countries, the highest lead levels were found in herbs and spices, followed by game meat, dietetic food, food supplements, and wine.¹³ In Chile, the highest lead levels were determined in sugar, fruits, and spices. Other foods that contributed to dietary lead exposure included bread, dairy products, and meat.¹⁸ In Spain, Llobet et al. found that foods that contributed the most to dietary lead exposure among males in all population groups were grains.

TABLE 1. Components of each composite sample and their median daily intake. Lead levels of the composite sample based on wet weight and daily intake of lead

Composite sample	Components	Median DI (g/day)	Cpb $\mu\text{g/g}$	Ipb $\mu\text{g/day}$
I. Bakery products	Bread	40	0.197	20.5
	Salt crackers	14		
	Sweet cookies	16		
	Filled biscuits	21		
	Breadcrumbs	13		
II. Grains	Noodles	28	0.070	4.4
	Rice	27		
	Frosted flakes	7		
III. Eggs	Eggs	5	0.160	0.8
IV. Oils and fats	Oil	25	0.412	11.9
	Butter	4		
V. Fruits	Banana	50	0.055	11.0
	Apple	50		
	Tangerine	50		
	Orange	50		
VI. Vegetables	Squash	36	0.080	9.0
	Carrot	23		
	Chard	9		
	Potato	21		
	Tomato	6		
	Lettuce	18		
VII. Meat	Fatty beef	30	0.185	16.2
	Semi-fatty beef	28		
	Chicken	30		
VIII. Processed meat products	Breaded chicken	30	0.299	21.2
	Chicken nuggets	30		
	Vienna sausages	11		
IX. Milk	Whole milk	224	0.077	17.2
X. Dairy products	Whole-milk yogurt	53	0.180	11.5
	Creamy cheese	7		
	Grated cheese	4		
XI. Beverages	Orange juice (powder)	299	0.030	10.8
	Soft drink	57		
XII. Sweets and sugar	Sugar	10	0.118	3.1
	Gelatin	7		
	<i>Dulce de leche</i>	4		
	Cookie sandwich	5		
XIII. Seasonings	Mayonnaise	3	0.207	0.6
XIV. Running water			0.151	
Total Ipb				138.2

DI: daily intake. Cpb: lead levels of the composite sample based on wet weight. Ipb: daily intake of lead from the composite sample.

Among females, although grains made a major contribution, fish and shellfish contributed the most to lead intake. Other quantitatively important foods included fruits and vegetables.²⁰

In this study, the food groups that contributed the most to lead intake did not reflect what had been reported by the EFSA, the US or the SCOOP study, but showed certain similarity with the Chilean study by Muñoz et al. and the Spanish study by Llobet et al.

The weekly lead intake, based on our estimation, widely exceeds the PTWI of lead valid up to 2010, which was 25 µg/kg of body weight, considering an extreme case of a 30 kg child (i.e., a 7 year-old child with an adequate weight, up to the 97th percentile).²¹ The PTWI in that case would be 750 µg of lead per week (30 kg * 25 µg/kg), below the median weekly lead intake established in our study, which was 967.4 µg.

It is worth noting that, in 2010, the Joint FAO/World Health Organization (WHO) Expert Committee on Food Additives and the EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) concluded that the PTWI at 25 µg/kg of body weight was not adequate because there was no evidence of a threshold in relation to critical developmental pathologies in children, including neurotoxicity. Therefore, it was not possible to establish a new PTWI that could be considered "protective" of health.¹⁶

Childhood lead exposure in our population was recently estimated at a relatively low median blood lead level of 2.2 µg/dL,¹² and no specific sources of exposure were identified, so the dietary contribution to lead burden could be relevant.

The ubiquity of lead in the environment, especially in the water and dust, makes poor sanitation conditions in food production,

processing, storing, and presentation for sale become potential explanations for the lead burden observed in foods. Further studies are required to assess this hypothesis. A better control of sanitation conditions in relation to food production and provision activities may reduce their lead burden. In addition, promoting the consumption of foods containing minerals and vitamins that modulate lead effects may mitigate lead exposure and/or any damage caused by this element. For example, a low calcium diet increases lead absorption and toxicity; iron-poor diets, that lead to iron deficiency, may increase lead absorption and retention.⁷ There is evidence that the presence of zinc in the gastrointestinal tract may reduce lead absorption. In animal studies, it has been demonstrated that selenium may reduce the neurotoxic and nephrotoxic effects of lead; in humans, a negative correlation has been observed between blood lead levels and plasma selenium levels among workers exposed to lead.²² Lead neurotoxicity mechanisms are intricate and include, among other aspects, the oxidative stress generated by free radicals induced by the presence of lead.⁸ So, the dietary presence of minerals and vitamins with antioxidant properties may reduce lead toxicity caused by this pathway. For example, vitamin C has a well-demonstrated antioxidant property, which is exerted by the inhibition of lipid peroxidation; however, it has also been established that it may have a chelating effect on lead similar to that of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). In animal studies, it has been observed that vitamin C could have a protective effect against lead-induced hematopoietic toxicity and may also increase lead urinary excretion. Vitamin E-, vitamin B6-, and beta-carotene-rich

TABLE 2. Comparison of daily intake of lead from diet in different countries

Country	Estimated DI (µg/day)	Population	Year of publication	Reference
United Kingdom	6	General	2010	Rose et al.(23)
Korea	9.8	General	2012	Koh et al.(24)
Denmark	18	General	2002	Larsen et al.(25)
Germany	19	General	2000	Seifert et al. (26)
Japan	21	General	2004	Maitani et al. (27)
Canada	24	General	1995	Dabeka et al. (28)
Spain (Basque Country)	34	General	1996	Urieta et al. (29)
France	52	General	2000	Leblanc et al. (30)
Spain (Catalonia)	59	General	2008	Marti Cid et al. (11)
China	82	General	2007	Zheng et al. (31)
Chile	206	General	2005	Muñoz et al. (18)
La Plata	138	Children aged 1 to 7 years	2017	Martins et al.

DI: daily intake.

foods may have a protective effect against lipid peroxidation.²²

This study is the first approximation to a health field that has not been sufficiently studied in Argentina, with a methodology that may be replicated in other age groups and with exposure to other toxic compounds. Further larger studies with bigger populations are required to determine Ipb in the pediatric population in a more precise manner.

CONCLUSION

The lead burden of children aged 1 to 7 years attending a public hospital in La Plata is 138 $\mu\text{g}/\text{day}$. ■

REFERENCES

1. Yu MH, Tsunoda H. Environmental toxicology: biological and health effects of pollutants. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2004.
2. Nordberg GF, Fowler B, Nordberg M, et al. General Considerations and International Perspectives. In: *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3rd ed. California: Elsevier; 2007. Pages 1-9.
3. Zukowska J, Biziuk M. Methodological evaluation of method for dietary heavy metal intake. *J Food Sci* 2008;73(2):R21-9.
4. Ahamed M, Siddiqui MK. Environmental lead toxicity and nutritional factors. *Clin Nutr* 2007;26(4):400-8.
5. Neal AP, Guilarte TR. Molecular neurobiology of lead (Pb(2+)): effects on synaptic function. *Mol Neurobiol* 2010;42(3):151-60.
6. CDC. Response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention Recommendations in "Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call of Primary Prevention". Atlanta 2012. [Accessed on: January 3rd, 2017]. Available at: https://www.cdc.gov/nceh/Lead/ACCLPP/CDC_Response_Lead_Exposure_Recs.pdf.
8. Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26(3):359-71.
9. Bas P, Luzardo OP, Pena-Quintana L, et al. Determinants of blood lead levels in children: a cross-sectional study in the Canary Islands (Spain). *Int J Hyg Environ Health* 2012;215(3):383-8.
10. Menezes-Filho JA, Viana GF, Paes CR. Determinants of lead exposure in children on the outskirts of Salvador, Brazil. *Environ Monit Assess* 2012;184(4):2593-603.
11. Bernard J, McGeehin M. 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.
12. Marti-Cid R, Llobet JM, Castell V, et al. Dietary intake of arsenic, cadmium, mercury, and lead by the population of Catalonia, Spain. *Biol Trace Elem Res* 2008;125(2):120-32.
13. Martins E, Varea A, Hernandez K, et al. Blood lead levels in children aged between 1 and 6 years old in La Plata, Argentina. Identification of risk factors for lead exposure. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):543-9.
14. SCOOP. Reports on heavy metals in food. Assessment of the dietary exposure to arsenic, cadmium, lead and mercury of the population of the EU member states. Brussels 2004. [Accessed on: January 3rd, 2017]. Available at: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/cs_contaminants_catalogue_scoop_3-2-11_heavy_metals_report_en.pdf.
15. Malpeli A, Apezteguia M, Mansur JL, et al. Calcium supplementation, bone mineral density and bone mineral content. Predictors of bone mass changes in adolescent mothers during the 6-month postpartum period. *Arch Latinoam Nutr* 2012;62(1):30-6.
16. Malpeli A, Mansur JL, De Santiago S, et al. Changes in bone mineral density of adolescent mothers during the 12-month postpartum period. *Public Health Nutr* 2010;13(10):1522-7.
17. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on Lead in Food. EFSA Journal 2010; 8(4):1570. [Accessed on: January 3rd, 2017]. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1570/epdf>.
18. Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados. 2007. [Accessed on: January 3rd, 2017]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000257cnt-a08-ennys-documento-de-resultados-2007.pdf>.
19. Muñoz O, Bastias JM, Araya M, et al. Estimation of the dietary intake of cadmium, lead, mercury, and arsenic by the population of Santiago (Chile) using a Total Diet Study. *Food Chem Toxicol* 2005;43(11):1647-55.
20. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington: National Academies Press; 2005. [Accessed on: January 5th, 2017]. Available at: <https://www.nap.edu/read/10925/chapter/1>.
21. Llobet JM, Falcó G, Casas C, et al. Concentrations of arsenic, cadmium, mercury, and lead in common foods and estimated daily intake by children, adolescents, adults, and seniors of Catalonia, Spain. *J Agric Food Chem* 2003;51(3):838-42.
22. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3.ra ed. Buenos Aires: SAP; 2013.
23. Sanders T, Liu Y, Buchner V, et al. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Rev Environ Health* 2009;24(1):15-45.
24. Rose M, Baxter M, Brereton N, et al. Dietary exposure to metals and other elements in the 2006 UK Total Diet Study and some trends over the last 30 years. *Food Addit Contam Part A, Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2010;27(10):1380-404.
25. Koh E, Shin H, Yon M, et al. Measures for a closer-to-real estimate of dietary exposure to total mercury and lead in total diet study for Koreans. *Nutr Res Pract* 2012;6(5):436-43.
26. Larsen EH, Andersen NL, Moller A, et al. Monitoring the content and intake of trace elements from food in Denmark. *Food Addit Contam* 2002;19(1):33-46.
27. Seifert M, Anke M. Alimentary lead intake of adults in Thuringia/Germany determined with the duplicate portion technique. *Chemosphere* 2000;41(7):1037-43.
28. Maitani T. Evaluation of exposure to chemical substances through foods-exposure to pesticides, heavy metals, dioxins, acrylamide and food additives in Japan. *J Health Sci* 2004;50(3):205-9.
29. Dabeka RW, McKenzie AD. Survey of lead, cadmium, fluoride, nickel, and cobalt in food composites and estimation of dietary intakes of these elements by Canadians in 1986-1988. *J AOAC Int* 1995;78(4):897-909.
30. Urieta I, Jalón M, Eguilero I. Food surveillance in the Basque Country (Spain). II. Estimation of the dietary intake of

- organochlorine pesticides, heavy metals, arsenic, aflatoxin M1, iron and zinc through the Total Diet Study, 1990/91. *Food Addit Contam* 1996;13(1):29-52.
31. Leblanc JC, Malmauret L, Guerin T, et al. Estimation of the dietary intake of pesticide residues, lead, cadmium, arsenic and radionuclides in France. *Food Addit Contam* 2000;17(11):925-32.
32. Zheng N, Wang Q, Zhang X, et al. Population health risk due to dietary intake of heavy metals in the industrial area of Huludao City, China. *Sci Total Environ* 2007;387(1-3): 96-104.

ANNEX
Questionnaire on the frequency of food intake

First and last names:.....
 Age:.....
 Address:.....

FREQUENCY OF FOOD INTAKE

FOOD GROUP	CLASS	BRAND	FREQUENCY OF INTAKE						
			NO	Month	1	2-3	4-6	+6	
				1-3					
1. Grains and grain-based products and dried legumes	Homemade/store-bought gnocchi	Matarazzo							
		Orali							
		Badaloni							
		Retail store Supermarket Hypermarket	Other						
	Homemade/store-bought ravioli	Matarazzo	Salteña						
		Orali	Fresh pasta shop						
	Retail store Supermarket Hypermarket	Badaloni							
		Other	\$ /						
	Homemade/store-bought noodles	Matarazzo	Nutregal						
		Favorita	Knorr						
	Retail store Supermarket Hypermarket	Marollo	Luchetti						
		Qué rico	Store brand						
		Other	\$ /						
	Cappelletti		Giacomo						
	Retail store Supermarket Hypermarket		Other						
Polenta	Retail store Supermarket Hypermarket	Prestopronta							
		Polenta mágica	Rivara						
		Other	\$ /						
Semolina		Vitina							
Retail store Supermarket Hypermarket		Other							
White rice	Retail store Supermarket Hypermarket	Gallo							
		Dos hermanos	Ala						
		Luchetti							

FOOD GROUP	CLASS	BRAND		NO	FREQUENCY OF INTAKE				
					Month 1-3	1	2-3	4-6	+6
Retail store Supermarket Hypermarket		Bárbara	Store brand						
		Other \$ /							
Lentils		Egran	Marolio						
		MrFood	Store brand						
Retail store Supermarket Hypermarket		Other \$ /							
Dried peas		Egran	Marolio						
		MrFood	Store brand						
Retail store Supermarket Hypermarket		Other \$ /							
Beans		Egran	Marolio						
		MrFood	Store brand						
Retail store Supermarket Hypermarket		Other \$ /							
Soybeans		Egran	Marolio						
		MrFood	Store brand						
Retail store Supermarket Hypermarket		Other \$ /							
Corn flakes		Granix	Nestlé						
		Tres arroyos	Kellogg's						
Retail store Supermarket Hypermarket		Other \$ /							
Frosted flakes		Granix	Nestlé						
		Tres arroyos	Kellogg's						
Retail store Supermarket Hypermarket		Other \$ /							
Chocolate cereals		Granix	Nestlé						
		Tres arroyos	Kellogg's						
Retail store Supermarket Hypermarket		Other \$ /							
Honey cereals		Granix	Nestlé						
		Tres arroyos	Kellogg's						
Retail store Supermarket Hypermarket		Other \$ /							
Puffed corn									
Retail store Supermarket Hypermarket									
Crackers		Mediatarde	Express						
		Criollitas	Mayco						

FOOD GROUP	CLASS	BRAND		FREQUENCY OF INTAKE						
				NO	Month	No. of times per week				
						1-3	1	2-3	4-6	+6
	Retail store Supermarket Hypermarket	Neosol	Traviata							
		Tía Maruca	Store brand							
		Other	/							
	Sweet cookies	Gold Mundo	Bagley							
		Terrabusi	Arcor							
	Retail store Supermarket Hypermarket	Tía Maruca	Fantoché							
		Bolsita	Store brand							
		Other	/							
	Filled biscuits	Bagley	Lia							
		Coronitas	Leiva							
	Retail store Supermarket Hypermarket	Bolsita	Store brand							
		Other	/							
	French bread	Retail store	Supermarket	Hypermarket						
	Sliced bread	Bimbo	La Salteña							
		Fargo	Lactal							
	Retail store Supermarket Hypermarket	Other	/							
	Pastry (simple)	Retail store	Supermarket	Hypermarket						
	Filled pastry	Retail store	Supermarket	Hypermarket						
	Lard-based biscuits	Don Satur	9 de oro							
		Maruca	Granix							
	Retail store Supermarket Hypermarket	Other	/							
	Cupcakes/muffins	Valente	Pozo							
		Nevarés	Bakery							
	Retail store Supermarket Hypermarket	Other	/							
	Pudding	Don Satur	Nevarés							
		Valente	Okebon							
	Retail store Supermarket Hypermarket	Other	/							
	Homemade/store-bought yuca bread	Powder								
		Bakery								
		Other	/							
	Homemade/store-bought sponge cake	Exquisita	Godet							
	Retail store Supermarket Hypermarket	Other	/							
	Wheat flour	Favorita	Pureza							

FOOD GROUP	CLASS	BRAND		FREQUENCY OF INTAKE					
		NO	Month	1	2-3	4-6	+6		
2. Vegetables and fruits (fresh, dried)	Retail store Supermarket Hypermarket	Cañuelas	Caserita						
		Other	\$ /						
	Potato	Retail store	Hypermarket	Street market	Other				
	Sweet potato	Retail store	Hypermarket	Street market	Other				
	Pumpkin	Retail store	Hypermarket	Street market	Other				
	Carrot	Retail store	Hypermarket	Street market	Other				
	Bell pepper	Retail store	Hypermarket	Street market	Other				
	Onion	Retail store	Hypermarket	Street market	Other				
	Fresh tomato	Retail store	Hypermarket	Street market	Other				
	Tomato puree/canned tomatoes	Campagnola	Aleo						
	Retail store Supermarket Hypermarket	Cica	Marolio						
		Molto	Arcor						
		Canale	Store brand						
		Other	\$ /						
	Lettuce	Retail store	Supermarket	Hypermarket	Street market	Other			
Spinach/chard	Retail store	Supermarket	Hypermarket	Street market	Other				
Globe zucchini	Retail store	Supermarket	Hypermarket	Street market	Other				
Corn on the cob	Retail store	Supermarket	Hypermarket	Street market	Other				

FOOD GROUP	CLASS	BRAND		FREQUENCY OF INTAKE					
				NO	Month	No. of times per week			
				1-3	1	2-3	4-6	+6	
3. Milk, yogurt, and cheese	Whole-cow's milk: fluid/powder	LS	Sancor						
		Ilolay	Milkaut						
		Chelita	Hypermarket						
		Other	\$ /						
	Reduced-fat cow's milk: fluid/powder	LS	Sancor						
		Ilolay	Milkaut						
		Chelita	Hypermarket						
	Retail store Supermarket Hypermarket	Other	\$ /						
		Milk provided by the mother and child plan							
	Whole-milk yogurt flavored/fruited/with cereals	Sancor	LS						
		Ilolay	La suipachense						
		Other	\$ /						
	Retail store Supermarket Hypermarket	Sancor	LS						
		Ilolay	La suipachense						
		Other	\$ /						
	Low-fat yogurt flavored/fruited/with cereals	Sancor	LS						
		Ilolay	La suipachense						
		Other	\$ /						
	Retail store Supermarket Hypermarket	Sancor	LS						
		Ilolay	Yatasto						
		Other	\$ /						
	Liquid yogurt whole-milk/low-fat	Sancor	LS						
		Ilolay	Yatasto						
Other		\$ /							
Retail store Supermarket Hypermarket	Danonino	Sancorito							
	Shimmy	Danette							
	Serenito								
Dairy dessert (vanilla-chocolate)	Other	\$ /							
	Retail store Supermarket Hypermarket								
Creamy/full-fat cheese	La Paulina	LS							
	Barraza	Sancor							
	Ricrem	Verónica							
Retail store Supermarket Hypermarket	Other	\$ /							
	Casancrem	Mendicrim							
	Adler	Ilolay							
Retail store Supermarket Hypermarket	Other	\$ /							
	Hard (grating) cheese								
Retail store Supermarket Hypermarket	Santa Rosa	Ilolay							
	LS	Tregar							

FOOD GROUP	CLASS	BRAND	NO	FREQUENCY OF INTAKE					
				Month 1-3	1	2-3	4-6	+6	
Beverages	Pie dough	Other \$ /							
		La Salteña							
		Delicias Doradas							
		Tapamania							
		Oralf							
	Tea	Signo de Oro							
		Dánica							
		Parma							
		Store-bought turnovers							
		Other \$ /							
Coffee	La Virginia								
	Taragüí								
	Green Hills								
	La Morenita								
	Other \$ /								
Mate infusion	La Virginia								
	Arlistán								
	Dolca								
	La Morenita								
	Other \$ /								
Mate Yerba mate brand	Tranquera								
	Taragüí								
	Marolio								
	Other \$ /								
	Other \$ /								
Cocoa powder	Amanda								
	Tranquera								
	Playadito								
	Unión								
	Romance								
Powder juice/juice concentrate	Other \$ /								
	Nescao								
	Zucoa								
	Tody								
	Other \$ /								
Chocolate milk	Tang								
	Clight								
	Mocoretá								
	Rinde 2								
	Carioca								
Soft drink	Verao								
	Baggio								
	Cepita								
	Other \$ /								
	Other \$ /								
Soya juice	Cindor								
	Ilolay								
	Sancor								
	Other								
	Other								

La visión de médicos pediatras de atención primaria de la salud sobre la anemia infantil y el suplemento con hierro

The perspective of primary health care pediatricians regarding childhood anemia and iron supplementation

Dra. Yanina Sguassero^a, Dra. Marcia M. Guerrero^b y Dra. Mariana Romero^c

RESUMEN

Introducción. La anemia ferropénica es más frecuente en los países de bajos y medianos ingresos. La evidencia sugiere que el impacto del suplemento con sulfato ferroso en la población infantil es bajo. Nuestro objetivo fue analizar la visión de los pediatras en torno a la problemática de la anemia y al suplemento con hierro.

Población y métodos. Estudio cualitativo, exploratorio. Se realizaron entrevistas semiestructuradas a los pediatras del primer nivel de atención de Rosario. Se incluyeron tres ejes de indagación: "relevancia del problema", "práctica clínica" y "representaciones sobre el suplemento con hierro". El análisis consistió en sistematizar la información obtenida mediante la transcripción de entrevistas grabadas y anotaciones.

Resultados. Se realizaron 32 entrevistas. Todos los entrevistados pensaban que la anemia era un problema relevante. Actualmente, se la asocia con una alimentación de mala calidad. Los hallazgos llevan a considerar que la práctica pediátrica sigue las normativas nacionales. Hay acuerdo en que la baja adherencia es un obstáculo para el manejo clínico de la anemia ferropénica. Los pediatras expresaron ideas potencialmente beneficiosas para el contexto local, que incluían la organización de talleres sobre anemia y la distribución gratuita de preparados con hierro de mejor sabor.

Conclusiones. La anemia por déficit de hierro se consideró un problema grave. En atención primaria, las intervenciones destacadas fueron la organización de talleres y el acceso a preparados con hierro de sabor más agradable.

Palabras clave: anemia ferropénica, entrevista, atención primaria de salud, pediatría, análisis cualitativo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.21>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.21>

Cómo citar: Sguassero Y, Guerrero MML, Romero M. La visión de médicos pediatras de atención primaria de la salud sobre la anemia infantil y el suplemento con hierro. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):21-27.

- Centro Rosarino de Estudios Perinatales, Rosario, Santa Fe, Argentina.
- Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.
- Centro de Estudios de Estado y Sociedad (CEDES), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Correspondencia:

Dra. Yanina Sguassero:
ysguassero@crep.org.ar

Financiamiento:

Programa de Becas "Ramón Carrillo-Arturo Oñativía", categoría individual, otorgadas por el Ministerio de Salud de la Nación a través de la Comisión Nacional Salud Investiga.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 20-1-2017

Aceptado: 26-7-2017

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia es un problema de salud pública en la mayoría de los países de bajos y medianos ingresos.¹ En estos contextos, la causa de anemia más frecuente es el déficit de hierro.^{2,3} La problemática de la carencia de hierro se sintetiza en dos puntos principales: 1) es la carencia nutricional más prevalente y 2) los niños de entre 6 y 23 meses y las mujeres embarazadas son los grupos más vulnerables.^{2,4}

En Argentina, la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS)⁵ mostró una prevalencia de anemia en niños de 6 meses a 5 años del 16,5%, que aumentó a 35% en el grupo de 6 a 23 meses. Un trabajo realizado en Rosario⁶ en alrededor de 300 niños menores de 42 meses mostró una prevalencia global del 40%. Otro hallazgo inédito fue el efecto protector de la adherencia de las madres a la administración del hierro sobre el riesgo de anemia en el niño.

La evidencia sugiere que el impacto del suplemento con sulfato ferroso en la población infantil es bajo.^{7,8} Un estudio cualitativo realizado en diferentes provincias de nuestro país mostró que las actitudes de los profesionales en cuanto a la visualización de la problemática de la anemia se traducían en el lugar de importancia que ocupaba el suplemento con hierro.⁹ Las prácticas médicas no son ajenas a las condiciones históricas en que se desarrollan.¹⁰ Si bien el espacio de la formación académica posee reglas propias tendientes a evitar las

interferencias en la adquisición del conocimiento científico, es legítimo pensar que la práctica está influida por los cambios en la sociedad y la cultura. Cabe señalar, además, que, en nuestro medio, existe cierta tendencia a pensar que “si el niño está creciendo bien, no necesita hierro”.

El presente estudio tiene como objetivo conocer y analizar la visión de los pediatras de atención primaria en torno a la construcción de la anemia como un problema de salud y al suplemento con hierro por vía oral como una de las intervenciones disponibles para su prevención y tratamiento.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se trató de un estudio observacional, de carácter exploratorio, realizado en la ciudad de Rosario, Santa Fe (agosto-diciembre de 2014). Se seleccionaron centros de salud según la sugerencia de la Dirección de Atención Primaria de la Salud (APS) municipal. Luego de presentar la investigación a los coordinadores de los centros participantes, los pediatras fueron invitados a colaborar con el estudio.

El relevamiento de los datos se obtuvo a partir de entrevistas semiestructuradas con los pediatras y la observación.¹¹ Además, con el fin de delinear el perfil profesional de la muestra, se completó una ficha que incluyó algunas de las variables de una encuesta para médicos pediatras.¹²

Se desarrolló una entrevista de trece preguntas cuyas dimensiones se definieron sobre la base de los resultados principales de un estudio local.⁶ Los ejes de indagación incluyeron lo siguiente: 1) la evaluación del problema de la anemia e identificación de los grupos de mayor riesgo, 2) el nivel de heterogeneidad de la práctica clínica en relación con el diagnóstico, prevención y tratamiento de la anemia ferropénica y 3) las representaciones acerca del suplemento con hierro por vía oral y la adherencia materna (véase el *Anexo 1* en formato electrónico). La noción de representación fue definida como las informaciones, opiniones y actitudes a propósito de un objeto determinado que contribúan a la construcción de una realidad común a un conjunto social.¹⁰

FIGURA 1. Localización de los centros de atención primaria de la salud de la ciudad de Rosario que participaron del estudio (n= 16)



Una investigadora asistente con experiencia en la aplicación de instrumentos de recolección de datos estuvo a cargo de las entrevistas. El proceso de capacitación de la entrevistadora incluyó la filmación de dos situaciones de *role-playing* que permitieron ajustar la forma de conducir la entrevista (tono de voz, entonación de la pregunta, duración y momento de las pausas, etc.). Complementariamente, y para ajustar el instrumento, se grabaron cuatro entrevistas piloto a pediatras del sector público que fueron utilizadas para mejorar la guía de preguntas. Las entrevistas se realizaron en el Consultorio de Pediatría con arreglo previo del horario.

Las entrevistas fueron grabadas y, en caso de que el entrevistado no aceptara esta opción, se tomaron notas. La información obtenida se sistematizó mediante la transcripción de las grabaciones y anotaciones. Esto se realizó una vez finalizada la etapa de recolección y cuando todas las transcripciones estuvieron disponibles. Luego se inició la reducción de los datos, un proceso de distinción entre los temas centrales o esenciales de aquellos que eran secundarios. Esta reducción fue manual, utilizando como sostén tablas de doble entrada (pregunta/entrevistado) en un procesador de texto. Posteriormente, a través de la recuperación selectiva de los segmentos de texto, se identificaron las contradicciones/excepciones

y se establecieron patrones de respuesta para cada una de las preguntas. Por último, se procedió al armado de categorías y al desarrollo de los ejes conceptuales para favorecer las interpretaciones según los objetivos planteados.¹¹

Se obtuvo el aval de la Dirección de APS y la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Secretaría de Salud de la Municipalidad de Rosario el 6 de agosto de 2014. Se solicitó el consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Se entrevistaron 32 pediatras en 16 centros de APS municipales (*Figura 1*). Solo hubo un rechazo de participación. La mayoría de los pediatras entrevistados eran mujeres con una dedicación asistencial de 25 a 36 horas semanales (*Tabla 1*). Salvo un par de excepciones, todos accedieron a la grabación de la entrevista, que duró unos 20 minutos en promedio.

La anemia como problema de salud pública

Los entrevistados coincidieron en que la anemia era un problema importante en nuestro país. Según opinaron, se trata de una patología común en la población infantil que concurría a los centros de salud (“...es un problema como antiguo digo yo, o sea, es de los diagnósticos que manejamos todo el tiempo en el consultorio...”, entrevista N° 3). A pesar de

TABLA 1. Características de los pediatras entrevistados según los años de antigüedad en el ejercicio de su profesión

VARIABLES	Muestra total (n= 32)	≤ 10 años de antigüedad (n= 10)	11-20 años de antigüedad (n = 13)	> 20 años de antigüedad (n = 9)
Sexo femenino	29	10	13	6
Subespecialidad pediátrica	8	1	3	4
Distritos de Rosario				
Centro	1	0	0	1
Norte	9	2	2	5
Noroeste	2	1	1	0
Oeste	4	2	2	0
Sudoeste	10	3	4	3
Sur	6	2	4	0
Cargo en CAPS				
Médica pediatra	29	10	11	8
Coordinadora y pediatra	2	0	1	1
Otro	1	0	1	0
Carga horaria semanal (horas)				
≤ 24	3	0	1	2
25-36	29	10	12	7
Trabaja fuera del CAPS	14	1	7	6

CAPS: centro de atención primaria de la salud.

esta enunciación, los pediatras no contaban con datos confiables para estimar el porcentaje de niños menores de 24 meses con anemia. El valor modal referido por quienes se arriesgaron a dar una cifra fue 40% (de 20% a 70%).

Al preguntarles sobre los grupos de riesgo, además de los más tradicionales, como los recién nacidos prematuros, de bajo peso al nacer y los lactantes, emergieron los niños cuyas familias tenían hábitos de alimentación inadecuados o que recibían un aporte insuficiente de hierro en la dieta (“Bueno, en el ámbito en el que yo trabajo, que es atención primaria..., se ve más asociada en los últimos años a una mala nutrición que a una desnutrición... al menos hace ya ocho, nueve años, cuando yo me formé en pediatría, se veía más asociada a la desnutrición, vos veías chicos desnutridos con una anemia muy marcada y, sin embargo, ahora yo prácticamente no tengo chicos desnutridos en mi población, pero sí mucha anemia, y eso está asociado a la malnutrición o directamente hay chicos obesos con anemia”, entrevista N° 9).

De forma espontánea, algunos entrevistados dieron su opinión sobre el diagnóstico de la anemia por medio de un análisis de sangre (Tabla 2).

Prevención y tratamiento de la anemia infantil

Frente a un escenario hipotético en el que se necesitaba indicar hierro, se preguntó sobre cuáles eran las explicaciones habituales. Todos refirieron que indicaban hierro en dosis de profilaxis. Como era de esperarse, la edad era el factor determinante más común, seguido por la edad gestacional o peso al nacer y el tipo de alimentación del niño. En los niños pretérmino, el suplemento se iniciaba a los dos meses de vida o antes. En los recién nacidos de término, el hierro era indicado alrededor del cuarto mes, pero, si el niño se alimentaba con pecho exclusivo, se solía retrasar un poco. La Tabla 3 muestra las explicaciones que solían acompañar a la indicación del sulfato ferroso. Casi todos (28/32) daban consejos para mejorar la absorción. La mitad de los entrevistados informaba a las madres sobre los potenciales efectos adversos del hierro y aclaraba que se trataba de un tratamiento prolongado. Un tercio comentó que indicaba ácido fólico para el tratamiento de la anemia. Algunos pocos (8/32) aludieron explicaciones de por qué era importante dar hierro al niño.

Control del suplemento oral con hierro

Siete de cada diez entrevistados sostuvo

TABLA 2. Opiniones de los pediatras entrevistados acerca del diagnóstico de anemia infantil por medio de un análisis de sangre

Diagnóstico de anemia por medio del hemograma	
Es un hallazgo fortuito	No es práctica habitual
“...en general pedimos laboratorio para alguna otra cosa y aparece siempre”.	“...de rutina no los chequeo”.
“...y muchas veces por un laboratorio que uno pide por otra cosa y, bueno, te encontrás con que tienen una anemia bastante importante”.	“...lo que no hago como norma es pedir el laboratorio, a mí me parece muy cruento pedir un laboratorio por las dudas”.
“...cuando caen en el hospital por algún motivo que le hacen el análisis, están con el hierro bajo, el hematocrito bajo y con una hemoglobina baja”.	“Yo no les realizo de rutina, como hacen otros profesionales, un hemograma al año de vida, me baso en la cuestión clínica”.
“...o sea, porque por ahí vos pedís algún laboratorio por alguna enfermedad y te vienen anémicos”.	“A los menores de 2 años no les pido tan seguido”.
“Si uno hace un chequeo de laboratorio o van a la guardia por fiebre o por otro motivo, ahí se hace la detección a veces...”.	“...a veces le pido un laboratorio de control, a veces en nuestro medio, no porque no tengamos accesibilidad... tenemos accesibilidad, el laboratorio y todo, lo que no tenemos es, a veces, la adherencia de que la mamá te haga el laboratorio precozmente”.
“Muchas de las anemias que se detectan son por los laboratorios pedidos de urgencia. Entonces, recibo por ahí hemogramas de los hospitales, y ahí sí veo, en el primer año de vida, hematocritos bajos”.	

que la práctica de control más utilizada para evaluar el éxito del suplemento con hierro, particularmente con fines terapéuticos, era solicitar un análisis de sangre. La mitad de los pediatras coincidieron en solicitar un hemograma de control a los 2-3 meses de haber iniciado el tratamiento. Para otros, en cambio, el hecho de preguntarle a la madre sobre cómo le estaba yendo con el hierro era una buena táctica de control. De forma excepcional, se mencionó explícitamente la guía sobre anemia ferropénica de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).¹³

La mayoría de los entrevistados encontró alguna dificultad para controlar el suplemento a lo largo del tiempo. Se destacan, entre otros obstáculos, la falta de adherencia materna, la disponibilidad del sulfato ferroso como única alternativa gratuita y las limitaciones para realizar un análisis de sangre al niño.

Reflexiones acerca de los resultados de un estudio sobre anemia infantil y suplemento con hierro realizado en Rosario⁶

Ante la afirmación “la prevalencia global de la anemia en la muestra de niños fue del 40% y aumentó hasta un 56% en el grupo de 6 a 23 meses”, la mayoría de los entrevistados (27/32) aceptaron la posibilidad de una prevalencia tan alta. Sobre el resultado “el hecho de que la madre adhiera a la recomendación de dar el suplemento con hierro a su hijo protege al niño de estar anémico”, hubo absoluta coincidencia. Un número importante (27/32) estuvo de acuerdo con alguna de las dos causas más frecuentes de falta de adherencia referidas por las madres del estudio local: “la intolerancia digestiva y el olvido”. Más

de la mitad de los pediatras (19/32) opinaron que esta situación se relacionaba estrechamente con el tipo de hierro disponible en el sistema público (“...no sé si llamarlo intolerancia, porque algunos te dicen ‘tiene gusto feo y no lo quiere tomar’ o ‘lo vomita’, y no es el vómito provocado por el sulfato ferroso, es el vómito por el gusto, porque reniegan al tomarlo... no sé cuánto es de intolerancia digestiva”, entrevista N° 8; “... ya te digo para mí mucho tiene que ver el sabor y fundamentalmente el trabajo que les da darle el hierro. Bueno, también por ahí lo que hago es explicarles que los primeros días puede estar constipado, tener diarrea, puede haber otras características en las deposiciones, como para que no se asusten o no dejen de dárselo por esta situación, así que yo creo que básicamente es por la dificultad al dárselo, por el sabor y el olvido, bueno, eso va generando descuido”, entrevista N° 2). Algunos (13/32) comentaron sobre la importancia de asegurarse de que la madre entendiera los beneficios de cumplir con el tratamiento (“...es como que venimos trabajando de toda la vida el tema de la anemia y como que, a lo mejor, cuando le decimos a la mamá esto que tiene anemia, a lo mejor hay que detenerse más en explicar la importancia del tratamiento... o sea, uno lo hace, pero a lo mejor hay que tomarse más tiempo para trabajar este tema”, entrevista N° 3).

El espectro de las ideas expresadas por los entrevistados con la intención de mejorar la situación en APS fue amplio (véase el Anexo 2 en formato electrónico). Los talleres aparecieron como espacios propicios para el abordaje de la problemática de la anemia desde sus múltiples aristas, en el corto plazo y con los recursos disponibles.

TABLA 3. Resumen de las explicaciones asociadas a la indicación del sulfato ferroso referidas por los pediatras entrevistados

Suplemento con sulfato ferroso por vía oral	
Profilaxis de anemia	Tratamiento de anemia
<p>Mejorar la absorción digestiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darlo con jugo de naranja exprimido • Darlo en ayunas o lejos del pecho, de la ingesta de leche y de las comidas <p>Potenciales efectos indeseables</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sabor desagradable • Vómitos, diarrea, constipación, cólicos abdominales, heces oscuras • Manchas en la ropa <p>Frecuencia de administración</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una vez por día 	<p>Mejorar la absorción digestiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darlo con jugo de naranja exprimido o agua • Darlo lejos del pecho, de la ingesta de leche y de las comidas <p>Pautas de alimentación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta rica en hierro (lentejas, acelga, espinaca, morcilla, hígado, etc.) <p>Suplemento con vitaminas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dar ácido fólico y/o polivitamínicos <p>Frecuencia de administración</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una o dos tomas diarias

Sobre la base de la interpretación de la información recolectada, se presenta la relación de los elementos claves en torno a la problemática estudiada (Figura 2).

DISCUSIÓN

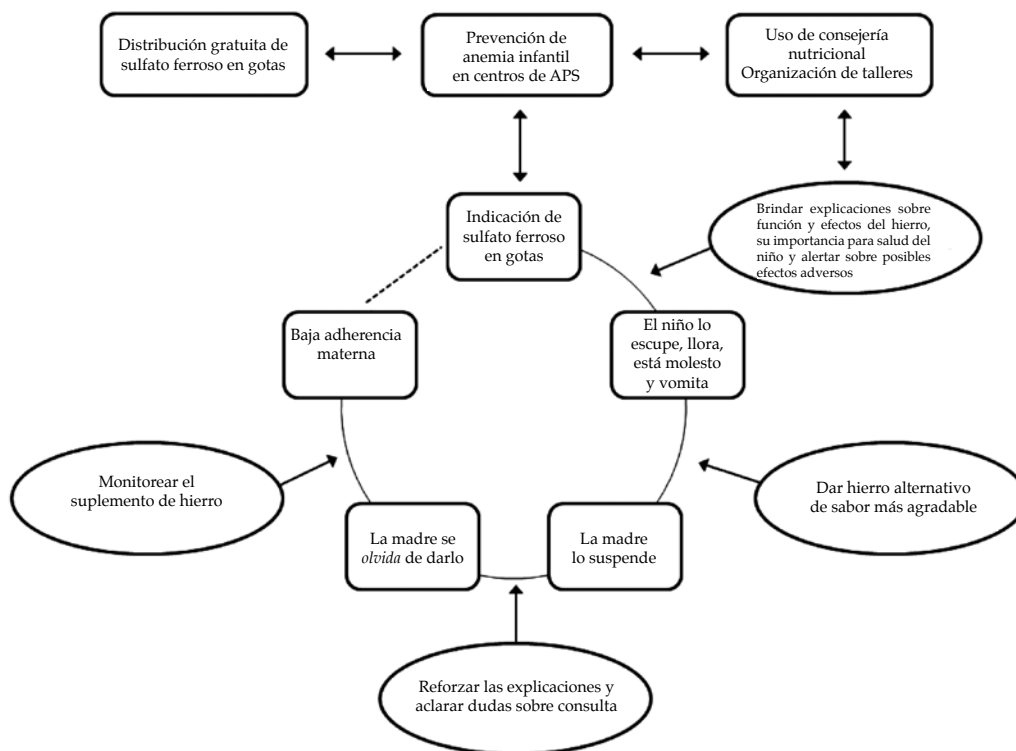
A partir de los resultados de un estudio realizado en la red de atención pública de Rosario,⁶ que mostró asociación entre la adherencia materna al suplemento con hierro y el riesgo de anemia en el niño, se decidió utilizar los métodos cualitativos para profundizar los conocimientos desde la perspectiva de la APS. En ausencia de una hipótesis respecto al tema abordado, se podría decir que los pediatras entrevistados comparten su visión sobre la anemia y el suplemento con hierro.

El discurso dominante es que la anemia ferropénica es un problema de salud importante. Los hallazgos de este estudio conducen a pensar que los pediatras entrevistados se ajustan a las normativas nacionales; sin embargo, las intervenciones diagnósticas ocupan un estatus de menor jerarquía. Ante el registro de esta conceptualización, la conducta clínica se traduce

en indicar el suplemento con hierro. Entre las condiciones que se conocen tradicionalmente como factores predisponentes para anemia, se advierten otras situaciones de riesgo, como la anemia durante el embarazo y los hábitos de alimentación propios de cada familia. En esta coyuntura, además de los factores de riesgo biológicos inherentes a la etapa de la infancia temprana, la anemia del niño estaría atravesada por factores del contexto. Uno de los ejemplos que mejor ilustra la necesidad de un abordaje más integral es la falta de objeción, especialmente cuando no hubo controles durante el embarazo o no es posible evaluar el estado nutricional materno, sobre el rol protector que se le asigna a la lactancia materna exclusiva para prevenir la anemia.

En relación con las dificultades asociadas a la administración del hierro, fue posible establecer posturas en resguardo del rol materno. Por un lado, la baja adherencia materna estaría explicada (en gran medida) por el gusto desagradable del sulfato ferroso. Por otro lado, las madres no siempre estarían lo suficiente o debidamente informadas sobre la importancia de dar el hierro. Se advierte, asimismo, que las oportunidades para

FIGURA 2. Diagrama de relación sobre la adherencia de las madres al suplemento con sulfato ferroso y las estrategias locales potencialmente útiles para mejorarla en el primer nivel de atención



hablar sobre las consecuencias del déficit de hierro para el crecimiento físico, el estado inmunológico y el desarrollo del sistema nervioso del niño^{14,15} durante la consulta de pediatría son escasas. Estos hallazgos están en sintonía con las sugerencias expresadas por los entrevistados y en las que subyacen dos claras intenciones: minimizar el rechazo al hierro y ampliar las estrategias para la atención preventiva de la salud. Surge, así, la idea, por ejemplo, de aprovechar otros espacios de atención que, aun por fuera del consultorio, se consideran propicios para abordar aspectos claves de la anemia ferropénica en la población materno-infantil. En este sentido, los talleres son actividades coordinadas por el equipo de salud que cuentan con activa participación de los médicos.

Este estudio ha permitido conocer la visión de los médicos pediatras de APS sobre la anemia infantil. Sin embargo, dado el carácter único de la entrevista, no es posible garantizar el acceso a un conocimiento más general.

Entre las limitaciones, se señalan el hecho de no haber entrevistado a los médicos de familia que colaboran con la atención pediátrica en los centros participantes y la falta de indagación sobre un tema clave como el diagnóstico de la anemia en el lactante. Se subraya, además, la imposibilidad de hacer comparaciones con otros trabajos.

A pesar de que los estudios cualitativos no permiten extrapolar sus resultados a una determinada población, la evidencia generada debe concebirse como un avance para investigar las dificultades de implementación de las intervenciones en el ámbito local de la salud pública mientras se espera que futuras investigaciones admitan nuevas interpretaciones o hipótesis.

Sería interesante conocer cuáles son las opiniones, motivaciones, situaciones, etc., por parte de las madres y familias adscritas a los centros de atención primaria.

CONCLUSIONES

La anemia ferropénica ocupa un lugar prioritario como tema de salud infantil en el primer nivel de atención. Según expresaron los médicos pediatras, entre otras estrategias potencialmente beneficiosas para el contexto local, se destacan los talleres sobre anemia y el acceso a preparados con hierro de sabor más agradable.

Agradecimientos

Nuestro reconocimiento a todos los médicos pediatras de la ciudad de Rosario que participaron de este estudio. Agradecemos al Ministerio

de Salud de la Nación, al Centro Rosarino de Estudios Perinatales y a la Dirección de Atención Primaria de la Salud de la Municipalidad de Rosario por el apoyo brindado para realizar esta investigación. Se agradece a la magíster en Salud Pública y Estadística Alicia Aronna por sus comentarios sobre la versión preliminar de este manuscrito y a los revisores externos que, de forma anónima, han contribuido a mejorar la calidad del manuscrito. ■

REFERENCIAS

1. Benoist B, Mclean E, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia. World Health Organization; 2008. [Acceso: 31 de mayo de 2016]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf.
2. World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. WHO/NHD/01.3. Geneva: WHO. 2001. [Acceso: 31 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66914>.
3. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). [Acceso: 31 de mayo de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines_for_iron_supplementation.pdf.
4. Lineamientos de prevención y tratamiento de la anemia en la población materno infantil. [Acceso: 31 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/seguropublico/files/2012/03/Lineamientos-anemia.pdf>.
5. Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, et al. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina: resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):397-404.
6. Christensen L, Sguassero Y, Cuesta CB. Anemia y adherencia a la suplementación oral con hierro en una muestra de niños usuarios de la red de salud pública de Rosario, Santa Fe. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(4):288-94.
7. Bernztein R. El hierro, la anemia, y el uso racional en el Programa REMEDIAR. Atención Primaria de la Salud. *Boletín PROAPS Remediar* 2003;1(4):4-7.
8. Bernztein R, Drake I. Subprescripción de hierro y variabilidad en el primer nivel de atención público de la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(4):320-7.
9. Sanmartino G. Representaciones culturales acerca de la anemia y la suplementación con hierro. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(5):401-8.
10. Tarrés ML. Observar, escuchar y comprender sobre la tradición cualitativa en la investigación social. México: FLACSO/El Colegio de México, 2014.
11. Ulin PR, Robinson ET, Tolley EE. Investigación aplicada en salud pública. Métodos cualitativos. Publicación científica y técnica N.º 614. Washington: OPS; 2006. [Acceso: 31 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/166144/1/9275316147.pdf>.
12. Informe de resultados: Satisfacción profesional de Médicos Pediatras. Sociedad Argentina de Pediatría-UNICEF; 2011. [Acceso: 31 de mayo de 2016]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/docs/Present_SAP_UNICEF.pdf.
13. Comité Nacional de Hematología. Anemia Ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):353-61.
14. Olivares M, Walter T. Consecuencias de la deficiencia de hierro. *Rev Chil Nutr* 2003;30(3):226-33.
15. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull* 2007;8(Suppl 4):S560-71.

ANEXO 1 Guía de la entrevista

1. Todos decimos que la anemia infantil, “particularmente asociada a la deficiencia de hierro”, es un problema de salud en Argentina. Me gustaría saber cuál es su opinión personal con respecto a este tema.

Preguntas auxiliares:

* Me gustaría saber si Ud. está de acuerdo con el hecho de que la anemia infantil sea vista como un problema de salud en nuestro país.

* Y, por favor, ¿podría decirme por qué está de acuerdo? Si Ud. dice que es un problema, ¿por qué piensa que es así? Y, por favor, ¿podría decirme por qué no está de acuerdo?

1.1. Y, para Ud., ¿cuáles son los niños con mayor riesgo (*que tienen más riesgo*) de tener anemia?

1.2. Sobre la base de su experiencia personal en este centro de atención primaria, ¿qué porcentaje (*aproximado*) de los niños menores de 2 años están anémicos?

.....

2. Y, por ejemplo, ¿Ud. en qué situaciones clínicas (*casos clínicos*) comúnmente indica suplemento con hierro para “prevenir” la anemia en un niño?

2.1. Retomemos un ejemplo de prevención que Ud. mencionó en la pregunta anterior. Entonces, ¿qué indicaciones le da Ud. a la madre de ese niño que tiene que tomar hierro, digamos, “como prevención de la anemia”?

Pregunta auxiliar:

* ¿Qué recomendación o explicación Ud. da a la madre de un niño que tiene que tomar hierro por prevención?

2.2. Ahora tomemos el caso de un niño a quien se le diagnostica una anemia por déficit de hierro, ¿qué indicaciones le da Ud. a la madre que tiene que dar hierro (*o sulfato ferroso si el médico lo ha nombrado*) a su hijo como tratamiento?

Preguntas auxiliares:

* ¿Cómo indica el suplemento con hierro a la madre del niño con diagnóstico de anemia?

* ¿Qué recomendación o explicación Ud. da a la madre de un niño que tiene que tomar hierro porque está anémico?

2.3. Ahora, supongamos que Ud. dio oportunamente las indicaciones a la madre de un niño que necesita tomar hierro (*o sulfato ferroso si el médico lo ha nombrado*): ¿cuál es su práctica habitual para controlar el efecto del suplemento en el niño?

2.4. Y, en relación con la respuesta anterior, quisiera preguntarle: ¿qué tipo de obstáculo/barrera es el que Ud. observa en su consultorio al momento de controlar el cumplimiento del suplemento con hierro por vía oral en el niño?

Pregunta auxiliar:

* En relación con esto que Ud. dice, ¿me puede dar algún ejemplo?

.....

3. Ahora, quisiera compartir con Ud. los resultados de un estudio local¹ sobre anemia y adherencia de las madres al suplemento con hierro oral en el niño y que se realizó en algunos centros de salud de Rosario durante los meses de diciembre de 2011-abril de 2012.

Se analizaron datos provenientes de una muestra de, aproximadamente, 320 pares de madres y niños menores de 3 años y medio, a quienes se les realizó una prueba rápida de hemoglobina como parte de la recolección de datos en el terreno (*además de otras variables de tipo sociodemográficas, antecedentes sobre salud, crecimiento y desarrollo infantil*). Voy a leerle los resultados principales de este trabajo y después le voy a pedir una reflexión sobre estos.

3.1. El primer resultado fue el siguiente: “La prevalencia global de la anemia fue del 40% y aumentó hasta un 56% en el grupo de 6 a 23 meses”. Es decir, que uno de cada dos niños en este grupo etario tuvo un nivel de hemoglobina por debajo de lo esperado según el resultado del test rápido que se usó. ¿Cuál es su reflexión sobre este porcentaje de niños con anemia?

3.2. Otro hallazgo fue el siguiente: “83 madres (de las 325 estudiadas) dieron hierro a sus hijos. En este subgrupo de madres, se encontró que la adherencia a la administración del hierro fue mayor en los niños sin anemia en comparación con los niños con anemia”. Esto quiere decir que el hecho de que la madre se adhiera a la recomendación de dar el suplemento de hierro a su hijo protege al niño de estar anémico. ¿Cuál es su comentario sobre este resultado?

Pregunta auxiliar:

* ¿Es diferente a lo que Ud. percibe/observa en su consultorio?

3.3. El último resultado fue este: “Las causas más frecuentes de falta de adherencia referidas por las madres fueron la intolerancia digestiva (38%) y el olvido (36%)”. ¿Tiene Ud. alguna otra explicación para la falta de adherencia de las madres?

Pregunta auxiliar:

* Es decir, ¿para Ud., hay algún otro motivo/razón para que las madres no sigan las indicaciones del médico pediatra?

.....

4. ¿Le parece bien si pasamos a la última pregunta?

4.1. Bien, sobre la base de lo que hemos hablado, para Ud., ¿qué cosas se podrían hacer desde el equipo de salud que trabaja en este centro para favorecer el cumplimiento de las madres que tienen que dar hierro a sus hijos? ¿Hay algo que quisiera/le gustaría agregar?

¡Muchas gracias por su tiempo y por la información que ha brindado!

1. Christensen L, Sguassero Y, Cuesta CB. Anemia y adherencia a la suplementación oral con hierro en una muestra de niños usuarios de la red de salud pública de Rosario, Santa Fe. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(4):288-94.

ANEXO 2

Testimonios de las sugerencias para mejorar la adherencia de las madres al suplemento con hierro en el niño expresadas por los pediatras entrevistados según los diferentes ámbitos.

Sugerencias para mejorar la adherencia de las madres al suplemento con hierro en el niño

Sistema de atención primaria de la salud			Comunidad
Consultorio de Pediatría	Centro de salud	Red de atención pública	
<p>“...y para mí lo otro es... hay que tener mucha reciprocidad con la mamá, por más que vos instales un montón de cosas, si no hacés una referencia y una confianza con esa madre, por más que vos le instales programas y carteles...”.</p> <p>“...una práctica de consultorio, donde esto se establezca como una de las prioridades y una práctica de seguimiento”.</p> <p>“Reforzarlo en las consultas, la importancia de darlo, la importancia que va a representar en su desarrollo, en su crecimiento... tratar de que la mamá entienda... que todo lo que pierda en esta etapa de crecimiento no lo va a poder recuperar cuando sea más grande”.</p> <p>“...en cada consulta insistir con el hierro, que no lo podés dar a los dos meses o a los cuatro y quedar, porque eso no sirve, insistir, insistir, insistir, en cada consulta”.</p> <p>“...el uso de las historias clínicas, que es fundamental... letra clara en la historia clínica, y documentado, que ese chico a partir de los 3 meses tiene que comenzar la profilaxis antianémica...”</p> <p>“Hacer participar al padre... si los dos están de acuerdo es mucho más fácil sostener el tratamiento de hierro, que es largo y que te tenés que acordar”.</p>	<p>“...lo que hay que fortalecer es el vínculo entre el centro de salud y la familia, para que puedan adherir a lo que sea”.</p> <p>“También me parece que desde enfermería se puede estar reforzando, yo qué sé, cuando van a los cuatro meses a ponerse la vacuna de los cuatro meses, bueno, reforzar si le está dando o no el hierro”.</p> <p>“...trabajo en equipo, sobre lo que es alimentación saludable, vida saludable”.</p> <p>“...entonces, a veces las actividades de promoción y prevención pierden un poco la importancia y la jerarquía que tienen en función de la asistencia”.</p> <p>“...se pide ese laboratorio de control, pero la verdad es que a mí me pasa mucho que después no se hacen ese laboratorio o se lo hacen y después yo nunca vi el resultado... o sea, capaz que nosotros al tener una organización de centro de salud que los laboratorios los vemos primero y les ponemos arriba un cartelito: está bien, venir a hablar con el médico”.</p> <p>“...las charlas en la sala de espera, cuando hay muchas mamás”.</p> <p>“Sí, quizá tener charlas informativas a grupos de mamás de menores de un año o menores de dos años y explicar...”.</p> <p>“Nosotros tenemos un dispositivo de mamás y niños menores de tres años que funciona todos los lunes y podemos estar trabajando este tema con esta población, digamos, que asiste semanalmente”.</p>	<p>“Y en Salud Pública hay que concientizar al pediatra...”.</p> <p>“...la estadística y conocer datos de nuestra población”.</p> <p>“...por ahí un método que no sea tan invasivo... donde no tenés que pincharlo al nene, sería muy bueno para mejorar la detección”.</p> <p>“Ponernos de acuerdo todos en cuándo dar, cómo y todas esas cosas... organizar también, porque por ahí uno lo dice hablado y no tenemos material como para darle a la mamá que lo tenga escrito y que no tengamos nosotros que estar escribiendo todo, las indicaciones, digamos, para que mejore la absorción y todo eso...”.</p> <p>“...cartelería, por ejemplo, de anemia o de información tipo promoción...”.</p> <p>“...alguna campaña más a nivel de salud pública... mayor difusión de la importancia que tiene realmente el hierro para todo, un aprendizaje para la función vital de todos los órganos”.</p> <p>“...hacer alguna campaña sobre la prevención de la anemia”.</p>	<p>“Se podría ir al Centro de Convivencia Barrial, que van chicos chiquitos, y se podría hablar con las mamás cuando están todas algún día a la semana acerca de lo importante que es darles el hierro...”.</p> <p>“...a lo mejor alguna campaña donde se podría trabajar desde los medios de comunicación que son mucho más masivos, llega más a la gente... reforzar el tema de la alimentación, de crecer sano...”.</p> <p>“Creo que también hay que poner un poco de énfasis en la comida, en la alimentación de los niños, porque me parece que se alimentan mal ya desde los seis meses, tiene que ver con la cultura, tiene que ver con propagandas en la tele, pero me parece que hay cada vez más chicos mal alimentados, peor alimentados que antes”.</p> <p>“...armar caminatas, que tiene que ver con la actividad física, y además reflotar todo lo que es huerta”.</p>

“Sí, yo creo que hacer talleres ayuda mucho al vínculo y a las cuestiones de salud en general porque une al equipo de salud con la comunidad y aparte es en un ámbito más coloquial, no es en el consultorio y ya ese simple hecho ayuda muchísimo, aparte las mamás pueden intercambiar mucho sus costumbres y experiencias entre sí, para que vean que no están solas, sino que a muchos de sus pares les está pasando lo mismo o algo parecido, eso es ideal, hacer talleres”.

“Talleres de alimentación saludable y donde la alimentación saludable implique incluir el hierro como parte de la dieta, dónde está el hierro, para qué sirve...”.

“Acá nosotros tenemos un taller de embarazadas, por ahí nos podríamos sumar alguna pediatra e ir hablándoles a las mamás desde el embarazo”.

“Yo trabajo aparte con un taller, yo tengo un taller de pediatría que se hace una vez por mes, en donde se trabaja en... la problemática es la mamá adolescente... entonces ahí se trabaja mucho esto, la alimentación, el aporte de hierro, si lo están haciendo, es un espacio aparte”.

The perspective of primary health care pediatricians regarding childhood anemia and iron supplementation

Yanina Sguassero, M.D.^a, Marcia M. Guerrero, M.D.^b and Mariana Romero, M.D.^c

ABSTRACT

Introduction. Iron deficiency anemia is common in low- and middle-income countries. According to the evidence, the impact of ferrous sulfate supplementation in the pediatric population is low. Our objective was to analyze the perspective of pediatricians regarding anemia and iron supplementation.

Population and methods. Qualitative, exploratory study. Semi-structured interviews were conducted with primary health care pediatricians from Rosario. Three core inquiry concepts were included: importance of this problem, clinical practice, and representations about iron supplementation. The analysis consisted in the systematization of the information collected by transcribing the recorded interviews and notes.

Results. A total of 32 interviews were conducted. All interviewees considered anemia was a relevant problem. At present, anemia is associated with a poor-quality diet. Based on the findings, pediatric practice follows national standards. There is consensus that low adherence is a barrier for the clinical management of iron deficiency anemia. Pediatricians described concepts that are potentially beneficial for the local setting, including workshops on anemia and free provision of more flavorful iron supplements.

Conclusions. Iron deficiency anemia was considered a severe problem. In the primary health care setting, outstanding interventions included workshops and access to more flavorful iron supplements.

Key words: iron deficiency anemia, interview, primary health care, pediatricians, qualitative analysis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.21>

- a. Center for Perinatal Studies of Rosario (Centro Rosarino de Estudios Perinatales, CREP), Rosario, Santa Fe, Argentina.
- b. School of Medical Sciences, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.
- c. Center for State and Society Studies (Centro de Estudios de Estado y Sociedad, CEDES), National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET).

E-mail address:

Yanina Sguassero, M.D.:
ysguassero@crep.org.ar

Funding:

Ramón Carrillo-Arturo Oñativia Continuing Education Scholarship Program, granted by the National Ministry of Health of Argentina through the Health Research Committee (Comisión Nacional Salud Investiga).

Conflict of interest:

None.

Received: 1-20-2017

Accepted: 7-26-2017

INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), anemia is a public health problem in most low- and middle-income countries.¹ In these settings, the most common cause of anemia is iron deficiency,^{2,3} which may be summarized into two main issues: 1) it is the most prevalent nutritional deficiency and 2) children between 6 and 23 months old and pregnant women are the most vulnerable groups.^{2,4}

In Argentina, the National Survey on Nutrition and Health (Encuesta Nacional de Nutrición and Salud, ENNyS)⁵ showed that the prevalence of anemia among children aged 6 months to 5 years was 16.5%, and that it increased to 35% in the group aged 6-23 months. A study conducted in Rosario⁶ in approximately 300 children younger than 42 months found that the overall prevalence was 40%. The protective effect of maternal adherence to iron administration against the risk for anemia in their children was described as an unprecedented finding.

The evidence suggests that the impact of ferrous sulfate supplementation in the pediatric population is low.^{7,8} A qualitative study carried out in different Argentine provinces showed that the attitude of health care providers towards the visualization of anemia translated into the relevance given to iron supplementation.⁹ Medical practice is not oblivious to the historical conditions in which it takes place.¹⁰ Although academic training has its own rules aimed at preventing interference in scientific knowledge acquisition, it is legitimate to think it is influenced by the changes in society

To cite: Sguassero Y, Guerrero MML, Romero M. The perspective of primary health care pediatricians regarding childhood anemia and iron supplementation. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):21-27.

and culture. In addition, it is worth noting that, in our setting, there is a tendency to believing that “if a child is growing well, he/she does not need iron”.

The objective of this study was to know and analyze the perspective of primary health care (PHC) pediatricians regarding the erection of anemia as a health problem and oral iron supplementation as one of the available interventions for anemia prevention and management.

POPULATION AND METHODS

This was an observational, exploratory study conducted in the city of Rosario, Santa Fe (August-December 2014). Health centers were selected based on the recommendations made by the Municipal Department of Primary Health Care. The investigation was introduced to the coordinators of the participating centers and then pediatricians were invited to take part in the study.

Data were collected based on semi-structured interviews with pediatricians and observation.¹¹ Also, in order to outline the professional profile of the sample population, a card including some of the outcomes of a survey administered to pediatricians was completed.¹²

An interview including 13 questions was developed; its domains were defined based on a local study’s main findings.⁶ The core inquiry concepts were: 1) assessment of anemia and identification of groups at a higher risk, 2) level of heterogeneity in clinical practice in relation to iron deficiency anemia diagnosis, prevention, and management, and 3) representations about oral iron supplementation and maternal adherence (see *Annex 1*). Representation was defined as information, opinions, and attitudes regarding a specific object that contributed to building a common social reality.¹⁰

An assistant investigator experienced in the administration of data collection instruments was responsible for interviews. The interviewer’s

FIGURE 1. Location of participating primary health care centers in the city of Rosario (n= 16)



training included two role-playing simulations that helped to adjust the interview conduct (tone of voice, intonation of questions, duration and timing of breaks, etc.). In addition, and for instrument adjustment purposes, four pilot interviews with pediatricians from the public health sector were recorded and used to improve the question guide. Interviews were conducted in the pediatrics outpatient office according to a previously agreed schedule.

Interviews were recorded, but if a participant did not agree to be recorded, notes were taken. Information was systematized by transcribing the recorded interviews and notes. This was done once the data collection had ended and all transcriptions were available. Then, a data reduction process was started to differentiate central or fundamental concepts from secondary ones. Data reduction was done manually in a word processor and supported by double-entry tables (question/interviewee). Then, using selective text segment retrieval, contradictions/exceptions were identified and answer patterns were established for each question. Lastly, categories were determined and core concepts were developed to favor interpretations based on the proposed objectives.¹¹

The authorization of the Department of Primary Health Care was obtained, and the Research Ethics Committee of the Secretary of

Health of the Municipality of Rosario granted its approval on August 6th, 2014. A written informed consent was obtained.

RESULTS

A total of 32 pediatricians from 16 municipal PHC centers were interviewed (*Figure 1*). Only one pediatrician refused to participate. Most interviewed pediatricians were women who worked 25-36 hours per week (*Table 1*). Except for a couple, all participants agreed to be recorded during the interview, which lasted an average of 20 minutes.

Anemia as a challenge for public health

Interviewees agreed that anemia was a relevant problem in Argentina. In their opinion, anemia is a common pathology in the pediatric population attending health care centers ("...I'd say it's an ancient problem, I mean, it's a common diagnosis we see all the time at the office...", interview no. 3). In spite of this statement, pediatricians did not have reliable data available to estimate the percentage of children younger than 24 months who had anemia. The modal value referred by those who attempted to establish a number was 40% (20-70%).

When asked about risk groups, in addition to traditional groups such as preterm newborns, low birth weight newborns, and breastfeeding

TABLE 1. Characteristics of interviewed pediatricians based on their years of professional experience

Outcome measures	Total sample (n= 32)	≤ 10 years of experience (n= 10)	11-20 years of experience (n= 13)	> 20 years of experience (n= 9)
Female sex	29	10	13	6
Pediatric subspecialty	8	1	3	4
Rosario districts				
Center	1	0	0	1
North	9	2	2	5
Northwest	2	1	1	0
West	4	2	2	0
Southwest	10	3	4	3
South	6	2	4	0
Position in PHCC				
Pediatrician	29	10	11	8
Coordinator and pediatrician	2	0	1	1
Other	1	0	1	0
Weekly hours				
≤ 24	3	0	1	2
25-36	29	10	12	7
Working outside the PHCC	14	1	7	6

PHCC: primary health care center.

infants, interviewees mentioned children whose families had inadequate eating habits or who received insufficient iron from diet (“Well, in the setting where I work, i.e., primary health care..., in recent years it has been associated with poor nutrition rather than undernutrition... at least in the past eight or nine years, when I was trained in pediatrics, you’d see it in association with undernutrition, you’d see malnourished children with a very severe anemia; however, now I practically see no undernourished kids but I have a lot of anemia cases, and it’s associated to undernutrition or you may even see obese children with anemia”, interview no. 9).

Spontaneously, some interviewees gave their opinion about anemia diagnosis using a blood test (Table 2).

Prevention and management of childhood anemia

In a hypothetical scenario where it would be necessary to prescribe iron, we asked for the usual explanations for such prescription. All participants referred that they prescribed iron in prophylactic doses. As expected, age was the most common determining factor, followed by gestational age or birth weight, and type of child feeding. Among preterm newborns,

supplementation started at 2 months old or even earlier. Among term newborns, iron was indicated approximately at 4 months old but if the infant was exclusively breastfed, it could be delayed for some time. Table 3 includes the explanations that were usually given when indicating ferrous sulfate. Almost all participants (28/32) provided advice on how to improve iron absorption. Half of interviewees informed mothers of the potential side effects and clarified that it was a long-term treatment. A third of participants mentioned that they indicated folic acid for anemia management. Only a few (8/32) referred that they also explained why it was important for the child to receive iron.

Control of oral iron supplementation

Out of 10 interviewees, 7 sustained that requesting a blood test was the most common control practice to assess the level of success of iron supplementation, particularly for therapeutic purposes. A half of pediatricians agreed on requesting a control blood count 2-3 months after treatment initiation. Others, however, considered that asking the mother how the iron was working was adequate as a control strategy. Exceptionally, a few participants explicitly mentioned the guideline on iron deficiency anemia of the

TABLE 2. Opinions from interviewed pediatricians regarding childhood anemia diagnosis using a blood test

Anemia diagnosis using a blood count	
It is an accidental finding	It is not part of routine practice
“...in general, we order lab tests for something else and it always shows up”.	“...as a rule I don’t order the lab test, I think it’s too grueling to ask for a lab test just in case”.
“...many times, you order a lab test for something else and, well, you find the patient has a rather severe anemia”.	“I don’t order them as part of the routine, like other health care providers, a blood count once a year, I rely on the clinical situation”.
“...when they come to the hospital for any other reason and have lab tests done, their iron is low, their hematocrit is low, and their hemoglobin is low”.	“I don’t order them as often for patients younger than 2 years”.
“...I mean, maybe you order a lab test for some other condition and they come back anemic”.	“...I sometimes order a control lab test; in our setting sometimes, it’s not that there is no access... there is access to lab tests and all, what we don’t see sometimes is maternal adherence to do the lab test early”.
“If you ask for lab tests as part of a checkup or if they go to the emergency room for a fever or some other reason, you sometimes detect it...”	
“Many times anemia is detected in lab tests ordered in the emergency room. So I see a hospital blood count and there I see low hematocrit levels in infants younger than 1 year old”.	
“...I don’t check them as part of the routine”.	

Argentine Society of Pediatrics (SAP).¹³

Most interviewees described some difficulty to control iron supplementation in the long term. Among other barriers, it is worth noting a lack of maternal adherence, ferrous sulfate availability as a single alternative at no charge, and limitations to perform blood tests in children.

Considerations about the findings of a study on childhood anemia and iron supplementation conducted in Rosario⁶

After hearing the following statement: “the overall prevalence of anemia in the sample of children was 40% and it increased up to 56% in the 6-23 month-old group”, most interviewees (27/32) agreed that it was possible that the prevalence was really as high. All interviewees agreed with the following study finding: “maternal adherence to iron supplementation recommendations is a protective factor against anemia in their children”. A large number of participants (27/32) agreed with one of the two most common causes for lack of adherence referred by mothers in the local study: “gastrointestinal intolerance and forgetfulness”. More than a half of pediatricians (19/32) considered that this situation was closely related to the type of iron available in the public system (“...I don’t know if I’d call it intolerance because some mothers say ‘it tastes funny and my child doesn’t want to take it’ or ‘my child vomits after taking it,’ and it’s not that the ferrous sulfate causes them to vomit, it’s because it tastes bad, because they grumble when taking it... I wouldn’t know if it’s a matter of gastrointestinal intolerance”, interview no. 8; “...as I said before, in my opinion it has to do with iron flavor,

specifically how hard it is for the mother to give it. Well, what I also sometimes do is to explain that the first days the child may have constipation, diarrhea, or they may notice their stools have other characteristics, so that they don’t get scared and don’t stop giving it because of this, so I basically believe that the problem with giving it is its flavor, and forgetfulness, well, that’s a matter of distraction”, interview no. 2). Some participants (13/32) referred to the importance of making sure that mothers understood the benefits of treatment compliance (“...it’s like we’ve been always working on anemia and, probably, when we tell the mother that their child has anemia, we should probably spend more time explaining the importance of treatment... I mean, we do it but we should probably take more time to work on this issue”, interview no. 3).

The range of ideas expressed by interviewees regarding how to improve PHC was broad (see Annex 2). Workshops demonstrated to be an adequate place to address the multiple facets of anemia in the short term and based on available resources.

Based on the interpretation of collected information, we show the relationship among key elements regarding the problem under study (Figure 2).

DISCUSSION

Based on the findings of a study conducted at the public health network of Rosario,⁶ which showed an association between maternal adherence to iron supplementation and the risk of anemia among children, we decided to use qualitative methods to deepen knowledge

TABLE 3. Summary of explanations in association with the indication of ferrous sulfate referred by interviewed pediatricians

Oral ferrous sulfate supplementation	
Anemia prophylaxis	Anemia treatment
<p>Improvement of gastrointestinal absorption</p> <ul style="list-style-type: none"> Administer with fresh orange juice Administer on an empty stomach or away from breastfeeding, milk and food intake <p>Potential side effects</p> <ul style="list-style-type: none"> Unpleasant taste Vomiting, diarrhea, constipation, abdominal cramps, dark colored stools Stains on clothes <p>Dosage</p> <ul style="list-style-type: none"> Once daily 	<p>Improvement of gastrointestinal absorption</p> <ul style="list-style-type: none"> Administer with fresh orange juice or water Administer away from breastfeeding, milk and food intake <p>Dietary guidelines</p> <ul style="list-style-type: none"> Iron-rich diet (lentils, chard, spinach, blood sausage, liver, etc.) <p>Vitamin supplementation</p> <ul style="list-style-type: none"> Administer folic acid and/or multivitamins <p>Dosage</p> <ul style="list-style-type: none"> Once or twice daily

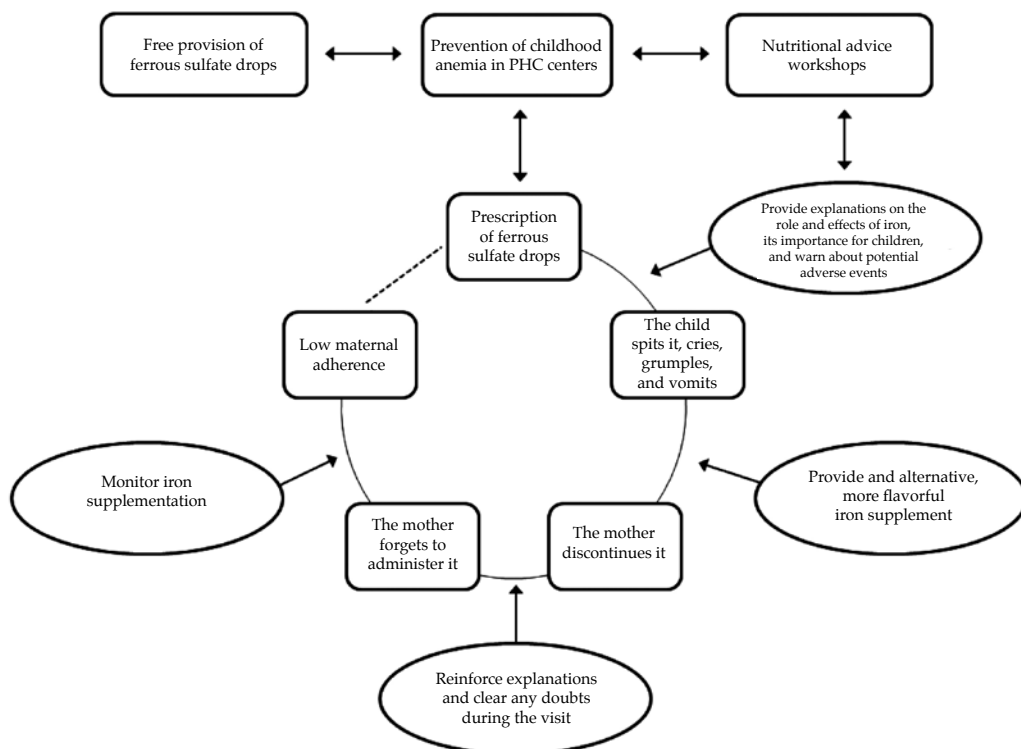
from the PHC perspective. In the absence of a hypothesis for this subject matter, it could be said that interviewed pediatricians share a common view of anemia and iron supplementation.

The predominant statement was that iron deficiency anemia is a relevant health problem. The findings of this study lead to believing that interviewed pediatricians are in line with national standards; however, diagnostic interventions have a lower hierarchy. Once such concept is conceptualized, clinical conduct translates into the prescription of iron supplementation. In addition to the conditions typically known as predisposing factors for anemia, other risk situations are observed, such as anemia during pregnancy and the family’s eating habits. In this circumstance, besides biological risk factors inherent to early childhood, anemia may be traversed by contextual factors. One of the best examples of the need for a more comprehensive approach is the lack of objection —especially in the case of no antenatal controls or inability to assess maternal nutritional status— to the protective role assigned to exclusive breastfeeding in anemia prevention.

In relation to the difficulties associated with iron administration, positions describing protection of the maternal role were observed. On the one side, low maternal adherence may be (largely) explained by the unpleasant taste of ferrous sulfate. On the other side, mothers are probably not duly or adequately informed on the importance of administering iron. In addition, it has been noted that the opportunities to discuss the consequences of iron deficiency on children’s growth, immune status, and nervous system development^{14,15} during the pediatric office visit are scarce. These findings are in line with the suggestions made by interviewees and for which there are two clear underlying intentions: to minimize iron rejection and to extend health prevention strategies. Thus, for example, we find the idea of taking advantage of other health care settings that, although outside the office, are considered favorable to address key aspects of iron deficiency anemia in the mother and child population. In this regard, workshops become activities coordinated by the health care team with an active participation of physicians.

This study has served to know primary health

FIGURE 2. Relationship flowchart of maternal adherence to ferrous sulfate supplementation and potentially useful local strategies to improve it at the primary health care level



Source: author (April 2016). PHC: primary health care.

care pediatricians' perspectives about childhood anemia. However, given the uniqueness of interviews, it is not possible to warrant access to a more generalized knowledge.

Some of the limitations of this study are that we did not interview family physicians working in pediatric care at participating centers and the lack of investigation of a key subject matter such as the diagnosis of infant anemia. It is also worth noting that it was not possible to make comparisons with other studies.

Although it is not possible to extrapolate the outcomes of qualitative studies to a specific population, the resulting evidence should be considered an advance in the investigation of barriers for the implementation of interventions in the local public health setting while waiting for future studies regarding new interpretations or hypotheses.

It would be interesting to know the opinions, motivations, circumstances, etc. of mothers and families attending primary care health centers.

CONCLUSIONS

Iron deficiency anemia occupies a prevalent place as a pediatric health problem in the primary health care setting. As described by pediatricians, among other potentially beneficial strategies for the local setting, it is worth mentioning workshops on anemia and access to more flavorful iron supplements.

Acknowledgments

We are grateful to the pediatricians from the city of Rosario who participated in this study. We would like to thank the National Ministry of Health, the Center for Perinatal Studies of Rosario (Centro Rosarino de Estudios Perinatales, CREP), and the Municipal Department of Primary Health Care of Rosario for their support to carry out this investigation. Also, we would like to thank Alicia Aronna, Master of Public Health and Statistics, for her comments regarding the manuscript, and the external reviewers who have anonymously contributed to improve the manuscript's quality. ■

REFERENCES

1. Benoist B, Mclean E, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia. World Health Organization; 2008. [Accessed on: May 31st, 2016]. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf.
2. World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. WHO/NHD/01.3. Geneva: WHO; 2001. [Accessed on: May 31st, 2016]. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66914>.
3. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). [Accessed on: May 31st, 2016]. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines_for_Iron_supplementation.pdf.
4. Lineamientos de prevención y tratamiento de la anemia en la población materno infantil. [Accessed on: May 31st, 2016]. Available at: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/seguropublico/files/2012/03/Lineamientos-anemia.pdf>.
5. Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, et al. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina: resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). *Arch Argent Pediatr*2009;107(5):397-404.
6. Christensen L, Sguassero Y, Cuesta CB. Anemia y adherencia a la suplementación oral con hierro en una muestra de niños usuarios de la red de salud pública de Rosario, Santa Fe. *Arch Argent Pediatr*2013;111(4):288-94.
7. Bernztein R. El hierro, la anemia, y el uso racional en el Programa REMEDIAR. Atención Primaria de la Salud. *Boletín PROAPS Remediar*2003;1(4):4-7.
8. Bernztein R, Drake I. Subprescripción de hierro y variabilidad en el primer nivel de atención público de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*2008;106(4):320-7.
9. Sanmartino G. Representaciones culturales acerca de la anemia y la suplementación con hierro. *Arch Argent Pediatr*2010;108(5):401-8.
10. Tarrés ML. Observar, escuchar y comprender sobre la tradición cualitativa en la investigación social. México: FLACSO/El Colegio de México, 2014.
11. Ulin PR, Robinson ET, Tolley EE. Investigación aplicada en salud pública. Métodos cualitativos. Publicación científica y técnica N.º 614. Washington: OPS; 2006. [Accessed on: May 31st, 2016]. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/166144/1/9275316147.pdf>.
12. Informe de resultados: Satisfacción profesional de Médicos Pediatras. Sociedad Argentina de Pediatría-UNICEF; 2011. [Accessed on: May 31st, 2016]. Available at: http://www.sap.org.ar/docs/Present_SAP_UNICEF.pdf.
13. Comité Nacional de Hematología. Anemia Ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*2009;107(4):353-61.
14. Olivares M, Walter T. Consecuencias de la deficiencia de hierro. *Rev Chil Nutr*2003;30(3):226-33.
15. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull* 2007;8(Suppl 4):S560-71.

ANNEX 1 Interview guide

1. We all say that childhood anemia, “particularly that associated with iron deficiency,” is a health problem in Argentina. I would like to know your personal opinion in this regard.

Complementary questions:

* I would like to know if you agree with the fact that childhood anemia is considered a health problem in Argentina.

* Please, could you tell me why you agree? If you think this is a problem, why do you think so? Please, could you tell why you disagree?

1.1 In your opinion, which children are at a greater risk of having anemia?

1.2 Based on your personal experience working at this primary health care center, (*approximately*) what percentage of children younger than 2 years have anemia?

.....

2. For example, which clinical situations (*clinical cases*) would lead you to prescribe iron supplementation to “prevent” anemia in a child?

2.1 Let us go over an example of prevention you mentioned in the previous question. So, what indications do you give to the mother of a child who has to take iron to “prevent anemia”?

Complementary question:

* What recommendation or explanation do you give to the mother of a child who has to take iron for prevention?

2.2 Now we have the case of a child diagnosed with iron deficiency anemia, what indications do you give to the mother who has to give iron (*or ferrous sulfate, if the physician has mentioned it*) as a treatment for her child?

Complementary questions:

* What indications do you give for the administration of iron supplementation to the mother of a child diagnosed with anemia?

* What recommendation or explanation do you give to the mother of a child who has to take iron because he/she has anemia?

2.3 Now, let us suppose you gave the indications to the mother of a child who has to take iron (*or ferrous sulfate, if the physician has mentioned it*) in a timely manner: how do you usually control the supplement’s effect on the child?

2.4 In relation to your answer, I would like to ask you: what kind of barriers/hurdles do you see in your office when trying to monitor children’s compliance with oral iron supplementation?

Complementary question:

* In relation to what you said, could you please give me an example?

.....

3. Now, I would like to share with you the outcomes of a local study¹ on anemia and maternal adherence to oral iron supplementation in their children conducted in health centers from Rosario between December 2011 and April 2012.

Data from a sample of approximately 320 mother-child dyads were analyzed; children were younger than 3.5 years and had a hemoglobin rapid test as part of data collection in the field (*in addition to other sociodemographic outcome measures, medical history, growth and development*). I will read the main findings of this study and then I will ask you to comment on them.

3.1 The first finding was: “The overall prevalence of anemia was 40%, and it increased up to 56% in the 6-23 month old group.” That is to say, 1 in 2 children in this age group had a hemoglobin level lower than expected based on the rapid test result. What do you think about this percentage of children with anemia?

3.2 Another finding was: “83 mothers (out of the 325 included in the study) administered iron to their children. In this sub-group of mothers, adherence to iron administration was higher among those whose children did not have anemia than those whose children had anemia.” This means that the fact that mothers adhered to iron supplementation recommendations is a protective factor against anemia in their children. What do you think about this finding?

Complementary question:

* Is this different than what you perceive / observe in your office?

3.3 The last finding was: “The most common causes for lack of adherence referred by mothers included gastrointestinal intolerance (38%) and forgetfulness (36%).” Do you have any other explanation for maternal lack of adherence?

Complementary question:

* That is to say, in your opinion, is there any other reason why mothers do not follow their pediatrician’s indications?

.....

4. Is it OK if we now move to the last question?

4.1 OK, based on what we have discussed here, in your opinion, what could the health care team working in this center do to encourage adherence among the mothers who have to administer iron to their children? Would you like to add anything?

Thank you for your time and for the information you are providing!

1. Christensen L, Sguassero Y, Cuesta CB. Anemia y adherencia a la suplementación oral con hierro en una muestra de niños usuarios de la red de salud pública de Rosario, Santa Fe. *Arch Argent Pediatr*2013;111(4):288-94.

ANNEX 2

Suggestions made by interviewed pediatricians to improve maternal adherence to iron supplementation in their children based on different settings.

Suggestions to improve maternal adherence to iron supplementation in their children

Primary health care system			Community
Pediatrics office	Health center	Public health care network	
<p>“...to me the other thing is... a high level of reciprocity with the mother is necessary, even if you do lots of things, if you don’t establish reference and trust with the mother, even if you put up signs and implement programs...”</p> <p>“...an office practice, where this is established as a priority, and a follow-up practice.”</p> <p>“Reinforce it during office visits, the importance of giving it, the importance it will have on their growth and development... trying to make sure the mother understands... that anything her child misses at this stage of development, he/she will not recover when he/she grows up.”</p> <p>“...at each visit, you have to insist on iron administration, that you cannot give it at 2 or 4 months and that’s it because it doesn’t work, you have to insist and insist, in each visit.”</p> <p>“...using medical records is critical... handwriting should be clear, and it should be documented that that child has to receive prophylaxis for anemia as of 3 months old...”</p> <p>“You have to get the father involved... If both agree it is much easier to maintain iron treatment because it is prolonged and they have to remember.”</p>	<p>“...it is necessary to strengthen the bond between the health center and the family so that they adhere to anything.”</p> <p>“I also believe you could reinforce this with the help of the nursing department, I don’t know, when they go there to get a vaccine at 4 months old, well, to reinforce it and know whether the mother is giving the iron or not.”</p> <p>“...work team, healthy eating, healthy lifestyle.”</p> <p>“...so, sometimes promotion and prevention activities lose the relevance and importance they should have in health care.”</p> <p>“...you order for a control lab test but in my practice, I see that many times they don’t do it or if they do, I never get to see the results... I mean, probably because this place is organized as a health center, you see lab results first and then add a note: OK, come and talk to the doctor.”</p> <p>“...discussions in the waiting room, when a lot of mothers are there.”</p> <p>“Yes, probably have briefings with the mothers of infants younger than 1 year or 2 years and explain...”</p> <p>“We have a mechanism for mothers and children younger than 3 years that works on Mondays and we could work on this issue with this population attending the center weekly.”</p>	<p>“In the public health field it is necessary to create awareness among pediatricians...”</p> <p>“...statistics and knowing data about our population.”</p> <p>“...probably a method that is not invasive... so that you don’t have to use needles in the children, it would be really good to improve detection.”</p> <p>“We should all agree when and how to give it, and all that stuff... and also organize it because you may say it and then have no written material to give to the mother and so that we don’t have to write down everything, the indications, I mean, how to improve absorption and all that...”</p> <p>“...signs, for example, about anemia or information for promotion...”</p> <p>“...a campaign at the public health level... greater dissemination of the actual importance of iron for everything, learning that it is vital for all organs.”</p> <p>“...having a campaign on anemia prevention.”</p>	<p>“We could go to the Local Communal Center, where young children go, and talk to their mothers about the importance of giving them iron on the day of the week that they all come together...”</p> <p>“...probably a campaign to work with the mass media to reach more people... reinforce the importance of eating, growing healthy...”</p> <p>“I think we should also focus on food, children’s diet, because it seems they have a poor diet since they are 6 months old, it has to do with culture, TV announcements, but I think that more and more children have a poor diet, worse than before.”</p> <p>“...organize walks, something to do with physical exercise and also bring back the idea of having a vegetable garden.”</p>

“Yes, I guess having workshops would help a lot to the relationship and general health problems because it brings the health care team and the community together, and it’s a more informal setting, outside the office and that alone is very helpful, besides mothers may exchange ideas about their habits and experiences so that they see they are not alone, that many of their peers are going through the same or something similar, that would be ideal, having workshops.”

“Workshops on healthy eating and where healthy eating means including iron as part of the diet, which foods are sources of iron, what it is good for...”

“Here we have a workshop for pregnant women, we could probably include a pediatrician who tells mothers during pregnancy already.”

“I also work on a workshop, I have a pediatrics workshop once a month where we work on... the problem has to do with teenage mothers... so we work hard on this, eating, iron intake, whether they are doing it, it’s a place outside this all.”

Evaluación del manejo del dolor de la patología facial y oral en un Servicio de Urgencias Pediátrico y tras el alta domiciliaria

Assessment of orofacial pain management in a pediatric emergency department and at home after discharge

Lic. Yurena Aguilar de la Red^a, Lic. Gema Manrique Martín^a,
Enf. Gloria Guerrero Márquez^a, Enf. Concepción González Herrero^a,
Dra. Paula Vázquez López^a y Dra. Concepción Míguez Navarro^a

RESUMEN

Introducción. El manejo inadecuado del dolor es frecuente en Urgencias. El objetivo fue analizar el manejo del dolor de niños con patología infecciosa o traumática del área facial/oral en Urgencias y evaluar el cumplimiento y satisfacción sobre la analgesia prescrita al momento del alta.

Población y métodos. Estudio transversal, observacional y analítico en niños que acudieron a Urgencias con patología infecciosa/traumática de la región facial/oral durante 2 meses. Se recogieron el manejo del dolor en Urgencias, la analgesia prescrita para el domicilio y, tras el contacto telefónico con los padres, el tratamiento realizado y su adecuación al dolor del niño.

Resultados. Fueron incluidos 252 pacientes (edad media de 4,5 años, desvío estándar 3,89). En 8,7%, figuraba la evaluación del dolor en triaje y, en 3,6%, en el informe médico. Se administró analgesia en Urgencias al 41,3%. Al momento del alta, en un 13,9%, no se prescribió analgesia; en 25,4%, se prescribió pautada y, en 60,3%, a demanda. Los pediatras usaron más analgesia pautada que los cirujanos (34,4% vs. 16,5%, $p < 0,01$).

En el domicilio, no administraron analgesia en el 39,3%; en un 36,1%, pautada y, en un 23%, a demanda. Existió escasa correlación entre la pauta al momento del alta y la administrada en el domicilio ($kappa: 0,178$). Se consideró la analgesia adecuada en el 84%, con más frecuencia en patología traumática que infecciosa (85,7% vs. 14,3%, $p < 0,01$).

Conclusiones. Se observó escasa evaluación y tratamiento del dolor en Urgencias. La prescripción más usada fue a demanda en vez de pautada, al contrario de lo recomendado en las guías. El control analgésico fue mejor en patología traumática que infecciosa.

Palabras clave: analgesia, urgencias, maxilofacial, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.28>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.28>

a. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Pediatría, Madrid, España.

Correspondencia:
Lic. Yurena Aguilar de la Red: yurenaaguilar@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-1-2017.
Aceptado: 2-8-2017

Cómo citar: Aguilar de la Red Y, Manrique Martín G, Guerrero Márquez G, et al. Evaluación del manejo del dolor de la patología facial y oral en un Servicio de Urgencias Pediátrico y tras el alta domiciliaria. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):28-34.

INTRODUCCIÓN

La *International Association for the Study of Pain (IASP)* define el dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o descrita en términos de tal lesión".¹

A pesar de que el dolor es un síntoma frecuente en los servicios de urgencias,² numerosos estudios han demostrado que su manejo es inadecuado.³ Existen múltiples causas: dificultad para su evaluación, miedo al uso de analgésicos potentes y uso de medicación a demanda en lugar de pautada. El uso de protocolos mejora los resultados sobre el manejo del dolor.^{4,5}

Los profesionales de la salud del Servicio de Urgencias deben reconocer y tratar el dolor con prontitud.⁶ Para ello, primero, se ha de identificar y evaluar su intensidad usando escalas según la edad y el estado cognitivo.⁷ Posteriormente, elegir el fármaco según el tipo e intensidad del dolor, efectos secundarios, patologías concomitantes y vía de administración. Deben prescribirse analgésicos eficaces, de forma pautada en lugar de "a demanda", durante las primeras 48-72 horas, prever la posibilidad de usar analgésicos de rescate⁸ o asociar otras estrategias, como la aplicación de calor o frío.⁹

El tratamiento del dolor debe integrarse en el cuidado del paciente, ya que afecta no solo a la satisfacción y el bienestar de este, sino también los resultados de la patología subyacente.⁷

La región orofacial presenta una extensa inervación nociceptiva cuya lesión ocasionará casi invariablemente dolor. No se han encontrado estudios sobre la evaluación y tratamiento del dolor en estas áreas en los servicios de urgencias pediátricos (SUP). Por este motivo, se diseñó un estudio cuyo objetivo primario fue describir el manejo del dolor de niños con patologías traumáticas o infecciosas orofaciales desde su llegada al SUP y su posterior manejo en el domicilio. El objetivo secundario fue evaluar la opinión de los padres sobre la eficacia analgésica del tratamiento prescrito.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Sujeto y lugar del estudio

El estudio fue realizado en el SUP del Hospital Universitario Gregorio Marañón, de tercer nivel, localizado en Madrid (España), que atiende, aproximadamente, 55 000 urgencias pediátricas anuales.

Se revisaron los registros de pacientes atendidos en Urgencias y se incluyeron aquellos niños, de hasta 16 años, que acudieron por patología traumática o infecciosa de la región orofacial de octubre a noviembre del año 2015. Se excluyeron aquellos cuyos padres/tutores negaron el consentimiento, los que fueron evaluados por alguno de los investigadores (el resto del equipo médico y enfermería desconocían la existencia del estudio) y aquellos en que la barrera idiomática imposibilitaba la entrevista.

Los pacientes fueron evaluados tanto por médicos como por cirujanos según los criterios de triaje de la Unidad.

Diseño

Se diseñó un estudio transversal, observacional y analítico con los sujetos y en el ámbito previamente descrito.

Protocolo del estudio

A través del registro de nuestro SUP, se identificaron los candidatos. A los 7-10 días de la visita, los médicos investigadores se contactaban telefónicamente con los padres/tutores, se informaba sobre el estudio y se pedía consentimiento informado verbal para participar. Se realizaron hasta 5 llamadas sin sobrepasar, en ningún caso, el período de 10 días desde la primera visita al SUP. En los que se dio el consentimiento, se completaba una encuesta breve, basada en un guion preestablecido, de, aproximadamente, 5 minutos de duración. En esta, se incluían datos objetivos de la pauta analgésica administrada y subjetivos sobre la respuesta al tratamiento y satisfacción con él (Tabla 1). Posteriormente y de manera retrospectiva, se recogían los datos del informe médico de la visita (Tabla 2).

Definiciones

Tipo de analgesia

- Pautada: aquella que se administraba en intervalos regulares de tiempo independientemente de la presencia de dolor.
- A demanda: administrada en función de la presencia de dolor.

Tipo de profesional y su área

- Pediatras: evaluaban, en nuestro estudio, las infecciones, traumatismos y heridas no susceptibles de reparación.

TABLA 1. Variables clínicas y entrevista a los padres

Variables clínicas (primarias)	Entrevista a los padres (variables secundarias)
<ul style="list-style-type: none"> • Edad media • Sexo • Diagnóstico: <ul style="list-style-type: none"> - Traumatismo oral - Traumatismo facial - Infección oral - Infección facial - Herida oral - Herida facial • Registro de evaluación del dolor en el informe de triaje y en el informe médico (sí/no) • Analgesia administrada en Urgencias • Analgesia prescrita para el domicilio (tipo/fármaco): <ul style="list-style-type: none"> - No analgesia/analgesia pautaada/a demanda/rescate - Fármaco administrado • Tratamiento adyuvante en el domicilio: <ul style="list-style-type: none"> - Sí/no - ¿Cuál? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Administró analgesia a su hijo en el domicilio? Sí/no. ¿Cómo se la ha administrado? Oral/tópica. ¿Cada cuántas horas se ha administrado? ¿Pautada o a demanda? 2. ¿Cómo considera la eficacia del tratamiento del dolor pautaado? Buena/regular/mala. 3. ¿Considera que la pauta de tratamiento para el dolor ha sido adecuada? Adecuada/regular/inadecuada. 4. ¿Ha disminuído la ingesta del niño? No/parcialmente/mucho. 5. ¿Ha tenido que reconsultar por dolor en algún centro sanitario? Sí/no. ¿Tipo? 6. ¿Cuál es su satisfacción con el tratamiento analgésico? Escala de 0-10 (0: nada satisfecho;10: completamente satisfecho).

- Especialista quirúrgico: cirujanos pediátricos y maxilofaciales que atendían heridas susceptibles de reparación en las regiones facial y oral, respectivamente.

Diagnósticos

Para facilitar la interpretación de los resultados, se englobaron en las siguientes categorías y se subdividieron, posteriormente, según su localización (región facial u oral).

- Herida: lesión con solución de continuidad.
- Traumatismo: lesión sin solución de continuidad.
- Infección: estomatitis aftosa, celulitis, flemones, etc.

Adecuación del tratamiento prescrito

Opinión de los padres sobre la adaptación del tratamiento prescrito al dolor de su hijo. Se definió de la siguiente manera:

- Adecuado: dolor bien controlado con el cumplimiento del tratamiento prescrito.
- Inadecuado: presentó dolor a pesar del buen cumplimiento.
- Regular: situación intermedia entre las previas.

Grado de satisfacción:

Conformidad con la analgesia prescrita en una escala de 0-10; correspondió el 0 a nada satisfechos y el 10, a muy satisfechos.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica Local, cumplió las normas de la declaración de Helsinki y se respetaron los principios de buena práctica clínica. Fue clasificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios como "estudio posautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP)". Se obtuvo el consentimiento informado verbal de todos los padres/tutores de los niños incluidos.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron con medias y desviación estándar, y las cualitativas, como frecuencias y porcentajes. Se utilizó el test de chi cuadrado o U de Mann-Whitney para la comparación de variables categóricas o cuantitativas, respectivamente, y el coeficiente de correlación kappa para el estudio de concordancia entre variables categóricas. Para el análisis, se utilizó el programa SPSS (versión 20.0.1) y se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Selección y características de los pacientes

Durante los 2 meses del estudio, fueron atendidos en el SUP 10 171 niños, de los cuales 302 (2,97%) presentaban patología infecciosa o traumática del área orofacial. Se incluyeron 252 pacientes (Figura 1). Las características de los pacientes se exponen en la Tabla 2.

Resultados

La evaluación del dolor constaba de 29 pacientes (11,5%). En 22 ocasiones, figuraba en el triaje (8,7%) y, en 9, en el informe médico (3,6%) (7 traumatismos/heridas y 2 infecciones). En dos pacientes, se reflejaba la evaluación del dolor en el triaje y por el médico, y en uno (0,4%), el uso de una escala validada.

Se administró analgesia en el SUP en 104 pacientes (41,3%): en 93 (89,4%), tópica o local y, en 11 (10,6%), analgesia sistémica por vía oral (paracetamol: 36,3%; ibuprofeno: 36,3%; metamizol: 27,4%).

Al momento del alta, se prescribió analgesia en 217 pacientes (86,1%), mientras que, en el domicilio, se administró a 153 (60,7%). El tipo de pauta se expone en la Figura 2. Se observó una

TABLA 2. Características de la muestra, n= 252

	Total	Región facial	Cavidad oral	Significación (p)
Edad media en años (DE)	4,5 (3,9)	4,64 (3,9)	4,43 (3,89)	0,49
Sexo (% de varones)	57,9	61,7	49,4	0,06
Médico que evalúa				
Pediatra	49,6% (125)	37,7% (66)	76,6% (59)	<0,01
Cirujano	50,4% (127)	62,3% (109)	23,4% (18)	
Diagnóstico al momento del alta				
Herida	44,8% (113)	55,4% (97)	20,8% (16)	
Traumatismo	34,9% (88)	38,9% (68)	26% (20)	<0,01
Infección	20,3% (51)	5,7% (10)	53,2% (41)	

DE: desvío estándar.

pobre concordancia entre la analgesia prescrita al momento del alta y la realizada en el domicilio (kappa: 0,178).

Los pediatras prescribieron analgesia al momento del alta en un 80,8% de los casos (101 de los 125 atendidos) y los cirujanos, en un 91,3% (116 de los 127 pacientes), aunque los primeros

la prescribieron más de forma pautada que los segundos (43: 34,4% y 21: 16,5%, respectivamente, $p < 0,01$).

El fármaco más frecuentemente pautado fue el ibuprofeno, en 195 casos (90,3%), seguido del paracetamol en 18 (8,3%). Se pautó anestésico tópico bucal en el 12,3% (31 pacientes) y crioterapia

FIGURA 1. Diagrama de flujo

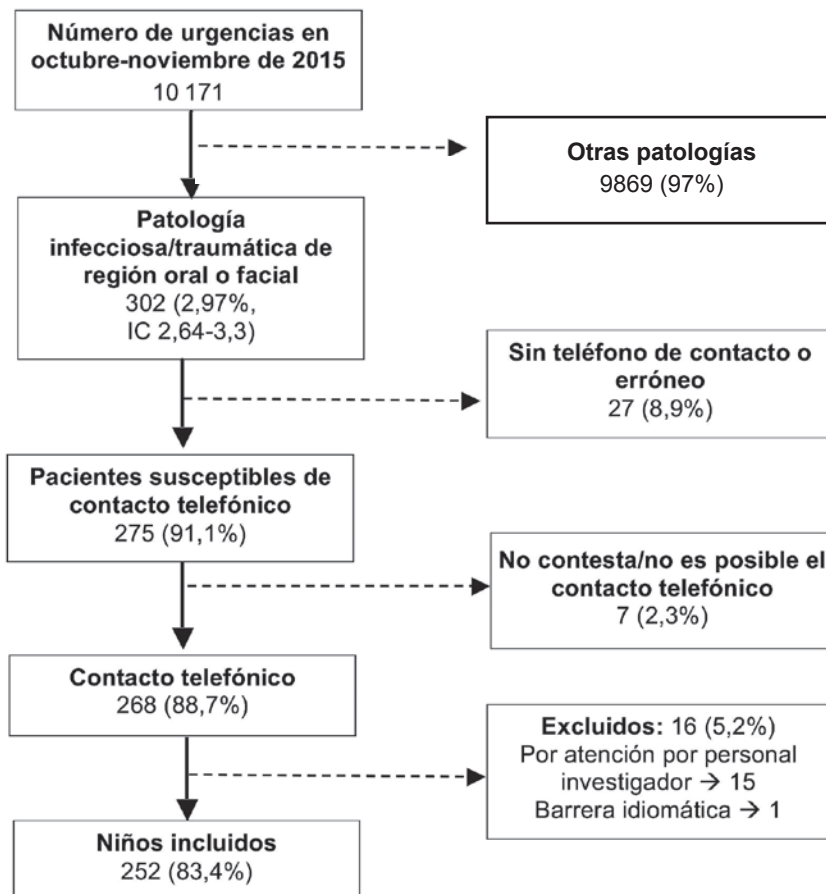
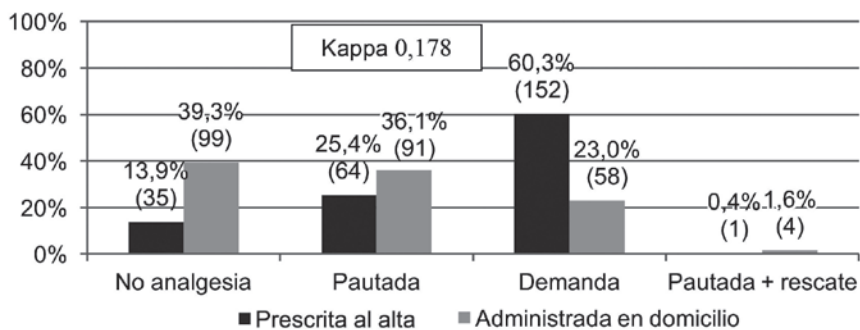


FIGURA 2. Tipo de analgesia prescrita al momento del alta y administrada en el domicilio. N= 252



Test estadístico de coeficiente kappa.

en el 19,1% (48). En el domicilio, se administró como coadyuvante crioterapia en 54 pacientes (22%) y analgésico tópico en 37 (22%).

Los padres refirieron subjetivamente disminución de la ingesta (expresada como disminución parcial o importante) en 44 pacientes (17,4%), de los cuales 39 (88,6%) tenían patología oral y 5, facial (11,4%), $p < 0,001$. Requirieron volver a consultar por dolor 11 pacientes (4,4%). La proporción de reconsulta fue mayor en niños con disminución de la ingesta (18,2%), respecto a los que la tenían preservada (1,4%) ($p < 0,01$; OR= 15,19; IC 95%: 3,85-54,96). Analizando las reconsultas en función de la localización de la lesión, no se encontraron diferencias ($p = 0,349$). Para evitar la posible interferencia de la localización sobre la ingesta, se realizó un modelo de regresión manteniendo niveles de significación similares ($p < 0,01$ para la ingesta y $p = 0,366$ para la localización).

Los padres consideraron adecuada la analgesia prescrita al grado del dolor del niño en 212 (84,1%), regular en 37 (14,7%) e inadecuada en 3 (1,2%). Se consideró más frecuentemente adecuada en pacientes con traumatismos y heridas que en los que acudían por patología infecciosa (Figura 3). Además, en el primer caso, se pauta analgesia al momento del alta con más frecuencia que en el segundo (91,7% vs. 74,2%). El grado de satisfacción con la analgesia prescrita fue de 9,17 ($\pm 1,2$), de 9,24 ($\pm 1,12$) en los traumatismos y heridas, y de 8,86 ($\pm 1,46$) en la patología infecciosa, $p = 0,41$.

DISCUSIÓN

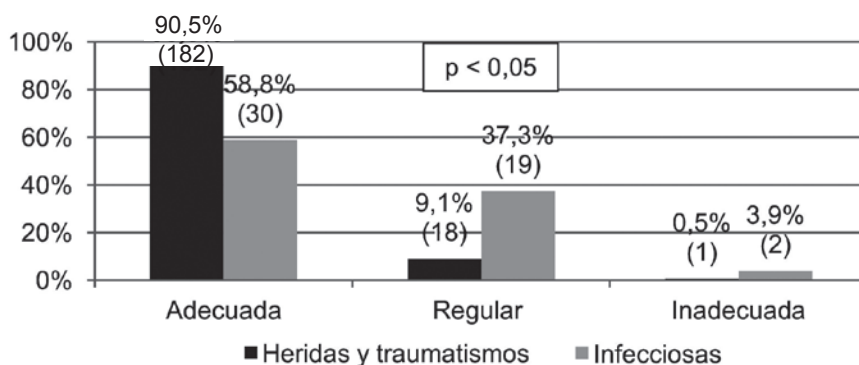
El dolor es un síntoma con elevada prevalencia en los SUP.² A pesar de esto, la oligoanalgesia

y el inadecuado tratamiento del dolor es un fenómeno que continúa constituyendo un problema importante en la práctica clínica,^{5,10,11} como se ha visto previamente y se ha demostrado en nuestro medio. Los principales problemas detectados han sido escasa evaluación del dolor, uso de tratamientos a demanda en lugar de pautado y administración de analgésicos en el SUP en menos de la mitad de los pacientes. No se ha encontrado ningún otro artículo que compare el tratamiento al momento del alta en el SUP con el realizado por los padres en el domicilio. A pesar de prescripciones al momento del alta poco adecuadas, se destaca que los padres administraban analgesia pautada más frecuentemente de lo prescrito. Los padres evaluaron más frecuentemente como adecuada la analgesia prescrita en patología traumática que en infecciosa.

La evaluación del dolor es el paso previo a su tratamiento. A pesar de esto, en nuestro estudio, fue escasamente registrada en el triaje y en el informe médico. Se evidencia una gran disparidad en la revisión de la literatura. En el estudio de Kircher et al., se encuentran resultados similares al nuestro en pacientes con dolor musculoesquelético (6%),¹² lo que contrasta con los estudios de Benini et al.,¹³ en cefaleas y de C. Johnston et al.¹⁴ en múltiples patologías, en los que se evalúa en más de la mitad de los pacientes (57% y 71%, respectivamente). En nuestro estudio, la evaluación del dolor se realizó, a diferencia de lo recomendado en la literatura, sin escalas validadas.^{7,15}

En cuanto al tratamiento del dolor en el SUP, se observaron resultados algo superiores a los de otros estudios^{12,13,16} y similares a los

FIGURA 3. Adecuación de la analgesia al grado de dolor del niño según los padres y en función de la patología. N= 252



de C. Johnston¹⁴ y de O'Donnell,¹⁷ en el que se incluían traumatismos en extremidades y en los que solo el 39% y el 49% de los pacientes recibió analgesia durante su estancia en Urgencias. En nuestro trabajo, al igual que en el de Rogovik¹⁶ y el de Benini et al.,¹³ se prescribió analgesia al momento del alta en la mayoría de los pacientes; mientras que, en el de C. Johnston et al.,¹⁴ y en el de Kircher et al.,¹² solo fue prescrita en el 9% y el 24% de los casos.

Se observó que los pediatras prescribieron analgesia en menos ocasiones que los cirujanos. Aunque no se han hallado estudios que lo comparen en la literatura, en un estudio multicéntrico en Estados Unidos¹⁸ de pacientes con fracturas, al momento del alta, se prescribió más analgesia por los médicos generales que por los pediatras. Aunque podría estar en relación con el tipo de patología que atiende cada especialista, en cualquier caso, refleja la necesidad de mejorar la prescripción analgésica por los pediatras. Según los padres, el control analgésico parece más adecuado en patología traumática que infecciosa.

En este trabajo, al contrario de lo recomendado en las guías, se prescribió más analgesia a demanda que pautada. Sin embargo, los padres administraron con más frecuencia analgesia de forma pautada que la prescrita, lo que podría deberse a que la prescripción al momento del alta no fue adecuada. Excluyendo el dolor posoperatorio, existe escasa literatura sobre el manejo de los padres en el domicilio del dolor de sus hijos y ninguno encontrado que compare el tratamiento prescrito al momento del alta del SUP con el realizado en el domicilio. En un trabajo de Zisk et al., en el que se incluía a pacientes con fracturas a los que se les prescribía analgesia pautada al momento del alta y se instruía a los padres a evaluar el dolor de sus hijos,¹⁹ más de la mitad no recibió analgesia o únicamente una dosis, lo que difiere de los resultados de nuestro estudio. Además, en el estudio de C. Johnston,¹⁴ aunque no comparan la analgesia prescrita y la realizada por los padres, se observa que, una semana más tarde, persiste el dolor hasta en el 5% de los casos (se debe recordar que solo en el 9% prescribieron analgesia). Todos estos datos reflejan la importancia de realizar un buen control del dolor, ofreciendo pautas adecuadas y concisas a los padres.

Aunque la proporción de reconsultas por dolor fue baja, aumentaba en niños con disminución de la ingesta. Estos datos hacen pensar que la disminución de la ingesta genera preocupación a

los padres, ya sea por el dolor o la hiporexia que ocasiona, y que se debe tener especial precaución en la pauta analgésica de aquellos niños en los que pueda verse comprometida la alimentación.

La satisfacción en cuanto a la analgesia prescrita en Urgencias fue elevada en nuestro estudio; sin embargo, se resaltan las diferencias encontradas en la adecuación de la analgesia en los pacientes con heridas y traumatismos frente a los de patología infecciosa (90,5% vs. 58,8%). Esta diferencia en la evaluación subjetiva realizada por los padres puede tener múltiples causas, como que sea más frecuente que no se pauten ningún tipo de analgesia en la patología infecciosa que en el resto de las patologías (25,8% vs. 8,3%) o el mayor grado de resolución de la entidad que lo origina (resolución rápida en traumatismos y heridas, especialmente, las suturables). Además, el dolor que esperan los padres en patología traumática y heridas podría ser más próximo a la realidad que en infecciones. Las motivaciones que hacen evaluar como inadecuada la analgesia son, en consecuencia, multifactoriales, como sugieren estudios como el de M. Gill,²⁰ en el que el 32% de los padres de niños con fractura de miembros no estuvieron satisfechos con el control del dolor tras el alta del SUP. M. Gill lo relacionaba con la administración de pocas dosis de analgesia, efectos adversos de la medicación y otros factores inherentes a la patología, como la disminución de la actividad, entre otros.

La mayoría de los trabajos publicados en la literatura hacen referencia al dolor traumatológico y posquirúrgico, pero no se han encontrado estudios que evalúen la analgesia en Urgencias de patologías del área orofacial. Según los resultados obtenidos en nuestro medio, serían necesarias medidas de mejora tanto en la evaluación como en el tratamiento del dolor en el SUP y al momento del alta. Posibles actuaciones para llevar a cabo podrían ser la obligatoriedad de rellenar un campo de evaluación del dolor en el triaje y en el informe médico, y la administración de analgésicos lo más precoz posible, incluso en el triaje. Esto último condicionaría^{21,22} el mejor control del dolor debido al tratamiento precoz de este.

Se pueden considerar como limitaciones de este estudio las siguientes: en primer lugar, que parte de los datos fueron recogidos a través de informes médicos e historias clínicas, por lo que ciertos aspectos podrían no haber sido reflejados adecuadamente. Sin embargo, que la recogida de datos haya sido llevada a cabo así ha sido

necesario para que el personal que atendía a los pacientes desconociera la existencia del estudio y evitar, con ello, influir en la actitud terapéutica habitual. La adecuación y satisfacción del paciente con la analgesia prescrita era extrapolada con la encuesta realizada a los padres, por lo que podía estar afectado si estos no evaluaban adecuadamente el dolor del niño. Los resultados únicamente son aplicables a nuestro centro y podrían ser diferentes a la forma de actuar en otros lugares.

CONCLUSIONES

En nuestro centro, se observó un manejo subóptimo del dolor por traumatismos y heridas faciales y orales, con escaso registro de la evaluación y del tratamiento de este en el SUP. La prescripción más usada fue a demanda, a diferencia de lo recomendado en las guías. Sin embargo, en el domicilio, se administró analgesia pautaada más frecuentemente de lo que se había prescrito. Según los padres, el control analgésico pareció más adecuado en patología traumática que infecciosa. ■

REFERENCIAS

1. International Association for Study of Pain. IASP Pain Terminology. Seattle, USA. [Acceso: 29 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Pain>.
2. Ali S, Chambers A, Johnson DW, et al. Reported practice variation in pediatric pain management: a survey of Canadian pediatric emergency physicians. *CJEM* 2014;16(5):352-60.
3. Zempsky WT, Cravero JP, American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine and Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Relief of pain and anxiety in pediatric patients in emergency medical systems. *Pediatrics* 2004;114(5):1348-56.
4. Decosterd I, Hugli O, Tamchès E, et al. Oligoanalgesia in the emergency department: short-term beneficial effects of an education program on acute pain. *Ann Emerg Med* 2007;50(7):462-71.
5. Chang AK, Bijur PE, Holden L, et al. Efficacy of an acute pain titration protocol driven by patient response to a simple query: Do you want more pain medication? *Ann Emerg Med* 2016;67(5):565-72.
6. Bailey B, Trottier ED. Managing Pediatric Pain in the Emergency Department. *Pediatr Drugs* 2016;18(4):287-301.
7. Chiaretti A, Pierri F, Valentini P, et al. Current practice and recent advances in pediatric pain management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(Suppl 1):S112-26.
8. World Health Organization. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. 2012. [Acceso: 29 de mayo de 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44540/1/9789241548120_Guidelines.pdf.
9. Krauss BS, Calligaris L, Green SM, et al. Current concepts in management of pain in children in the emergency department. *Lancet* 2016;387(10013):83-92.
10. Stang AS, Hartling L, Fera C, Johnson D, et al. Quality indicators for the assessment and management of pain in the emergency department: A systematic review. *Pain Res Manag* 2014;19(6):e179-90.
11. Green SM. There is oligo-evidence for oligoanalgesia. *Ann Emerg Med* 2012;60(2):212-4.
12. Kircher J, Drendel AL, Newton AS, et al. Pediatric musculoskeletal pain in the emergency department: a medical record review of practice variation. *CJEM* 2014;16(6):449-57.
13. Benini F, Piga S, Zangardi T et al. Nationwide study of headache pain in Italy shows that pain assessment is still inadequate in paediatric emergency care. *Acta Paediatr* 2016;105(5):e200-8.
14. Johnston CC, Bournaki M-C, Gagnon AJ, et al. Self-reported pain intensity and associated distress in children aged 4-18 years on admission, discharge, and one-week follow up to emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2005;21(5):342-6.
15. Drendel AL, Brousseau DC, Gorelick MH. Pain assessment for pediatric patients in the emergency department. *Pediatrics* 2006;117(5):1511-8.
16. Rogovik AL, Rostami M, Hussain S, et al. Physician pain reminder as an intervention to enhance analgesia for extremity and clavicle injuries in pediatric emergency. *J Pain* 2007;8(1):26-32.
17. O'Donnell J, Ferguson L, Beattie T. Use of analgesia in a paediatric accident and emergency department following limb trauma. *Eur J Emerg Med* 2002;9(1):5-8.
18. Cimpello LB, Khine H, Avner JR. Practice Patterns of Pediatric Versus General Emergency Physicians for Pain Management of Fractures in Pediatric Patients. *Pediatr Emerg Care* 2004;20(4):228-32.
19. Zisk RY, Grey M, Medoff-Cooper B, et al. The squeaky wheel gets the grease: parental pain management of children treated for bone fractures. *Pediatr Emerg Care* 2008;24(2):89-96.
20. Gill M, Drendel AL, Weisman SJ. Parent Satisfaction with Acute Pediatric Pain Treatment at Home. *Clin J Pain* 2013;29(1):64-9.
21. Taylor SE, Taylor DM, Jao K, et al. Nurse-initiated analgesia pathway for paediatric patients in the emergency department: A clinical intervention trial. *Emerg Med Australas* 2013;25(4):316-23.
22. Thomas D, Kircher J, Plint AC, et al. Pediatric pain management in the emergency department: the triage nurses' perspective. *J Emerg Nurs* 2015;41(5):407-13.

Assessment of orofacial pain management in a pediatric emergency department and at home after discharge

Yurena Aguilar de la Red, B.S.^a, Gema Manrique Martín, B.S.^a,
Gloria Guerrero Márquez, Nurse^a, Concepción González Herrero, Nurse^a,
Paula Vázquez López, M.D.^a and Concepción Míguez Navarro, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. An inadequate pain management is common in the emergency department. Our objective was to analyze pain management among children with an orofacial infection or trauma in the emergency department and to assess compliance and satisfaction with analgesia prescribed at discharge.

Population and methods. Cross-sectional, observational and analytical study in children attending the emergency department for an orofacial infection or trauma over 2 months. Pain management in the emergency department, analgesia prescribed at home and, following a call to parents, treatment provided and its adequacy to control pain were registered.

Results. In total, 252 patients (mean age: 4.5 years, SD: 3.89) were included. Pain assessment was recorded at the triage for 8.7%, and in the medical report, for 3.6%. Analgesia was administered to 41.3% in the emergency room. At discharge, no analgesia was prescribed to 13.9%; scheduled analgesia, to 25.4%; and as needed, to 60.3%. Pediatricians prescribed scheduled analgesia more frequently than surgeons (34.4% versus 16.5%, $p < 0.01$).

At home, no analgesia was administered to 39.3%; scheduled analgesia, to 36.1%; and as needed, to 23%. There is little correlation between prescription at discharge and at home (Kappa: 0.178). Analgesia was considered adequate in 84% of cases, and was more frequent in trauma injuries than in infections (85.7% versus 14.3%, $p < 0.01$).

Conclusions. Pain assessment and management was scarce in the emergency department. The most common prescription was as needed, contrary to what is recommended in the guidelines. Analgesic control worked better for trauma injuries than for infections.

Key words: analgesia, emergency department, orofacial, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.28>

To cite: Aguilar de la Red Y, Manrique Martín G, Guerrero Márquez G, et al. Assessment of orofacial pain management in a pediatric emergency department and at home after discharge. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):28-34.

INTRODUCTION

The International Association for the Study of Pain (IASP) defines pain as “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage”.¹

Although pain is a common symptom seen at the emergency department,² several studies have demonstrated that pain management is inadequate.³ There are multiple causes for this: difficulty to assess pain, fear to use strong analgesics, and use of medications on an as needed basis instead of at scheduled intervals. The implementation of protocols improves the outcomes of pain management.^{4,5}

Health care providers from the emergency department should recognize and treat pain promptly.⁶ To this end, first it is necessary to identify and assess pain intensity using scales based on age and cognitive level.⁷ Then, a drug should be selected according to the type of pain and its intensity, side effects, concomitant conditions, and administration route. Effective analgesics should be prescribed on a scheduled basis instead of as needed, during the first 48-72 hours, and the possibility of using rescue analgesics⁸ or other associated strategies, such as applying cold or heat,⁹ should be taken into consideration.

Pain management should be included as part of patient care because it affects not only patient satisfaction and well-being but also the outcomes of the underlying condition.⁷ The orofacial region has an extensive nociceptive innervation, and any injury will invariably cause

a. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Department of Pediatrics, Madrid, Spain.

E-mail address:
Yurena Aguilar de la Red, B.S.:
yurenaaguilar@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 1-17-2017
Accepted: 8-2-2017

pain. No studies have been found regarding the assessment and management of pain in the oral and facial regions in the pediatric emergency department (PED). For this reason, a study was designed with the primary objective of describing pain management in children with infectious or traumatic orofacial pathologies since the moment they arrive at the PED and the subsequent management at home. The secondary objective was to assess parental opinions regarding the effectiveness of prescribed analgesia.

POPULATION AND METHODS

Subjects and study location

The study was conducted at the Pediatric Emergency Department (PED) of Hospital Universitario Gregorio Marañón, a tertiary care facility located in Madrid (Spain), where approximately 55 000 pediatric emergencies are seen annually.

The medical records of patients seen in the emergency department were reviewed, and children younger than 16 years who attended the PED for an infectious or traumatic orofacial pathology between October and November 2015 were included. Parents/tutors who refused their consent, those assessed by any of the investigators (the rest of the health care team and nurse staff were blinded to the study), and those whose language was a barrier for the interview were excluded.

Patients were assessed by physicians and surgeons based on the PED's triage criteria.

Design

A cross-sectional, observational, and analytical study was designed with the subjects and in the setting described above.

Study protocol

Candidates were identified based on the medical records of our PED. Between 7 and 10 days after the visit to the PED, investigator physicians contacted parents/tutors on the phone, described the study, and asked for their verbal informed consent to participate. A maximum of 5 calls were made, in no case exceeding the 10-day period since the first visit to the PED. For patients whose parents/tutors had given the consent, a brief survey was completed based on a pre-established script that lasted approximately 5 minutes. The survey included objective data on the administered analgesia and subjective data on treatment response and satisfaction (*Table 1*). Then data were collected retrospectively from the medical record written during the visit (*Table 2*).

Definitions

Type of analgesia

- Scheduled: administered at regular intervals, regardless of the presence of pain.
- As needed: administered based on the presence of pain.

Type of health care provider and his/her area

- Pediatrician: in our study, a pediatrician assessed infections, trauma injuries, and wounds that could not be repaired.

TABLE 1. Clinical outcome measures and interview with parents

Clinical (primary) outcome measures	Interview with parents (secondary outcome measures)
<ul style="list-style-type: none"> • Mean age • Sex • Diagnosis: <ul style="list-style-type: none"> - Oral trauma - Facial trauma - Oral infection - Facial infection - Oral wound - Facial wound • Pain assessment recorded in the triage report and the medical record (yes/no) • Analgesia administered in the emergency room • Analgesia prescribed to be taken at home (type/drug): <ul style="list-style-type: none"> - No analgesia/scheduled analgesia/on an as-needed basis/rescue - Administered drug • Adjunct therapy at home: <ul style="list-style-type: none"> - Yes/no - Which one? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Did you administer analgesia to your child at home? Yes/no. What was the route of administration? Oral/topical. How often did you administer it? Was it at scheduled intervals or as needed? 2. What do you think of the effectiveness of the scheduled pain treatment? Good/regular/poor. 3. Do you think the pain treatment regimen was adequate? Adequate /regular/inadequate. 4. Has your child's intake reduced? No/partially/a lot. 5. Did you have to seek care in other center due to pain? Yes/no. What type of center? 6. What is your level of satisfaction with analgesia? 0-10 scale (0: not at all satisfied; 10: completely satisfied).

- Surgical specialist: pediatric and maxillofacial surgeons repairing wounds in the oral and facial regions, respectively.

Diagnoses

To facilitate result interpretation, the following categories were encompassed and subsequently subdivided based on location (facial or oral region).

- Wound: an injury with loss of continuity.
- Trauma: an injury with no loss of continuity.
- Infection: aphthous stomatitis, cellulitis, parulides, etc.

Adequacy of prescribed treatment

Parental opinion regarding the adequacy of the treatment prescribed for their children's pain. It was defined as follows:

- Adequate: pain is appropriately controlled with compliance of the prescribed treatment.
- Inadequate: the child had pain in spite of compliance.
- Regular: an intermediate situation between an adequate and an inadequate treatment.

Level of satisfaction:

Feeling satisfied with prescribed analgesia in a 0-10 scale, where 0 meant not at all satisfied and 10, very satisfied.

Ethical considerations

The study was approved by the local ethics and clinical research committee, was in accordance with the Declaration of Helsinki standards and with full respect for the good clinical practice principles. It was classified by the Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) as a "prospective follow-up post-authorization study (EPA-SP)." The verbal informed consent was obtained from all parents/tutors of included children.

Statistical analysis

Quantitative outcome measures were reported as mean and standard deviation, while qualitative outcome measures were described as frequency and percentage. The χ^2 test or a the Mann-Whitney U test were used to compare qualitative or quantitative outcome measures, respectively, and the Kappa's correlation coefficient was used to study agreement among categorical outcome measures. The SPSS software (version 20.0.1) was used for analysis, and a p value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Patient selection and characteristics

Over the 2-month study period, 10 171 children were seen at the PED; of them, 302 (2.97%) had an infectious or traumatic orofacial pathology. A total of 252 patients were included (Figure 1). The characteristics of patients are described in Table 2.

Results

The pain assessment was recorded for 29 patients (11.5%). In 22 cases, the pain assessment was included in the triage report (8.7%) and in 9 cases, in the medical report (3.6%) (7 trauma injuries/wounds and 2 infections). Two patients had a pain assessment included in the triage and medical reports, and a validated scale was used to 1 (0.4%).

Analgesia was given in the emergency room to 104 patients (41.3%): topical or local analgesia was administered to 93 (89.4%) and oral systemic analgesia, to 11 (10.6%) (acetaminophen: 36.3%; ibuprofen: 36.3%; dipyrone: 27.4%).

At the time of discharge, analgesia was prescribed to 217 patients (86.1%), whereas 153 patients received analgesia at home (60.7%). The

TABLE 2. Sample characteristics, N= 252

	Total	Facial region	Oral cavity	Significance (p)
Mean age in years (SD)	4.5 (3.9)	4.64 (3.9)	4.43 (3.89)	0.49
Sex (% of boys)	57.9	61.7	49.4	0.06
Observer physician				
Pediatrician	49.6% (125)	37.7% (66)	76.6% (59)	<0.01
Surgeon	50.4% (127)	62.3% (109)	23.4% (18)	
Diagnosis at the time of discharge				
Wound	44.8% (113)	55.4% (97)	20.8% (16)	
Trauma	34.9% (88)	38.9% (68)	26% (20)	<0.01
Infection	20.3% (51)	5.7% (10)	53.2% (41)	

SD: standard deviation.

type of regimen is described in Figure 2. Poor agreement was observed between analgesia prescribed at the time of discharge and that administered at home (Kappa: 0.178).

Pediatricians prescribed analgesia at the time of discharge to 80.8% of patients (101 out of 125 patients seen) whereas surgeons, to

91.3% (116 out of 127 patients), although the former prescribed scheduled analgesia more frequently than the latter (43: 34.4% and 21: 16.5%, respectively, $p < 0.01$).

The most common drug prescribed in a scheduled manner was ibuprofen, to 195 patients (90.3%), followed by acetaminophen, prescribed

FIGURE 1. Flow chart

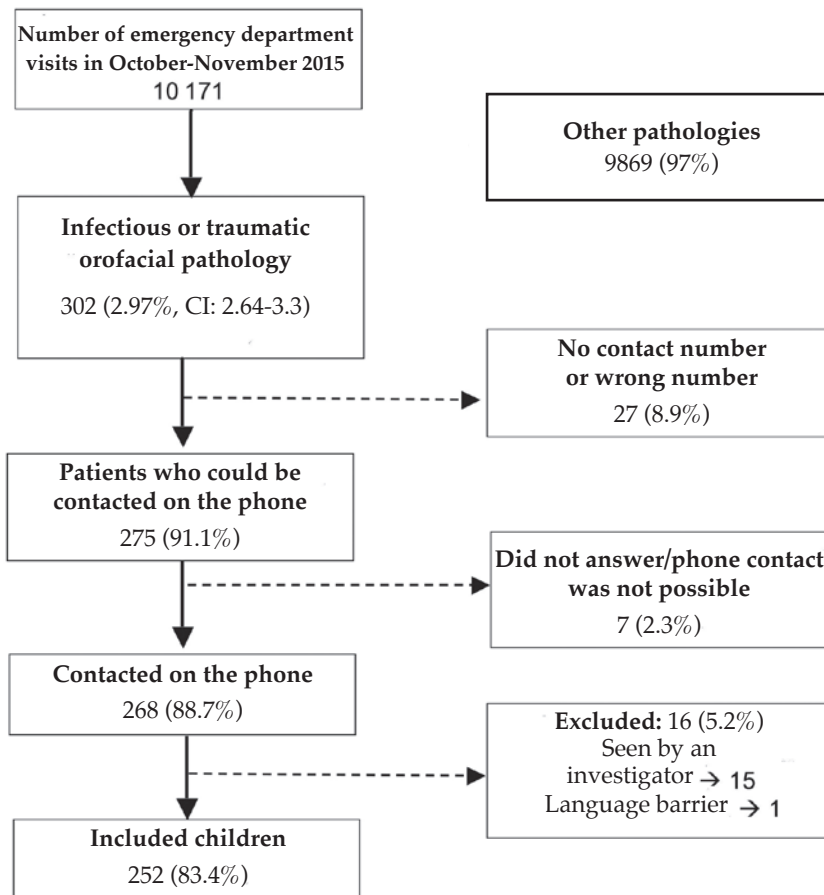
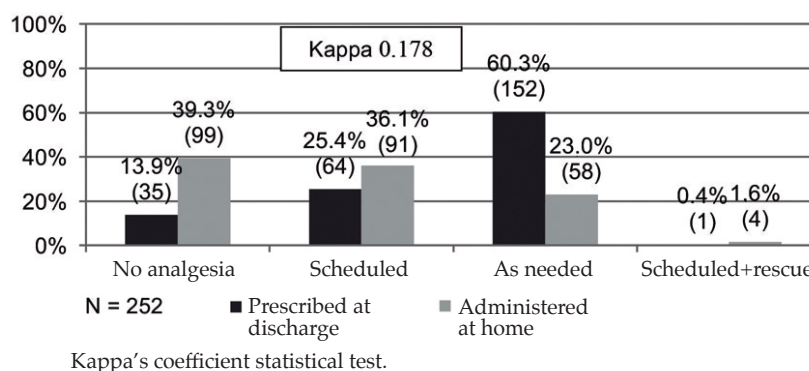


FIGURE 2. Type of analgesia prescribed at the time of discharge and administered at home. N= 252



to 18 (8.3%). Topical oral anesthesia was indicated to 31 patients (12.3%) and cryotherapy, to 48 (19.1%). At home, cryotherapy was administered as adjunct therapy to 54 patients (22%) and topical analgesia, to 37 (22%).

Parents subjectively referred a reduction in their children's intake (expressed as a partial or major reduction) in 44 cases (17.4%); of these, 39 (88.6%) had an oral pathology and 5, a facial one (11.4%), $p < 0.001$. Eleven patients (4.4%) had to return for a reconsultation. The proportion of reconsultations was higher among children with a reduced intake (18.2%) than among those who had maintained their normal intake (1.4%) ($p < 0.01$, OR = 15.19, 95% confidence interval [CI]: 3.85-54.96). No differences were observed once reconsultations were analyzed based on injury location ($p = 0.349$). To avoid any potential interference of location on intake, a regression model was done maintaining similar significance levels ($p < 0.01$ for intake and $p = 0.366$ for location).

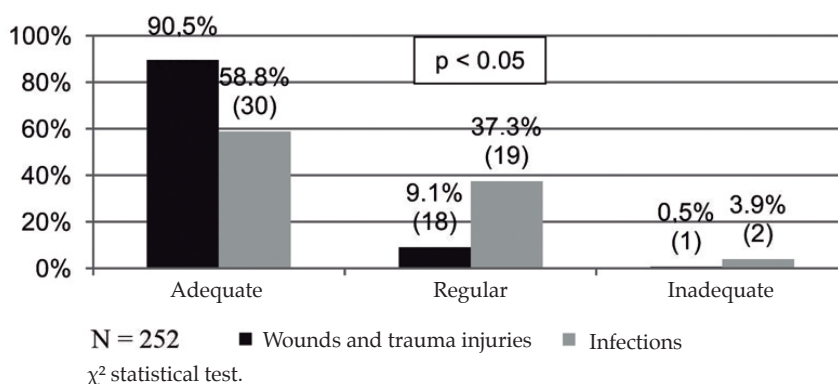
Parents considered that prescribed analgesia was adequate for their children's level of pain in 212 cases (84.1%), regular in 37 (14.7%), and inadequate in 3 (1.2%). It was more commonly considered adequate among patients with trauma injuries and wounds than among those with an infectious pathology (Figure 3). In addition, in the first case, analgesia was prescribed at the time of discharge more frequently than in the second case (91.7% versus 74.2%). The level of satisfaction with prescribed analgesia was 9.17 (± 1.2) among patients with trauma injuries, 9.24 (± 1.12) among those with wounds, and 8.86 (± 1.46) among those with an infectious pathology, $p = 0.41$.

DISCUSSION

Pain is a highly prevalent symptom seen in PEDs.² In spite of this, oligoanalgesia and inadequate pain management constitute a phenomenon that is still a major problem in clinical practice,^{5,10,11} as previously seen and demonstrated in our setting. The main problems that have been detected are the scarce assessment of pain, the use of treatments as needed instead of at scheduled intervals, and the administration of analgesics in the emergency room to less than a half of patients. No other article has been found that compared treatment at the time of discharge from the PED and that administered by parents at home. In spite of poorly adequate prescriptions at the time of discharge, it is worth noting that parents administered scheduled analgesia more frequently than as prescribed. Parents more commonly considered that prescribed analgesia was adequate in the case of traumatic pathologies than in that of infectious diseases.

Pain assessment is the previous step to pain management. In spite of this, in our study, there was practically no record of pain assessment carried out in the triage room or included in the medical report. A great disparity was observed in the literature review. The study by Kircher et al. found similar results to those of our study and was conducted in patients with musculoskeletal pain (6%),¹² in contrast to the studies by Benini et al.,¹³ done in headache patients, and by C. Johnston et al.,¹⁴ in multiple diseases, where pain was assessed in more than a half of patients (57% and 71%, respectively). In our study, and contrary to what is recommended in the literature, pain was assessed without using validated scales.^{7,15}

FIGURE 3. Adequacy of analgesia to the child's level of pain according to the parents and based on the pathology. N= 252



In relation to pain management in the PED, our results were observed to be somewhat better than in other studies^{12,13,16} and similar to those observed by C. Johnston¹⁴ and O'Donnell,¹⁷ which included limb trauma cases and where only 39% and 49% of patients received analgesia during their stay in the emergency room. In our study, like in the ones by Rogovik¹⁶ and Benini et al.,¹³ analgesia was prescribed at the time of discharge to most patients; whereas, in the studies by C. Johnston et al.¹⁴ and Kircher et al.,¹² it was only prescribed to 9% and 24% of patients, respectively.

It was observed that pediatricians prescribed analgesia less frequently than surgeons. Although no studies comparing this have been found in the literature, in a multicenter study conducted in the United States¹⁸ in patients with fractures, at the time of discharge, more general practitioners prescribed analgesia than pediatricians. Although this may be related to the type of pathology seen by each specialist, in any case, it reflects the need to improve analgesia prescription among pediatricians. According to parents, analgesic control seemed more adequate in traumatic pathologies than in infectious ones.

In this study, and contrary to what has been recommended in the guidelines, analgesia was prescribed more commonly as needed than at scheduled intervals. However, parents more frequently administered analgesia in a scheduled manner than as prescribed, which may be the result of an inadequate prescription at the time of discharge. Excluding post-operative pain, there is limited literature on how parents manage their children's pain at home, and none of the studies found compared treatment prescribed at the time of discharge from the PED to that given at home. In a study by Zisk et al. that included fracture patients who were prescribed scheduled analgesia at the time of discharge and whose parents were instructed on how to assess children's pain,¹⁹ more than a half of patients did not receive analgesia or received only one dose, and this differs from the results of this study. In addition, in the study by C. Johnston,¹⁴ although the authors did not compare prescribed analgesia to that administered by parents, it was observed that, one week later, pain persisted in 5% of cases (it is worth remembering that analgesia was prescribed to only 9%). All these data reflect the importance of an adequate pain management by offering precise and concise guidelines to parents.

Even though the proportion of reconsultations due to pain was low, it increased among children

with a reduced intake. These data lead to considering that a reduced intake raises concern among parents, either because of the pain or the resulting hyporexia, and that special care should be taken when prescribing analgesia to children whose feeding may be compromised.

The level of satisfaction with analgesia prescribed in the emergency department was high in our study; however, it is worth mentioning that differences were observed in analgesia adequacy among patients with wounds and trauma injuries versus those with infectious pathologies (90.5% versus 58.8%). Such difference in the subjective assessment made by parents may have multiple causes, such as the fact that it was common that no type of analgesia was prescribed for infectious pathologies compared to the rest of pathologies (25.8% versus 8.3%) or the higher level of resolution of the causing entity (rapid resolution of trauma injuries and wounds, especially those that can be sutured). In addition, the pain expected by parents in trauma injuries and wounds may be closer to reality than in infectious diseases. Therefore, the reasons for considering that analgesia was inadequate are multifactorial, as suggested in different studies, including the one by M. Gill,²⁰ where 32% of parents of children with limb fractures were not satisfied with pain management following discharge from the PED. M. Gill related it to the administration of few analgesia doses, drug adverse reactions, and other factors inherent to the pathology, such as reduced activity, etc.

Most studies published in the literature refer to trauma and post-operative pain but no studies have been found that assessed analgesia administered in the emergency department for orofacial pathologies. Based on the results of our study, improvement measures are necessary both in pain assessment and pain management in the PED and at the time of discharge. Potential interventions could be making a mandatory pain assessment in the triage room and recording it in the medical report, and administering analgesics as early as possible, even in the triage room. The latter would make optimal pain management conditional to early treatment.^{21,22}

The following may be considered limitations of this study: first, data were partially collected from medical records and reports, so certain aspects may not have been adequately reflected. However, it was necessary to collect data this way because health care staff seeing patients had to be blinded to the study so as to avoid any

interference with their routine clinical practice. Prescribed analgesia adequacy and satisfaction with it were extrapolated from a survey administered to parents, so they may have been affected by an inadequate parental assessment of their children's pain. Results are only applicable to our site and may have been different from how other centers work.

CONCLUSIONS

At our site, a suboptimal management of pain was observed in relation to orofacial trauma and wounds, and pain assessment and treatment in the PED were scarce. Analgesia was most commonly prescribed as needed, unlike what has been recommended in the guidelines. However, at home, scheduled analgesia administration was more frequent than as prescribed. According to parents, analgesic control seemed more adequate in traumatic pathologies than in infectious ones. ■

REFERENCES

1. International Association for Study of Pain. IASP Pain Terminology. Seattle, USA. [Accessed on: May 29th, 2017]. Available at: <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Pain>.
2. Ali S, Chambers A, Johnson DW, et al. Reported practice variation in pediatric pain management: a survey of Canadian pediatric emergency physicians. *CJEM* 2014;16(5):352-60.
3. Zempsky WT, Cravero JP, American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine and Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Relief of pain and anxiety in pediatric patients in emergency medical systems. *Pediatrics* 2004;114(5):1348-56.
4. Decosterd I, Hugli O, Tamchès E, et al. Oligoanalgesia in the emergency department: short-term beneficial effects of an education program on acute pain. *Ann Emerg Med* 2007;50(7):462-71.
5. Chang AK, Bijur PE, Holden L, et al. Efficacy of an acute pain titration protocol driven by patient response to a simple query: Do you want more pain medication? *Ann Emerg Med* 2016;67(5):565-72.
6. Bailey B, Trottier ED. Managing Pediatric Pain in the Emergency Department. *Pediatr Drugs* 2016;18(4):287-301.
7. Chiaretti A, Pierri F, Valentini P, et al. Current practice and recent advances in pediatric pain management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(Suppl 1):S112-26.
8. World Health Organization. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. 2012. [Accessed on: May 29th, 2017]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44540/1/9789241548120_Guidelines.pdf.
9. Krauss BS, Calligaris L, Green SM, et al. Current concepts in management of pain in children in the emergency department. *Lancet* 2016;387(10013):83-92.
10. Stang AS, Hartling L, Fera C, Johnson D, et al. Quality indicators for the assessment and management of pain in the emergency department: A systematic review. *Pain Res Manag* 2014;19(6):e179-90.
11. Green SM. There is oligo-evidence for oligoanalgesia. *Ann Emerg Med* 2012;60(2):212-4.
12. Kircher J, Drendel AL, Newton AS, et al. Pediatric musculoskeletal pain in the emergency department: a medical record review of practice variation. *CJEM* 2014;16(6):449-57.
13. Benini F, Piga S, Zangardi T, et al. Nationwide study of headache pain in Italy shows that pain assessment is still inadequate in paediatric emergency care. *Acta Paediatr* 2016;105(5):e200-8.
14. Johnston CC, Bournaki M-C, Gagnon AJ, et al. Self-reported pain intensity and associated distress in children aged 4-18 years on admission, discharge, and one-week follow up to emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2005;21(5):342-6.
15. Drendel AL, Brousseau DC, Gorelick MH. Pain assessment for pediatric patients in the emergency department. *Pediatrics* 2006;117(5):1511-8.
16. Rogovik AL, Rostami M, Hussain S, et al. Physician pain reminder as an intervention to enhance analgesia for extremity and clavicle injuries in pediatric emergency. *J Pain* 2007;8(1):26-32.
17. O'Donnell J, Ferguson L, Beattie T. Use of analgesia in a paediatric accident and emergency department following limb trauma. *Eur J Emerg Med* 2002;9(1):5-8.
18. Cimpello LB, Khine H, Avner JR. Practice Patterns of Pediatric Versus General Emergency Physicians for Pain Management of Fractures in Pediatric Patients. *Pediatr Emerg Care* 2004;20(4):228-32.
19. Zisk RY, Grey M, Medoff-Cooper B, et al. The squeaky wheel gets the grease: parental pain management of children treated for bone fractures. *Pediatr Emerg Care* 2008;24(2):89-96.
20. Gill M, Drendel AL, Weisman SJ. Parent Satisfaction with Acute Pediatric Pain Treatment at Home. *Clin J Pain* 2013;29(1):64-9.
21. Taylor SE, Taylor DM, Jao K, et al. Nurse-initiated analgesia pathway for paediatric patients in the emergency department: A clinical intervention trial. *Emerg Med Australas* 2013;25(4):316-23.
22. Thomas D, Kircher J, Plint AC, et al. Pediatric pain management in the emergency department: the triage nurses' perspective. *J Emerg Nurs* 2015;41(5):407-13.

El valor de proteínas de fase aguda y la prueba *LightCycler® SeptiFast* en el diagnóstico de infecciones bacterianas y virales en niños

The value of acute phase reactants and LightCycler® SeptiFast test in the diagnosis of bacterial and viral infections in pediatric patients

Prof. Asist. Dra. Gulcin Bozlu^a, Dr. Huseyin Tanriverdi^a, Prof. Dra. Gonul Aslan^b y Prof. Dr. Necdet Kuyucu^{a,c}

RESUMEN

Introducción. Evaluamos el nivel de reactantes de fase aguda y la prueba *LightCycler® SeptiFast* para diferenciar infecciones bacterianas vs. virales.

Métodos. Estudio prospectivo en niños febriles. Se analizaron recuento de leucocitos, proteína C-reactiva y procalcitonina en días 1, 3 y 7 de hospitalización. El día 1 se realizaron hemocultivo y radiografía de tórax. Se evaluaron dos grupos de niños que presentaron infecciones bacterianas o virales.

Resultados. Se incluyeron 94 niños febriles. La temperatura media de la fiebre fue significativamente más alta en niños con infecciones bacterianas que con infecciones virales ($p < 0,001$). En 34 (72,3%) niños con infecciones bacterianas, el hemocultivo fue negativo. De ellos, 12 (35,2%) presentaron prueba *SeptiFast* positiva. No hubo resultados positivos en hemocultivos de niños con infecciones virales y todos tuvieron resultado negativo para la prueba *SeptiFast*. La media de proteína C-reactiva el primer día de hospitalización fue significativamente más alta en el grupo con infecciones bacterianas ($p < 0,001$) y en los días 3 y 7 junto con la procalcitonina fueron significativamente más altas en niños con infecciones bacterianas ($p < 0,001$). La sensibilidad y especificidad de los leucocitos, la proteína C-reactiva y la procalcitonina fueron 63,8%, 44,7%, 74,5% y 78,7%, 68,1% y 100%, respectivamente. Las áreas bajo la curva de los leucocitos, la proteína C-reactiva y la procalcitonina fueron 0,519, 0,764 y 0,835, respectivamente.

Conclusiones. Los reactantes de fase aguda, en especial procalcitonina, y la prueba *LightCycler® SeptiFast* podrían ayudar a diferenciar infecciones bacterianas de virales.

Palabras clave: infección, diagnóstico, *SeptiFast*, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.35>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.35>

Cómo citar: Bozlu G, Tanriverdi H, Aslan G, et al. El valor de las proteínas de la fase aguda y la prueba *LightCycler® SeptiFast* en el diagnóstico de las infecciones bacterianas y virales en los pacientes pediátricos *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):35-41.

- a. Departamento de Pediatría.
 - b. Departamento de Microbiología Médica.
 - c. División de Infectología Pediátrica.
- Facultad de Medicina de Mersin Üniversitesi, Mersin, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Gulcin Bozlu:
gulnebi@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-2-2017
Aceptado: 14-8-2017

INTRODUCCIÓN

La fiebre es una de las causas más frecuentes de consulta pediátrica.¹ Es difícil diferenciar entre los casos graves de infección bacteriana o viral, incluso para los médicos más experimentados. Las infecciones bacterianas son frecuentes durante la niñez y causan morbimortalidad significativa. Debido a la falta de síntomas clínicos específicos, pueden confundirse con infecciones virales y enfermedades no infecciosas. No se dispone de un indicador de laboratorio único con una alta sensibilidad y especificidad y cuyo costo sea bajo, para distinguir entre las infecciones bacterianas y virales en la etapa inicial.²

En la actualidad, el hemocultivo es el método de referencia para el diagnóstico de infecciones bacterianas. Sin embargo, el hemocultivo tiene desventajas, entre otras, que no es rápido y la sensibilidad diagnóstica es baja.^{3,4} También se requiere tiempo para obtener los resultados del cultivo. Además, el diagnóstico temprano y el tratamiento eficaz pueden salvar vidas en los casos de infección bacteriana. Por otro lado, el uso innecesario de antibióticos cuando se sospecha una infección bacteriana grave puede prolongar la duración de la hospitalización, incrementar la resistencia bacteriana en la comunidad y aumentar el gasto incurrido por las familias y la sociedad en una enfermedad sencilla. Por lo tanto,

se están buscando marcadores nuevos para identificar los agentes infecciosos.

En la práctica diaria, se utilizan ampliamente las proteínas de la fase aguda para distinguir entre las infecciones bacterianas y las virales.⁵ Por otro lado, no existe un valor de corte para establecer la diferencia entre ambas afecciones. Los marcadores de fase aguda más frecuentemente utilizados en la práctica clínica son el recuento de leucocitos, el recuento absoluto de neutrófilos, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la concentración de proteína C-reactiva y de procalcitonina.⁵⁻⁷ La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) *LightCycler® SeptiFast* MGRADE ayuda a detectar microorganismos patógenos en 6 horas, brindando un diagnóstico rápido y temprano de bacteriemia.⁸ Se realizó este estudio para investigar el valor de las proteínas de la fase aguda y la prueba *LightCycler® SeptiFast* para diferenciar las infecciones bacterianas de las virales.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de Mersin Üniversitesi. Se obtuvo el consentimiento firmado de todos los pacientes o de los individuos responsables para su participación en el estudio. Se inscribió en este estudio prospectivo a los niños de entre 3 meses y 12 años de edad hospitalizados en la División de Infectología Pediátrica, la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y el Departamento de Pediatría del Hospital universitario de Mersin Üniversitesi entre marzo y octubre de 2012. Los criterios de inclusión fueron fiebre > 38 °C al momento de la hospitalización y no haber recibido ningún tratamiento en las dos semanas previas a la hospitalización. Se excluyó a los pacientes con enfermedades crónicas concomitantes (insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunitarias o tumores

malignos) y a los pacientes con fiebre causada por afecciones no infecciosas (por ejemplo, conectivopatía).

Se registraron la fiebre, la frecuencia respiratoria, la frecuencia del pulso y la saturación de oxígeno de todos los pacientes al momento de la hospitalización. El día 1 se realizaron análisis de hemograma completo, proteína C-reactiva y procalcitonina y se obtuvieron muestras para el hemocultivo.

También se realizó una radiografía de tórax a todos los pacientes al momento de la hospitalización. La evaluación radiológica estuvo a cargo de un radiólogo experimentado que desconocía las características clínicas de los pacientes. Los hallazgos radiológicos se categorizaron como consolidación, infiltrado intersticial, infiltrados peribronquiales, derrame pleural, neumonocoles o broncograma aéreo. Estos resultados se clasificaron como indicativos de infección respiratoria bacteriana o viral.

Se realizaron urocultivos y cultivos de exudado faríngeo, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y líquido sinovial, de ser necesarios. Los días 3 y 7 se repitieron los análisis del hemograma completo, proteína C-reactiva y procalcitonina para evaluar la respuesta al tratamiento.

Se obtuvieron muestras de sangre para realizar la prueba *LightCycler® SeptiFast* de todos los pacientes para utilizarlas en caso de diagnóstico incierto entre una infección bacteriana y una viral. Se obtuvieron 2 ml de sangre en un tubo con EDTA, que se conservó a -80 °C para la prueba de PCR *SeptiFast*.⁸

Se obtuvo el ADN de los microorganismos de las muestras de sangre entera de los pacientes con el kit de extracción de ADN (*High Pure PCR Template Preparation Kit*, Roche). Se usó el kit de prueba *LightCycler® SeptiFast* MGRADE según las indicaciones del fabricante para la detección rápida de microorganismos causantes

TABLA 1. Microorganismos patógenos detectables con la prueba *SeptiFast*⁸

Gramnegativos	Grampositivos	Hongos
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Klebsiella (pneumoniae/oxytoca)</i>	CNS (Coagulase negative <i>Staphylococci</i> ,	<i>Candida tropicalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i>)	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Enterobacter (cloacae/aerogenes)</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Streptococcus spp.</i> (<i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. mitis</i>)	<i>Candida glabrata</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		

de bacteriemia (Tabla 1).⁸ La prueba *LightCycler® SeptiFast* es una prueba diagnóstica comercial que utiliza PCR múltiple en tiempo real. Las sondas diagnósticas para PCR se dirigen a las secuencias de transcripción interna situadas entre el ARN ribosómico bacteriano 16S y 23S y entre el ARN ribosómico fúngico 18S y 5.8S.⁸

Se dividió a los pacientes en dos grupos: infecciones bacterianas e infecciones virales. Se incluyó a los pacientes en el grupo con infecciones bacterianas según los siguientes criterios: pacientes con fiebre ≥ 39 °C, leucocitos $\geq 15 \times 10^6/\mu\text{L}$ y predominio de neutrófilos en el frotis de sangre periférica, proteína C-reactiva elevada (> 5 mg/L), signos indicativos de infección bacteriana de las vías respiratorias bajas en la radiografía de tórax (por ejemplo, derrame pleural, consolidación, compromiso lobular), hemocultivos positivos, resultados positivos en los otros cultivos, prueba de PCR SeptiFast positiva y deterioro del estado general (petequias, confusión y circulación deficiente). Se incluyó a los pacientes en el grupo con infecciones virales según los siguientes criterios: fiebre < 39 °C, leucocitos $< 15 \times 10^6/\mu\text{L}$ y predominio de linfocitos en el frotis de sangre periférica, proteína C-reactiva no elevada, radiografía de tórax normal o presencia de

síntomas indicativos de infección viral de las vías respiratorias bajas (infiltrado intersticial e infiltrados peribronquiales), hemocultivos negativos, resultados negativos en los otros cultivos, prueba de PCR SeptiFast negativa y buen estado general.

Se realizó la prueba de PCR SeptiFast para distinguir entre los 50 pacientes que no pudieron diferenciarse según los criterios antes mencionados. Se obtuvieron muestras de 2 ml de sangre entera (tubo con EDTA) de los pacientes.⁸

Análisis estadístico

Se calculó que la cantidad de pacientes en cada grupo fuera 47, con un error estimado del 13% y un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los parámetros con distribución normal fueron analizados con la prueba de Shapiro-Wilk en los grupos de infección bacteriana e infección viral. Todas las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar. Se utilizaron la prueba *t* de Student, la prueba U de Mann-Whitney y la curva de rendimiento diagnóstico (ROC) para el análisis estadístico. Se calculó el área bajo la curva del parámetro. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo en términos estadísticos.

TABLA 2. Características de los pacientes (N: 94)

	Grupo con infecciones bacterianas (n= 47)	Grupo con infecciones virales (n= 47)	<i>p</i>
Femenino/masculino	28 (59,6%)/19 (40,4%)	33 (70,2%)/14 (29,8%)	>0,05
Edad (meses) (intervalo)	49,87 \pm 44,13 (3-144)	45,43 \pm 36,28 (3-144)	>0,05
Fiebre (intervalo)	39,11 °C (39-39,4)	38,8 °C (38,4-38,9)	<0,001
Frecuencia respiratoria	30 (24-38)	28 (24-38)	>0,05
Saturación de oxígeno (%)	97(94-99)	97(95-98)	>0,05
Leucocitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$) Día 1/3/7	13,2/10/10,3	12,6/9,1/9,9	>0,05
Proteína C-reactiva (mg/L) Día 1/3/7	75/41,1/6,3	14,9/6,1/2,5	<0,001
Procalcitonina (ng/ml)Día 1/3/7	2,4/0,6/0,1	0,2/0,1/0,1	<0,001
RAN	10 418 \pm 13 542	6954 \pm 4466	<0,001

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

TABLA 3. Diagnóstico de los pacientes (N: 94)

	Grupo con infecciones bacterianas n (%)	Grupo con infecciones virales n (%)
Infección de las vías respiratorias altas	4 (8,5)	16 (34)
Infección de las vías respiratorias bajas	26 (55,3)	27 (57,4)
Meningitis	3 (6,4)	3 (6,4)
Endocarditis	1 (2,1)	-
Artritis séptica	2 (4,3)	-
Sepsis	5 (10,6)	-
Brucelosis	2 (4,3)	-
Linfadenitis	2 (4,3)	1 (2,1)
Otros	2 (4,3)	-

RESULTADOS

En el estudio se incluyó a 94 niños con fiebre. La media de edad de los pacientes era de $47,65 \pm 40,23$ meses. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a edad, sexo, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno ($p > 0,05$) (Tabla 2).

La temperatura promedio de la fiebre fue estadística y significativamente más alta en el grupo con infecciones bacterianas que en el grupo con infecciones virales ($p < 0,001$). Los valores medios de proteína C-reactiva, procalcitonina y recuento absoluto de neutrófilos fueron significativamente más altos en los niños con infecciones bacterianas ($p < 0,001$), pero no se halló una diferencia estadísticamente significativa en la concentración de leucocitos entre el grupo con infecciones bacterianas y el grupo con infecciones virales ($p > 0,05$) (Tabla 2). En la Tabla 3 se describe la distribución de los pacientes en los grupos con infecciones bacterianas y virales.

En el grupo con infecciones bacterianas, 13 pacientes tuvieron un hemocultivo positivo. Entre los 34 pacientes con hemocultivo negativo, 12 tuvieron un resultado positivo en la prueba SeptiFast. Se detectó estafilococo coagulasa negativo (ECoN) en 3 pacientes, *Enterococcus cloacae* en 2, *Pseudomonas aeruginosa* en 1, *Staphylococcus aureus* en 1, *Acinetobacter baumannii* en 1, *Klebsiella Pneumoniae* y *Enterococcus cloacae* en 2, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* en 1. Ningún hemocultivo fue positivo entre los pacientes del grupo con infecciones virales. De ellos, 16 tenían fiebre alta y una concentración elevada de proteína C-reactiva y leucocitos, por lo que se les realizó la prueba de PCR SeptiFast. Se detectó ECoN en 1 paciente, que se consideró una bacteria contaminante.

En la Tabla 4 se presentan la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo -VPP- y el valor predictivo negativo -VPN- correspondientes a leucocitos, proteína C-reactiva y procalcitonina.

Los puntos de corte adecuados determinados por la suma máxima de sensibilidad y especificidad de los leucocitos, la proteína C-reactiva y la procalcitonina fueron $9,95 \times 10/\mu\text{l}$, 22 mg/l y 1,07 ng/ml, respectivamente. Según el área bajo la curva ROC, los valores de proteína C-reactiva y procalcitonina para diferenciar entre una infección bacteriana y una viral fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$). Se observó una correlación entre la proteína C-reactiva y la procalcitonina (Tabla 5).

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar los parámetros importantes y así diferenciar entre una infección bacteriana y una viral, y se observó que cada 1 ng/ml de aumento en la procalcitonina, aumentaba 6,6 veces el riesgo de que fuera una infección bacteriana.

DISCUSIÓN

Actualmente, el diagnóstico temprano de las infecciones sigue siendo un desafío importante para los médicos. Las bacterias y los virus son responsables de la mayoría de las infecciones. Dado que los síntomas son los mismos, es difícil determinar si los pacientes tienen una infección bacteriana o viral. Al contrario de las infecciones de etiología viral, las bacterianas pueden ser potencialmente mortales si no se las trata. La distinción entre estas dos afecciones requiere diferentes enfoques; sin embargo, los síntomas de los pacientes eran similares en ambos grupos.

El objetivo principal del diagnóstico de laboratorio de las enfermedades infecciosas es la proliferación de microorganismos causales en el

Tabla 5. Análisis de correlación de leucocitos, proteína C-reactiva y procalcitonina

Parámetros	Coefficiente de correlación(r)	P
Proteína C-reactiva-Procalcitonina	0,547	<0,001
Proteína C-reactiva-Leucocitos	0,118	0,258
Procalcitonina-Leucocitos	0,179	0,084

Tabla 4. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN correspondientes a leucocitos, proteína C-reactiva y procalcitonina

Variable	ABC	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
Leucocitos ($> 9,95 \times 10/\mu\text{l}$)	0,519	63,8	44,7	53,6	55,3
Proteína C-reactiva ($> 22 \text{ mg/l}$)	0,764	74,5	78,7	77,8	75,5
Procalcitonina ($> 1,07 \text{ ng/ml}$)	0,835	68,1	100	100	75,8

ABC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

cultivo.^{3,9} Sin embargo, se sabe que las técnicas de cultivo tal vez no sean suficiente en algunos casos, como el período prolongado para la proliferación de ciertas bacterias, los costosos procedimientos de histocultivo para detectar virus, los cultivos negativos de ciertos microorganismos, la obtención de muestras para cultivo después de comenzar la administración de antibióticos o el envío al laboratorio en condiciones inadecuadas. El diagnóstico se dificulta por la falta de una sensibilidad y especificidad altas de otros marcadores de laboratorio.² No obstante, la demora en el tratamiento podría ser causa de morbilidad en los pacientes con infecciones bacterianas. Asimismo, puede surgir resistencia bacteriana en relación con el uso de antibióticos innecesarios en los pacientes con infecciones virales. Por lo tanto, se están buscando marcadores nuevos para identificar los agentes infecciosos.

En el grupo con infecciones bacterianas, 13 pacientes tuvieron un hemocultivo positivo. Entre los pacientes con hemocultivo negativo, 12 tuvieron un resultado positivo en la prueba SeptiFast. Esta es una prueba comercial para la detección de bacterias y hongos directamente en la sangre.⁸ La prueba puede realizarse en menos de 6 horas e identifica los 25 microorganismos patógenos más importantes causantes de infecciones del torrente sanguíneo. Más recientemente, se realizaron varios estudios para establecer la viabilidad diagnóstica y la utilidad clínica potencial de la prueba *SeptiFast*.^{10,11} Por otro lado, pocos estudios evaluaron esta prueba en la práctica clínica cotidiana para conocer el impacto sobre el tratamiento.

En la actualidad, existen muchos marcadores para diferenciar entre las infecciones bacterianas y virales, pero los más frecuentes son el recuento de leucocitos, el recuento absoluto de neutrófilos, la VSG, la proteína C-reactiva y la procalcitonina.⁵⁻⁷ Se ha informado que la proporción de pacientes con aumento de los leucocitos ($> 15 \times 10^3/\mu\text{L}$) era similar en los pacientes con neumonía bacteriana y viral.¹² Moulin y col. determinaron que la sensibilidad era del 65,1% y la especificidad era del 79,3% respecto del recuento de leucocitos ($> 15 \times 10^3/\mu\text{L}$) para diferenciar entre la neumonía bacteriana y la viral.¹³ En el estudio actual, se determinó una sensibilidad del 63,8% y una especificidad del 44,7% para el recuento de leucocitos. En comparación con lo observado en la bibliografía, los niveles relativamente inferiores de sensibilidad y especificidad en nuestro

estudio podrían deberse a infecciones bacterianas diferentes a las observadas en otros estudios. Según nuestros datos, el recuento de linfocitos no sirvió para diferenciar entre las infecciones bacterianas y virales.

En nuestro estudio, se determinó una sensibilidad del 74,5% y una especificidad del 78,7% en relación con la proteína C-reactiva. La concentración de proteína C-reactiva aumenta en muchos pacientes con daño tisular, como en las afecciones agudas, las enfermedades reumáticas, los tumores malignos y el infarto agudo de miocardio.¹⁴ En general, se detecta una concentración elevada de proteína C-reactiva en las infecciones bacterianas agudas invasivas y una concentración más baja en las infecciones virales.¹⁵ Puede detectarse su elevación en los adenovirus, los citomegalovirus, la influenza, las paperas, el sarampión y otras infecciones virales. Además, una concentración baja de proteína C-reactiva no descarta la posibilidad de una infección bacteriana. La concentración de proteína C-reactiva puede ser negativa en las primeras 12 horas después del inicio de la enfermedad. Sin embargo, deben usarse mediciones seriadas de la proteína C-reactiva si se sospecha una infección bacteriana.¹⁶ Tayyil y col., informaron que la sensibilidad y la especificidad eran del 75% y el 68,7%, respectivamente, para detectar una infección bacteriana con la proteína C-reactiva ($> 50 \text{ mg/L}$).¹⁷ Ip y col., notificaron que la sensibilidad y la especificidad de la proteína C-reactiva ($> 10 \text{ mg/L}$) eran del 95% y el 55%, respectivamente.¹⁸ Yo y col. hallaron una sensibilidad del 74% y una especificidad del 76% de la proteína C-reactiva ($> 9,83 \text{ mg/L}$) para detectar infecciones bacterianas graves.¹⁹ Como se ha demostrado en los estudios, la sensibilidad y la especificidad de distintos valores varían, y se sugiere que es difícil establecer una cantidad definida para diferenciar entre las infecciones bacterianas y las virales.

Una pequeña cantidad de endotoxina bacteriana inyectada estimula la producción de procalcitonina en los sujetos sanos.²⁰ La concentración de procalcitonina aumenta y puede medirse después de 2 a 3 horas, aumenta rápidamente entre las 6 y 8 horas y alcanza su máximo en 12 horas, y luego reduce a su concentración normal dentro de los 2 días. La vida media de la procalcitonina es aproximadamente de 20 a 24 horas. Se considera que la procalcitonina aumenta antes que la proteína C-reactiva y es un indicador más útil para identificar una infección de manera temprana.²⁰

Fernández López y col., informaron que las concentraciones de procalcitonina y proteína C-reactiva eran estadística y significativamente diferentes entre los grupos de infecciones bacterianas e infecciones virales.²¹ Gendrel y col., demostraron que la procalcitonina y la proteína C-reactiva estaban significativamente más elevadas en la meningitis bacteriana. En nuestro estudio, la sensibilidad y la especificidad de la procalcitonina fueron del 68,1% y del 100%, respectivamente.²²

Se ha informado que la concentración sérica de procalcitonina, proteína C-reactiva y leucocitos eran significativamente más altas en el grupo de pacientes con meningitis bacteriana que en el grupo con infecciones virales, y siguieron significativamente elevadas al tercer día de tratamiento.²³ También se informó que las concentraciones séricas de procalcitonina, proteína C-reactiva y leucocitos se redujeron significativamente después de 72 horas de tratamiento en el grupo con meningitis bacteriana. De manera similar a lo observado en estudios previos, se estableció que las concentraciones de procalcitonina y proteína C-reactiva se redujeron estadística y significativamente entre el primer y el séptimo día de tratamiento en el grupo con infecciones bacterianas y en el grupo con infecciones virales. En otros estudios se ha informado que existe una correlación significativa entre la procalcitonina y la proteína C-reactiva cuando se usan para el manejo de los pacientes con infección bacteriana. En nuestro estudio, se observó una correlación positiva entre la proteína C-reactiva y la procalcitonina.

Las siguientes fueron las limitaciones de este estudio: una pequeña cantidad de pacientes, el hecho de que no fue posible respaldar los datos mediante PCR para demostrar la etiología viral y la falta de comparación de la procalcitonina con diversas citocinas para diferenciar las infecciones bacterianas y supervisar la respuesta al tratamiento antibiótico. En el estudio actual, no se realizó la prueba de PCR SeptiFast en todos los pacientes. En cambio, se hizo la prueba solamente en 50 pacientes en los que no fue posible establecer la diferencia según los criterios. Las siguientes fueron las fortalezas de nuestro estudio: se combinaron la procalcitonina, la proteína C-reactiva y los leucocitos y se determinó el nivel de corte para diferenciar entre las infecciones bacterianas y las virales. La realización de la prueba *LightCycler® SeptiFast* también garantizaría el cambio oportuno al antibiótico correspondiente y evitaría el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro.

CONCLUSIONES

Se estableció que las proteínas de la fase aguda, en especial la procalcitonina, y la prueba *LightCycler® SeptiFast* podrían ayudar a diferenciar las infecciones bacterianas de las virales. También se observó que la procalcitonina es un marcador diagnóstico y pronóstico importante para distinguir la etiología viral de la bacteriana en los niños con infecciones y para supervisar la respuesta al tratamiento antibiótico. A fin de reducir los costos, puede determinarse la procalcitonina sola en lugar de estudiar múltiples parámetros bioquímicos. Sin embargo, es necesario que se realicen estudios adicionales para distinguir entre las infecciones bacterianas y las virales. ■

REFERENCIAS

1. Kee PP, Chinnappan M, Nair A, et al. Diagnostic yield of timing blood culture collection relative to fever. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(8):846-50.
2. Huttenen R, Syrjänen J, Vuento R, et al. Current concepts in the diagnosis of blood stream infections. Are novel molecular methods useful in clinical practice? *Int J Infect Dis* 2013;17(11):e934-8.
3. DienBard J, McElvania TeKippe E. Diagnosis of bloodstream infections in children. *J Clin Microbiol* 2016;54(6):1418-24.
4. Hossain B, Islam MS, Rahman A, et al. Understanding bacterial isolates in blood culture and approaches used to define bacteria as contaminants: a literature review. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(5 Suppl 1):S45-51.
5. Don M, Valent F, Korppi M, et al. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int* 2009;51(1):91-6.
6. Nosrati A, Ben Tov A, Reif S. Diagnostic markers of serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days old. *Pediatr Int* 2014;56(1):47-52.
7. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):206-7.
8. Lehmann LE, Hunfeld KP, Emrich T, et al. A multiplex real-time PCR assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Med Microbiol Immunol* 2008;197(3):313-24.
9. Fields E, Chard J, Murphy MS, et al. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2013;346:f2866.
10. Chang SS, Hsieh WH, Liu TS, et al. Multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis – a systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(5):e62323.
11. Dark P, Blackwood B, Gates S, et al. Accuracy of *LightCycler SeptiFast* for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015;41(1):21-33.
12. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002;57(5):438-41.
13. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, et al. Procalcitonin in

- children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001;84(4):332-6.
14. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111(12):1805-12.
 15. Nabulsi M, Hani A, Karam M. Impact of C-reactive protein test results on evidence-based decision-making in cases of bacterial infection. *BMC Pediatrics* 2012;12:140.
 16. Kono T, Otsuka M, Ito M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999;41(5):496-9.
 17. Tayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, et al. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005;94(2):155-8.
 18. Ip M, Rainer TH, Lee N, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(2):131-6.
 19. Yo CH, Hsieh PS, Lee H, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2012;60(5):591-600.
 20. Nasir IA, Mele HU, Babayo A, et al. Serum procalcitonin assay for investigations and clinical management of neonatal sepsis: a review. *J Pediatr Infect Dis* 2015;10(1):3-11.
 21. Fernández López A, Luaces Cubells C, García García JJ, et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):895-903.
 22. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 2:S178-81.
 23. Alkhali UM, Abd Al-Monem N, Abd El-Azim AA, et al. Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis. *J Glob Infect Dis* 2011;3(1):14-8.



Los siguientes resúmenes y comentarios de trabajos seleccionados se encuentran disponibles en la versión electrónica de este número.

EUR J PEDIATR. 2017 Jun;176(6):697-704

Talla adulta luego del crecimiento puberal espontáneo o el tratamiento con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, en niñas con pubertad temprana: meta-análisis (Bertelloni S, et al. *Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis*)

Comentario: Dra. Titania Pasqualini. Hospital Italiano de Buenos Aires.

ARCH DIS CHILD. 2017 Jul 13.

Niños con condiciones que limitan la vida en unidades de cuidados intensivos pediátricos: un estudio de vinculación de datos en una cohorte nacional (Fraser LK, et al. *Children with life-limiting conditions in paediatric intensive care units: a national cohort, data linkage study*)

Comentario: Dr. Jorge Selandari. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Ciudad de Buenos Aires.

N ENGL J MED. 2017 Jul 27;377(4):329-337.

Ventilación en niños prematuros extremos y función respiratoria a los 8 años de edad (Doyle LW, et al. *Ventilation in extremely preterm infants and respiratory function at 8 years*)

Comentario: Dr. Néstor Vain. Sanatorio de la Trinidad. Ciudad de Buenos Aires.

PEDIATRICS. 2017 Aug;140(2). pii:e20163245.

Pérdida del padre y longitud de los telómeros (Mitchell C, et al. *Father loss and child telomere length*)

Comentario: Dr. Sebastián Menazzi. Hospital Carlos G. Durand. Ciudad de Buenos Aires.

JAMA PEDIATR. 2017 Aug 1;171(8):788-797.

Asociación entre uso inicial de cigarrillo electrónico y ulterior consumo de cigarrillo entre adolescentes y adultos jóvenes (Soneji S, et al. *Association between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis*)

Comentario: Dra. Paola Morello. Centro de Estudios de Estado y Sociedad (CEDES).

The value of acute phase reactants and LightCycler® SeptiFast test in the diagnosis of bacterial and viral infections in pediatric patients

Gulcin Bozlu, M.D., Assistant Professor^a, Huseyin Tanriverdi, M.D.^a,
Gonul Aslan, M.D., Professor^b and Necdet Kuyucu, M.D., Professor^{a,c}

ABSTRACT

Introduction: This study was performed to investigate the value of acute phase reactants and LightCycler® SeptiFast test to differentiate bacterial and viral infections.

Population and methods: Children with fever were enrolled to this prospective study. Peripheral white blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were studied from all patients on day 1, 3 and 7. Blood culture and chest X-ray were also obtained on day 1. Blood samples for LightCycler® SeptiFast test were obtained in all patients to use them if there was uncertain diagnosis between bacterial or viral infection. The patients were divided into two groups as bacterial and viral infection. **Results:** A total of 94 children with fever were enrolled. The mean value of fever was significantly higher in bacterial group than viral group ($p < 0.001$). In bacterial infection group, 34 (72.3%) patients had negative blood culture. Of those, 12 (35.2%) had positive SeptiFast test. There were no positive blood culture in patients with viral infection group and all of them had negative SeptiFast test. The mean levels of CRP on the first day of admission were significantly higher in bacterial group than viral group ($p < 0.001$). CRP and PCT levels of day 3 and 7 were significantly higher in bacterial group ($p < 0.001$). The sensitivity and specificity levels of WBC, CRP and PCT were 63.8%, 44.7%, 74.5% and 78.7%, 68.1% and 100%, respectively.

Conclusions: We found that acute phase reactants, especially PCT, and LightCycler® SeptiFast test may help to differentiate bacterial and viral infections.

Key words: Infection, diagnosis, SeptiFast, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.35>

To cite: Bozlu G, Tanriverdi H, Aslan G, et al. The value of acute phase reactants and LightCycler® SeptiFast test in the diagnosis of bacterial and viral infections in pediatric patients. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):35-41.

- Department of Pediatrics.
 - Department of Medical Microbiology.
 - Division of Pediatric Infectious Diseases.
- University of Mersin,
Faculty of Medicine,
Mersin, Turkey.

E-mail address:
Gulcin Bozlu, M.D.:
gulnebi@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-22-2017
Accepted: 8-14-2017

INTRODUCTION

Fever is one of the most common causes to visit doctors in childrens.¹ It is difficult to differentiate between serious bacterial infections and viral infections even for experienced doctors. Bacterial infections are frequent in childhood, and cause significant morbidity and mortality. Due to the lack of specific clinical symptoms, it can be confused with viral infections and non-infectious diseases. There is not a single laboratory indicator with high sensitivity and specificity and also with low cost that can help to distinguish bacterial and viral infections in early period.²

Currently, blood culture is still the gold standard method for the diagnosis of bacterial infections. However, blood culture has disadvantages including lack of rapidity and low diagnostic sensitivity.^{3,4} It also takes time to get the results of the culture. In addition, early diagnosis and effective treatment is life-saving in the bacterial infection. On the other hand, unnecessary use of antibiotics in suspected severe bacterial infections can cause an extension of the duration of hospital stay, an increase of resistant bacteria in the community and an increase cost of simple disease to families and society. Therefore, the search for new markers have been made in the identification of infectious agents.

In daily practice, acute phase reactants are used extensively to distinguish bacterial and viral infections.⁵ On the other hand, there is no cut-off value to reveal difference between these conditions. The most commonly used acute phase markers in clinical practice are leukocyte

count (WBC), absolute neutrophil count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) levels and procalcitonin levels (PCT).⁵⁻⁷ LightCycler® SeptiFast Test MGRADE polymerase chain reaction (PCR) test helps to detect pathogens in 6 hours, it provides a rapid and early diagnosis of bacteremia.⁸ This study was performed to investigate the value of acute phase reactants and LightCycler® SeptiFast test to differentiate bacterial and viral infections.

POPULATION AND METHODS

The study has been approved by the Ethics Committee of Mersin University Faculty of Medicine. A signed consent was obtained from all patients and/or individuals who are responsible for them to participate in the study. The children aged between 3 months and 12 years and hospitalized in Pediatric Infectious Diseases, Intensive Care Unit and Pediatrics Clinic of Mersin University Medical Faculty Hospital due to fever between March 2012 and October 2012, were enrolled to this prospective study. Inclusion criteria were fever $> 38^{\circ}\text{C}$ at the admission, and not received any treatment two weeks before hospitalization. The patients with concomitant chronic disease (chronic renal failure, autoimmune diseases, or malignancies) and patients with fever linked to non-infectious reasons (such as connective tissue diseases) were excluded from the study.

Fever, respiratory rate, pulse rate, oxygen saturation on admission were recorded for all patients. A complete blood count (CBC), CRP, PCT and blood culture samples were taken on the first day.

Chest x-ray was taken on hospital admission in all patients. Radiological assessment has been interpreted by an experienced radiologist blinded to the clinical characteristics of the patients. Radiological findings have been evaluated as

consolidation, interstitial infiltrate, peribronchial infiltrates, pleural effusion, pneumatoceles and/or air bronchogram. The result of these findings were classified as due to bacterial or viral respiratory tract infection.

A throat, urine, cerebrospinal fluid, pleural fluid, joint fluid cultures were taken if necessary. CBC, CRP and PCT tests have been reevaluated on day 3 and 7 admission to evaluate the response to treatment.

Blood samples for LightCycler® SeptiFast test were obtained in all patients in order to use them if there was uncertain diagnosis between bacterial or viral infection. A 2 mL blood taken to tube with EDTA and stored at -80°C for SeptiFast PCR analysis.⁸

The DNA of microorganisms in whole blood samples taken from patients was obtained using DNA extraction kit (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche). The LightCycler® SeptiFast Test MGRADE kit was used as foreseen by the manufacturer for rapid detection of microorganisms causing bacteremia (Table 1).⁸ The LightCycler SeptiFast Test is a commercial diagnostic test utilizing real-time multiplex PCR. The diagnostic probes for PCR target the internal transcribed sequences situated between 16S and 23S bacterial ribosomal RNA as well as between 18S and 5.8S fungal ribosomal RNA.⁸

Patients were divided into 2 groups as bacterial and viral infection. The patients with bacterial infection group were included according to the following criteria; the patients with fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$, WBC $\geq 15 \times 10^9/\mu\text{L}$, and dominance of neutrophils in the peripheral blood smear, elevated CRP levels ($>5 \text{ mg/L}$), the signs suggesting bacterial lower respiratory tract infections in the chest radiograph (such as pleural effusion, consolidation, lobar involvement), the presence of positive blood cultures, other culture positivity, SeptiFast PCR positivity and the impaired general condition

TABLE 1. Pathogens detectable by SeptiFast⁸

Gram negative	Gram positive	Fungi
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Klebsiella (pneumoniae/oxytoca)</i>	CNS (Coagulase negative <i>Staphylococci</i> ,	<i>Candida tropicalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i>)	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Enterobacter (cloacae/aerogenes)</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Streptococcus spp.</i> (<i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. mitis</i>)	<i>Candida glabrata</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		

(petechiae, confusion and poor circulation). The patients with viral infection group were included according to the following criteria; fever < 39 °C, WBC <15 x10⁶/μL and the dominance of lymphocytes in the peripheral blood smear, not-elevated CRP levels, normal chest x-ray or the presence of patterns suggestive of viral lower respiratory tract infections (interstitial infiltrate and peribronchial infiltrates), the absence of positive blood cultures, other culture negativity, SeptiFast PCR negativity and good general condition.

SeptiFast PCR test were studied in order to distinguish the 50 patients who can not be differentiated based on the above criteria.

Statistical analysis

Estimated number of patients in each group was calculated as 47 with 13% estimated error and 95% CI. The normal distribution eligibility checks the parameters were tested with Shapiro-Wilks test in bacterial and viral infection groups. All continuous variables are expressed as mean ± standard deviation. Student’s t test, Mann-Whitney U test and receiver operating characteristic (ROC) curve were used for statistical analysis. The area under curves were calculated

for the parameter. P < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 94 children with fever were included in the study. The mean age of patients was 47.65 ± 40.23 months. There was no statistically significant difference between the groups in terms of mean age, gender, respiratory rate and oxygen saturation (p > 0.05) (Table 2).

The average value of fever was statistically significant higher in bacterial group than viral group (p <0.001). The mean levels of CRP, PCT and absolute neurophil count were significantly higher in the children with bacterial infection group (p <0.001), but no statistically significant difference was found in WBC levels between the bacterial and viral infection groups (p >0.05) (Table 2). The diagnostic distribution of the patients in the bacterial and viral infection groups are shown in Table 3.

Thirteen patients had positive blood culture in the bacterial infection group. In 34 patients with negative blood culture, 12 of them were positive with SeptiFast. Coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) was detected in 3 patients, *Enterococcus*

TABLE 2. Characteristics of patients (N: 94)

	Bacterial infection group (n= 47)	Viral infection group (n= 47)	p
Female/male	28 (59.6%)/19 (40.4%)	33 (70.2%)/14 (29.8%)	>0.05
Age (month) (range)	49.87 ± 44.13 (3-144)	45.43 ± 36.28 (3-144)	>0.05
Fever (range)	39.11 °C (39-39.4)	38.8 °C (38.4-38.9)	<0.001
Respiratory rate	30 (24-38)	28 (24-38)	>0.05
Oxygen saturation (%)	97(94-99)	97(95-98)	>0.05
WBC (x10 ⁶ /μL) Day 1/3/7	13.2/10/10.3	12.6/9.1/9.9	>0.05
CRP (mg/L) Day 1/3/7	75/41.1/6.3	14.9/6.1/2.5	<0.001
PCT (ng/ml) Day 1/3/7	2.4/0.6/0.1	0.2/0.1/0.1	<0.001
ANC	10 418 ± 13 542	6954 ± 4466	<0.001

WBC, White blood cell; CRP, C-reactive protein; PCT, Procalcitonin; ANC, Absolute neurophil count.

TABLE 3. Diagnosis of the patients (N: 94)

	Bacterial infection group n (%)	Viral infection group n (%)
Upper respiratory tract infection	4 (8.5)	16 (34)
Lower respiratory tract infection	26 (55.3)	27 (57.4)
Meningitis	3 (6.4)	3 (6.4)
Endocarditis	1 (2.1)	-
Septic arthritis	2 (4.3)	-
Sepsis	5 (10.6)	-
Brucellosis	2 (4.3)	-
Lymphadenitis	2 (4.3)	1 (2.1)
Others	2 (4.3)	-

cloacae in 2 patients, *Pseudomonas aeruginosa* in 1 patient, *Staphylococcus aureus* in 1 patient, *Acinetobacter baumannii* in 1 patient, *Klebsiella Pneumoniae* and *Enterococcus cloacae* in 2 patients, *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were detected in 1 patient. There was no positive blood culture in patients with viral infection group. Of those, 16 had high CRP and WBC levels and fever, therefore SeptiFast PCR was performed. CNS was detected in one patient and was considered as a contaminant.

Sensitivity, specificity, PPV and NPV rates for WBC, CRP and PCT are shown in Table 4.

The appropriate cutoff points determined by maximum sum of sensitivity and specificity for WBC, CRP and PCT were $9.95 \times 10^4 / \mu\text{L}$, 22 mg/L and 1.07 ng/ml, respectively. According to the ROC curve analysis, the values of CRP and PCT to distinguish bacterial and viral infections was found statistically significant ($p < 0.001$). We found a correlation between CRP and PCT levels (Table 5).

In logistic regression analysis performed to determine important parameters for differentiation of viral and bacterial infections, every 1 ng/ml increase of PCT was found to be 6.6-fold increases the risk of being bacterial infection.

DISCUSSION

Currently, early diagnosis of infections still poses a major challenge for clinicians. Bacteria and viruses are responsible for the majority of infections. Because the same symptoms, it is difficult to determine whether the patients have bacterial or viral infections. In contrast to the viral etiology, bacterial infections can cause life-threatening outcomes if untreated. The distinction between these two conditions required different approaches, however, the complaints of the patients were similar in both groups.

The main objective of laboratory diagnosis of infectious diseases is growth of the causative

organisms in the culture.^{3,9} However, it is known that culture techniques may not be sufficient in some cases such as long growth time for some types of bacteria, expensive tissue culture procedures for viruses, negative culture of certain microorganisms, taking culture samples after starting antibiotics or sent to the laboratory in unsuitable conditions. The diagnosis is difficult because of the lack of high sensitivity and specificity of other laboratory markers.² However, delay in the treatment may be an important cause of morbidity and mortality in bacterial infections. In addition, bacterial resistance problem may arise in connection with the use of unnecessary antibiotics in viral infections. Therefore, the search for new markers has been made in the identification of infectious agents.

We found that 13 patients had positive blood culture in the bacterial infection group. In patients with negative blood culture, 12 of them were positive with SeptiFast. It is commercially available for the detection of bacteria and fungi directly from blood.⁸ The assay can be performed in less than 6 hours and it identifies the 25 most important pathogens causing bloodstream infections. More recently, there have been several studies to focus on the diagnostic feasibility and potential clinical utility of SeptiFast.^{10,11} On the other hand, fewer studies have evaluated this assay in routine clinical practice regarding impact on therapy.

Today, there are so many markers to differentiate bacterial and viral infections, but

TABLE 5. Correlation analysis of WBC, CRP, and PCT

Parameters	Correlation coefficient (r)	P
CRP-PCT	0.547	<0.001
CRP-WBC	0.118	0.258
PCT-WBC	0.179	0.084

WBC, Whiteblood cell; CRP, C-reactive protein; PCT, Procalcitonin.

TABLE 4. Sensitivity, specificity, PPV and NPV rates for WBC, CRP and PCT

Variable	AUC	Sensitivity %	Specificity %	PPV %	NPV %
WBC ($>9.95 \times 10^4 / \mu\text{L}$)	0.519	63.8	44.7	53.6	55.3
CRP ($>22 \text{ mg/L}$)	0.764	74.5	78.7	77.8	75.5
PCT ($>1.07 \text{ ng/ml}$)	0.835	68.1	100	100	75.8

WBC, White blood cell; CRP, C-reactive protein; PCT, Procalcitonin.

AUC, area under curve; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

the most commonly used are WBC, absolute neutrophil count, ESR, CRP, and PCT.⁵⁻⁷ It has been reported that the proportion of patients with an increased WBC ($>15 \times 10^6 / \mu\text{L}$) was similar in bacterial and viral pneumonia.¹² Moulin et al. determined the sensitivity as 65.1% and specificity as 79.3% for WBC ($>15 \times 10^6 / \mu\text{L}$) to distinguish bacterial and viral pneumonia.¹³ In current study, we determined 63.8% sensitivity and 44.7% specificity for WBC. Compared to the literature, relatively lower sensitivity and specificity levels in our study may be due to different bacterial infection from other studies. Our findings showed that WBC was not useful for distinction between bacterial and viral infections.

In our study, we determined the sensitivity as 74.5% and the specificity as 78.7% for CRP. CRP level is increasing in many cases with tissue damage, such as acute infections, rheumatic diseases, malignancies and acute myocardial infarction.¹⁴ In general, high CRP value is detected in invasive acute bacterial infections, and its lower in viral infections.¹⁵ It can be detected as high in adenovirus, cytomegalovirus, influenza, mumps, measles and other viruses related infections. In addition, the low level of CRP does not eliminate the possibility of bacterial infection. CRP level may be negative in the first 12 hours after onset of the illness. However, serial CRP measurements should be used if bacterial infection is clinically suspected.¹⁶ Tayyil et al. reported that the sensitivity and specificity were 75% and 68.7%, respectively for CRP ($>50 \text{ mg/L}$) to detect bacterial infection.¹⁷ Ip et al. reported that the sensitivity and specificity of CRP ($>10 \text{ mg/L}$) were 95% and 55%, respectively.¹⁸ Yo et al. found that the sensitivity was 74% and the specificity was 76% for CRP ($>9.83 \text{ mg/L}$) to detect severe bacterial infection.¹⁹ As it is shown in the studies, the sensitivity and the specificity of different values are variable; and suggesting that it is difficult to give a certain amount for distinction between bacterial and viral infections.

A small amount of bacterial endotoxin injection stimulates production of PCT in healthy subjects.²⁰ The level of PCT rises and can be measured after 2-3 hours, rapidly increases within 6-8 hours, reaches a maximum level in 12 hours, and reduces to normal levels within two days. The half-life of PCT is about 20 to 24 hours. It is considered that PCT rises earlier than CRP and is a more useful indicator in identifying early infection.²⁰ Lopez et al. reported that PCT and

CRP levels were significantly different between bacterial and viral infection groups.²¹ Gendrel et al. showed that PCT and CRP were significantly higher in bacterial meningitis. In our study, sensitivity and specificity of PCT were 68.1% and 100%, respectively.²²

It has been reported that serum PCT, CRP and WBC levels were significantly higher in bacterial meningitis group than viral group, and it continued to remain significantly higher on the 3rd day of treatment.²³ It was also reported that serum PCT, CRP and WBC levels were significantly reduced after 72 hours of treatment in bacterial meningitis group. Similar to the previous studies, we found that PCT and CRP levels were significantly decreased from first to seventh day of treatment in both bacterial and viral infection groups. Studies have reported that PCT and CRP showed a significant correlation when used in the management of patients with bacterial infection. In our study, we found a positive correlation between CRP and PCT.

Limitations of our study can be summarized as follows: a small number of patients, the data was not supported by viral PCR to prove the viral etiology, and PCT was not compared with various cytokines to distinguish bacterial infections and monitoring the response to antibiotic treatment. In the current study, SeptiFast PCR test were not studied from all the patients. However, this test were performed only to 50 patients who can not be differentiated based on the criteria. Our study has strength to the literature with the following issues: PCT, CRP and WBC were combined and cut-off level determined to distinguish bacterial and viral infections. LightCycler® SeptiFast also ensures that switching to appropriate antibiotic therapy early and prevent unnecessary use of broad-spectrum antibiotics.

CONCLUSIONS

We found that acute phase reactants, especially PCT, and LightCycler® SeptiFast test may help to differentiate bacterial and viral infections. We also found that PCT is an important diagnostic and prognostic marker to distinguish viral and bacterial etiology of childhood infections and monitoring the response to antibiotic treatment. In order to reduce costs, PCT only can be studied rather than multiple biochemical parameters. However, further studies are needed to distinguish bacterial and viral infections. ■

REFERENCES

1. Kee PP, Chinnappan M, Nair A, et al. Diagnostic yield of timing blood culture collection relative to fever. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(8):846-50.
2. Huttenen R, Syrjänen J, Vuento R, et al. Current concepts in the diagnosis of blood stream infections. Are novel molecular methods useful in clinical practice? *Int J Infect Dis* 2013;17(11):e934-8.
3. Dien Bard J, McElvania TeKippe E. Diagnosis of bloodstream infections in children. *J Clin Microbiol* 2016;54(6):1418-24.
4. Hossain B, Islam MS, Rahman A, et al. Understanding bacterial isolates in blood culture and approaches used to define bacteria as contaminants: a literature review. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(5 Suppl 1):S45-51.
5. Don M, Valent F, Korppi M, et al. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int* 2009;51(1):91-6.
6. Nosrati A, Ben Tov A, Reif S. Diagnostic markers of serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days old. *Pediatr Int* 2014;56(1):47-52.
7. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):206-7.
8. Lehmann LE, Hunfeld KP, Emrich T, et al. A multiplex real-time PCR assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Med Microbiol Immunol* 2008;197(3):313-24.
9. Fields E, Chard J, Murphy MS, et al. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2013;346:f2866.
10. Chang SS, Hsieh WH, Liu TS, et al. Multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis – a systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(5):e62323.
11. Dark P, Blackwood B, Gates S, et al. Accuracy of LightCycler SeptiFast for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015;41(1):21-33.
12. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57(5):438-41.
13. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001;84(4):332-6.
14. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111(12):1805-12.
15. Nabulsi M, Hani A, Karam M. Impact of C-reactive protein test results on evidence-based decision-making in cases of bacterial infection. *BMC Pediatrics* 2012;12:140.
16. Kono T, Otsuka M, Ito M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999;41(5):496-9.
17. Tayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, et al. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005;94(2):155-8.
18. Ip M, Rainer TH, Lee N, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(2):131-6.
19. Yo CH, Hsieh PS, Lee H, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2012;60(5):591-600.
20. Nasir IA, Mele HU, Babayo A, et al. Serum procalcitonin assay for investigations and clinical management of neonatal sepsis: a review. *J Pediatr Infect Dis* 2015;10(1):3-11.
21. Fernández López A, Luaces Cubells C, García García JJ, et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):895-903.
22. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 2:S178-81.
23. Alkhali UM, Abd Al-Monem N, Abd El-Azim AA, et al. Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis. *J Glob Infect Dis* 2011;3(1):14-8.

Mortalidad neonatal y factores asociados en recién nacidos internados en una Unidad de Cuidados Neonatales

Neonatal mortality and associated factors in newborn infants admitted to a Neonatal Care Unit

Dr. Juan C. Lona Reyes^a, Dr. René O. Pérez Ramírez^a, Dr. Leonardo Llamas Ramos^a,
Dra. Larissa M. Gómez Ruiz^{a*}, Dra. Edith A. Benítez Vázquez^a y
Dra. Virginia Rodríguez Patiño^a

RESUMEN

Introducción. La mayor supervivencia de pacientes prematuros ha modificado la epidemiología de las enfermedades del recién nacido, pero la mortalidad neonatal aún es el principal componente de la mortalidad infantil. El objetivo del estudio fue cuantificar la mortalidad neonatal y los factores asociados en recién nacidos internados en una Unidad de Cuidados Neonatales.

Material y métodos. Estudio de cohorte prospectivo realizado de enero de 2016 a enero de 2017 en el Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca". Se cuantificó la incidencia de muertes y las condiciones asociadas mediante un análisis multivariado con regresión logística.

Resultados. Se registraron 9366 nacidos vivos; fueron internados en la Unidad de Cuidados Neonatales el 15% (n: 1410). La mortalidad fue de 125,5 por 1000 recién nacidos internados (IC 95%: 109-144); las principales causas fueron malformaciones o enfermedades genéticas (28,2%), infecciones (24,9%) y síndrome de dificultad respiratoria (20,9%). Las condiciones asociadas a muerte fueron edad gestacional < 37 semanas (OR 2,41; IC 95%: 1,49-3,93), peso al nacer ≤ 1500 gramos (OR 6,30; IC 95%: 4,15-9,55), dificultad respiratoria moderada/grave a los 10 minutos de vida (OR 1,89; IC 95%: 1,24-2,86), Apgar < 7 a los 5 minutos de vida (OR 9,40; IC 95%: 5,76-15,31), malformaciones congénitas (OR 5,52; IC 95%: 3,12-9,78) y menos de cinco consultas de control prenatal (OR 1,51; IC 95%: 1,09-2,08).

Conclusiones. El nacimiento prematuro, bajo peso al nacer, dificultad respiratoria, Apgar < 7, malformaciones congénitas y antecedente de < 5 consultas de control prenatal se asociaron con mayor riesgo de muerte.

Palabras clave: mortalidad perinatal, mortalidad infantil, mortalidad neonatal, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, nacimiento prematuro.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.42>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.42>

a. Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", División de Pediatría, Colonia Independencia Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:
Dr. Juan C. Lona Reyes:
carloslona5@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-4-2017
Aceptado: 25-8-2017

Cómo citar: Lona Reyes JC, Pérez Ramírez RO, Llamas Ramos L, et al. Mortalidad neonatal y factores asociados en recién nacidos internados en una Unidad de Cuidados Neonatales. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):42-48.

INTRODUCCIÓN

El cuarto Objetivo para el Desarrollo del Milenio acordado por los países miembros de la Organización de las Naciones Unidas proponía reducir en dos terceras partes la mortalidad de niños menores de cinco años en el período de 1990 a 2015;¹ sin embargo, un alto porcentaje (98%) de la mortalidad infantil continúa presentándose en países en vías de desarrollo y 60% de esta ocurre en la etapa neonatal.²⁻⁴

En México, entre los años 1990 y 2015, se registró una disminución de la tasa de mortalidad neonatal de 11,6 defunciones/1000 recién nacidos (RN) vivos a 7,07 defunciones/1000 RN vivos, pero, en los últimos años, este indicador se ha mantenido constante y sigue siendo el principal componente de la mortalidad infantil.⁵

Debido a la implementación de estrategias que han permitido mayor supervivencia de pacientes prematuros, se ha observado una variación en la epidemiología de las patologías neonatales,⁶ por lo que las principales causas de defunción también pueden estar relacionadas con esta transición epidemiológica: síndrome de dificultad respiratoria neonatal, sepsis neonatal, hemorragia intraventricular e hipertensión pulmonar persistente.^{7,8}

Se ha reportado que, además de la edad gestacional, otras condiciones que modifican el riesgo de muerte son el peso al nacer, el género masculino y las condiciones maternas, como la edad y/o el nivel de educación.⁹⁻¹²

La vigilancia de la mortalidad neonatal permite identificar subgrupos de riesgo que requieran cuidados sanitarios especiales y/o asignación de recursos. El objetivo de este estudio fue cuantificar la mortalidad neonatal y los factores asociados en RN internados en una Unidad de Cuidados Neonatales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en el Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCGJIM) de la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México. La Institución concede servicios de salud a población abierta de escasos recursos económicos. El Servicio de Neonatología está formado por la Terapia Intensiva Neonatal con 18 cunas, y Terapia Intermedia con 57 cunas. El Servicio de Epidemiología realiza el registro y la vigilancia de las muertes y sus causas.

La investigación se realizó del 25 de enero de 2016 al 25 de enero de 2017. Se incluyeron en la cohorte los RN internados en el Servicio de Neonatología; no se incluyeron pacientes que hubieran nacido en otras unidades hospitalarias y que, posteriormente, hubieran ingresado a la Institución.

Durante el estudio, se registraron todos los nacidos en el HCGJIM que fueron internados y la información de las variables analizadas fue obtenida del expediente clínico del neonato. Las variables exploradas fueron el género, la edad gestacional estimada por la escala de Capurro o Ballard, el puntaje de Apgar a los 5 minutos de vida, la escala de dificultad respiratoria (Silverman-Anderson) a los 10 minutos de vida, malformaciones al nacer, productos múltiples y la edad, escolaridad, estado civil, embarazos, factores de riesgo y número de consultas de control prenatal de la madre. Se consideraron factores de riesgo maternos la presencia de infección de vías urinarias, la ruptura prematura de membranas \geq 18 horas, corioamnionitis y fiebre sin foco aparente.

La ocurrencia de defunciones se obtuvo a partir del reporte de certificados de defunción en el Servicio de Epidemiología. A los pacientes que fueron internados y egresados del Hospital antes de terminar su período neonatal, con el consentimiento previo de los padres, se les realizó una llamada telefónica el día 28 de vida para corroborar su supervivencia.

Para cada defunción, posterior al análisis de la historia clínica y de estudios de laboratorio y gabinete, se asignó una causa básica y una causa

inmediata. Esta evaluación se realizó de forma independiente por tres neonatólogos pediatras y las causas se asignaron si dos o más de estas evaluaciones eran concordantes. En los casos en los que no existió acuerdo, se realizó un segundo análisis del evento.

Definiciones

Causa básica de defunción: es la enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos patológicos que condujeron a la muerte. Causa inmediata de defunción: es la afección que produce la muerte directamente.¹³ Mortalidad de RN internados: muertes de pacientes menores de 28 días de vida, nacidos e internados en la Unidad de Cuidados Neonatales del HCGJIM durante el período de estudio/total de pacientes nacidos e internados en la Unidad de Cuidados Neonatales del HCGJIM durante el período de estudio.

Análisis estadístico

De las variables cualitativas, se estimaron frecuencias y porcentajes; la búsqueda de asociación con la variable dependiente se evaluó con riesgo relativo (RR) e intervalos de confianza (IC) del 95% en el programa OpenEpi (http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm) usando χ^2 como prueba de contraste de hipótesis. De las variables cuantitativas, se calcularon mediana y rangos; para estas, se generaron variables dicotómicas con diferentes puntos de corte y se analizaron como variables cualitativas. Del total de variables, las que presentaron valor de $p < 0,2$ se incluyeron en el análisis multivariado con regresión logística en el programa IBM SPSS Statistics versión 20. El análisis de las condiciones asociadas a muerte se realizó con el total de defunciones por considerar que el riesgo no se delimitaba por los días de vida del RN. El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del HCGJIM con registro 00079.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, se registraron 9366 nacidos vivos y fueron internados en el Departamento de Neonatología el 15% (n: 1410). De los pacientes ingresados el 54,3% (n: 765) fueron de género masculino y el 45,5% (n: 641), femenino; cuatro pacientes presentaron genitales ambiguos.

La mediana de edad gestacional fue de 36,5 semanas (máxima: 42; mínima: 24). El 52,2% (n: 736) presentaron edad gestacional menor de 37 semanas y el 12,8% (n: 180), edad gestacional \leq 32 semanas. La mediana de peso

al nacer fue de 2360 gramos (máximo: 5380; mínimo: 500). El 54,5% (n: 768) tuvieron peso menor de 2500 gramos y el 17,5% (n: 247), peso igual a 1500 gramos o menor.

El 63,5% (n: 895) nacieron por cesárea; presentaron puntaje de Apgar menor de 7 a los 5 minutos el 8,2% (n: 116) y menor de 5 el 3,8% (n: 54). Presentaron dificultad respiratoria desde los primeros 10 minutos de vida el 34,3% (n: 484) y dificultad respiratoria de moderada a grave (Silverman mayor de tres) el 16% (n: 226). El 9,4% (n: 132) fueron productos múltiples y el 7,1% (n: 100) presentaron alguna malformación física al nacer.

La mediana de edad materna fue 23 años (máxima: 45; mínima: 12); fueron madres solteras el 17,9% (n: 252) y primigestas, el 35,5% (n: 500).

Acudieron a control prenatal a menos de cinco consultas el 27,8% (n: 392) y presentaron control prenatal nulo el 4,4% (n: 62). El 23,7% (n: 334) de las madres tuvieron escolaridad no mayor que primaria y el 2,9% (n: 41) fueron analfabetas.

Se cuantificaron 192 defunciones; quince se presentaron en pacientes mayores de 28 días. La mortalidad en RN internados en la Unidad de Cuidados Neonatales se estimó de 125,5 eventos por 1000 RN internados (IC 95%: 109-144). La incidencia de muerte que incluyó las defunciones fuera del período neonatal fue de 136,2 eventos por 1000 RN internados (IC 95%: 119-155).

El 83,3% (n: 160) de las defunciones se presentaron en pacientes < 37 semanas de gestación; el 75% (n: 120) de estas, durante

TABLA 1. Causas de muerte en recién nacidos internados en la Unidad de Cuidados Neonatales del Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"

	n (%)
Malformaciones o enfermedades genéticas	50 (28,2)
Malformaciones cardíacas	14
Malformaciones del sistema nervioso central	11
Malformaciones del tracto digestivo	4
Displasias esqueléticas	4
Síndrome de Edwards	4
Hernia diafragmática	3
Secuencia de Potter	2
Artrogriposis congénita múltiple	2
Mucopolisacaridosis tipo IV (1), secuencia de Pierre Robin (1), síndrome de Patau (1), pentalogía de Cantrell (1), hipoplasia pulmonar (1), epidermolísis bullosa (1)	6
Enfermedades respiratorias	45 (25,4)
Síndrome de dificultad respiratoria	37
Hipertensión pulmonar persistente	2
Apnea del prematuro	2
Taquipnea transitoria del recién nacido	1
Derrame pleural (1), hidrotórax (1), neumotórax (1)	3
Enfermedades infecciosas	44 (24,9)
Sepsis neonatal confirmada microbiológicamente	17
Enterocolitis necrotizante	11
Neumonía	12
Sepsis sin germen aislado	2
Sífilis congénita (1), infección prenatal por el virus de la varicela (1)	2
Trastornos hemorrágicos	21 (11,9)
Hemorragia intraventricular	13
Feto y recién nacido afectado por desprendimiento placentario	2
Hemorragia pulmonar	2
Coagulación intravascular diseminada	2
Hemorragia masiva del cordón umbilical (1), hematoma subgaleal (1)	2
Asfixia perinatal	9 (5,1)
Otros	8 (4,5)
Hidropesía fetal	3
Inmadurez extrema	2
Insuficiencia renal	1
Restricción del crecimiento intrauterino III	1
Perforación gástrica	1
Total	177

los primeros siete días de vida; la mortalidad estimada para pacientes prematuros fue de 217,4 defunciones por 1000 internados. Los pacientes con peso al nacer \leq 1500 gramos presentaron el 57,3% (n: 110) de las muertes; la mortalidad para este grupo fue de 445 defunciones por 1000 internados y el 78,2% (n: 86) fueron en la primera semana de vida.

Durante el período neonatal, el síndrome de dificultad respiratoria fue la causa básica de muerte en el 20,9% de los pacientes; el resto se atribuyeron a procesos infecciosos (24,9%), malformaciones o enfermedades genéticas (28,2%), trastornos hemorrágicos (11,9%) y asfixia perinatal (5,1%), *Tabla 1*. En los pacientes que murieron fuera

del período neonatal, la sepsis neonatal tardía fue la causa de muerte en el 46,7% (n: 7), mientras que la displasia broncopulmonar y las malformaciones causaron un 26,6% (n: 4), respectivamente.

Las causas directas de muerte en el período neonatal fueron insuficiencia respiratoria en el 32,4% (n: 57), choque hipovolémico en el 18,7% (n: 33), choque cardiogénico en el 18,2% (n: 32), choque séptico en el 18,2% (n: 32) y choque mixto en el 12,5% (n: 22); en un paciente, se consideró como causa directa un estado de hiperpotasemia. En pacientes mayores de 28 días de vida, las causas directas de muerte fueron choque séptico (n: 7), choque cardiogénico (n: 5), insuficiencia respiratoria (n: 2) y choque hipovolémico (n: 1).

TABLA 2. Incidencia de muerte en recién nacidos internados en el Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" en función de sus características clínicas y demográficas con riesgo relativo e intervalo de confianza del 95%

	Número de pacientes	Eventos de muerte	Incidencia por 1000 pacientes	RR	IC 95%	p
Género*						
Masculino	764	100	130,9	0,94	0,72–1,23	0,66
Femenino	641	89	138,8			
Edad gestacional < 37 semanas						
Presente	736	160	217,4	4,6	3,18–6,59	< 0,001
Ausente	674	32	47,5			
Edad gestacional \leq 32 semanas						
Presente	180	87	483,3	5,7	4,47–7,18	< 0,001
Ausente	1230	105	85,4			
Peso < 2500 g						
Presente	768	155	201,8	3,5	2,49–4,93	< 0,001
Ausente	642	37	57,6			
Peso \leq 1500 g						
Presente	247	110	445,3	6,3	4,92–8,12	< 0,001
Ausente	1163	82	70,5			
Vía de nacimiento						
Cesárea	895	127	141,9,	1,1	0,85–1,49	0,41
Parto	515	65	126,2			
Apgar < 7 al minuto 5 de vida						
Presente	116	66	569	5,8	4,65–7,35	< 0,001
Ausente	1294	126	97,4			
Apgar < 5 al minuto 5 de vida						
Presente	54	35	648,1	5,6	4,38–7,16	< 0,001
Ausente	1356	157	115,8			
Silverman \geq 1 al minuto 10 de vida						
Presente	484	87	179,7	1,6	1,22–2,06	< 0,001
Ausente	926	105	113,4			
Silverman > 3 al minuto 10 de vida						
Presente	226	55	243,3	2,1	1,59–2,78	< 0,001
Ausente	1184	137	115,7			
Productos múltiples						
Presente	132	25	189,4	1,4	0,99–2,12	0,06
Ausente	1278	167	130,7			
Malformaciones al nacer						
Presente	100	34	340	2,8	2,07–3,84	< 0,001
Ausente	1310	158	120,1			

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%. * No se incluyeron cuatro pacientes con genitales ambiguos.

La incidencia de muerte en función de la presencia o ausencia de condiciones en estudio con RR e IC 95% se muestran en la *Tabla 2 y 3*.

Se realizó un análisis multivariado independiente para condiciones maternas y del RN; para cada uno, se incluyeron las variables que

presentaron valor de $p < 0,2$ y se excluyeron paso a paso en función de su significancia estadística y la influencia que tenían para otras variables dentro de cada modelo. Los factores de riesgo identificados mediante análisis multivariado se enlistan en la *Tabla 4*.

TABLA 3. Incidencia de muerte en recién nacidos internados en el Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" en función de las características maternas con riesgo relativo e intervalo de confianza del 95%

	Número de pacientes	Eventos de muerte	Incidencia por 1000 pacientes	RR	IC 95%	p
Madre \leq 15 años						
Presente	30	3	100	0,73	0,25–2,15	0,56
Ausente	1380	189	137			
Madre \leq 20 años						
Presente	480	67	139,6	1,04	0,79–1,37	0,79
Ausente	930	125	134,4			
Madre \geq 35 años						
Presente	180	24	133,3	0,98	0,66–1,45	0,91
Ausente	1230	168	136,6			
Control prenatal $<$ 5 consultas						
Presente	392	68	173,5	1,42	1,08–1,87	0,01
Ausente	1018	124	121,8			
Control prenatal nulo						
Presente	62	9	145,2	1,07	0,58–1,99	0,83
Ausente	1348	183	135,8			
Madre soltera						
Presente	252	33	130,9	0,95	0,67–1,35	0,79
Ausente	1158	159	137,3			
Madre primigesta						
Presente	500	60	120	0,83	0,62–1,1	0,19
Ausente	910	132	145			
Antecedentes de aborto						
Presente	276	39	141,3	1,05	0,76–1,45	0,78
Ausente	1134	153	134,9			
Escolaridad materna, primaria o menor						
Presente	334	51	152,7	1,17	0,87–1,57	0,32
Ausente	1076	141	131			
Escolaridad materna, licenciatura						
Presente	55	9	163,6	1,21	0,66–2,24	0,54
Ausente	1355	183	135			
Factores de riesgo maternos						
Presente	287	32	111,5	0,78	0,55–1,12	0,17
Ausente	1123	160	142,5			

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

TABLA 4. Análisis multivariado de condiciones asociadas a muerte neonatal

	Exp (B)	IC 95% para OR	
	OR	Inferior	Superior
Prematuridad (edad gestacional $<$ 37 semanas) ^a	2,41	1,49	3,93
Peso al nacer \leq 1500 gramos ^a	6,30	4,15	9,55
Dificultad respiratoria moderada/grave ^a	1,89	1,24	2,86
Apgar $<$ 7 a los 5 minutos de vida ^a	9,40	5,76	15,31
Malformaciones al nacer ^a	5,52	3,12	9,78
Menos de cinco consultas de control prenatal ^b	1,51	1,09	2,08

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%. ^(a) Condiciones del neonato; ^(b) Condiciones de la madre.

DISCUSIÓN

La mortalidad en RN internados en la Unidad de Cuidados Neonatales del HCGJIM fue mayor que la tasa nacional (7,07 / 1000 RN vivos),⁵ debido a que la población atendida presentaba características demográficas diferentes, con alta prevalencia de RN prematuros y/o con peso muy bajo al nacer.

En Estados Unidos de América, Manuck et al.,¹⁴ observaron que, a menor edad gestacional, se presentaba mayor mortalidad. Cuantificaron frecuencias de muerte de 44,2% en RN de < 24 semanas de gestación y menos del 1% en neonatos de 32 o más semanas. En nuestro estudio, la mortalidad fue mayor; en pacientes de 32 o menos semanas de gestación, la frecuencia fue del 48,3% y, en neonatos de 32,1 a 36,9 semanas, fue del 13,1%.

De acuerdo con la información de la Red Neonatal Neocosur,¹⁵ la mortalidad global en pacientes con peso muy bajo al nacer es de 26% (IC 95%: 25-26,9) y se relaciona inversamente con la edad gestacional. La supervivencia en función de las semanas de gestación varía del 28,6% al 90,6% en los RN de 24 y 31 semanas, respectivamente. En la cohorte de RN del HCGJIM, los pacientes con peso \leq 1500 gramos mostraron mortalidad del 44,5% (IC 95%: 38,4-50,7), frecuencia mayor que la reportada en países de Sudamérica.

En este estudio, las principales causas de muerte fueron malformaciones o enfermedades genéticas, pero solo el 7,1% de los pacientes internados mostraron esta condición. A nivel mundial, la frecuencia de defectos congénitos es del 2% al 3% y, en países de Latinoamérica, como Chile, Cuba y Costa Rica, los defectos congénitos son una de las principales causas de muerte durante el primer año de vida.¹⁶ En Argentina, estas anomalías representan el 26% de las defunciones infantiles y superan como causa de muerte los trastornos relacionados con la prematuridad. De modo similar a nuestros hallazgos, Bidondo et al.,¹⁷ observaron que, en el período neonatal, las anomalías congénitas mostraban una letalidad del 18,1%, con menor riesgo de muerte en pacientes de mayor edad gestacional (OR 0,79; IC 95%: 0,68-0,91).

Sônia Lansky et al.,¹⁰ en un estudio de base hospitalaria, cuantificaron la mortalidad neonatal de 11,1 muertes/1000 nacidos vivos. Un tercio de las muertes fueron atribuidas a prematuridad, seguida por malformaciones congénitas en el 22,8%, infecciones en el 18,5% y asfixia en el 7%. Se observó que el peso al nacer < 2500 gramos

(OR 5,19; IC 95%: 2,44-11,04), las malformaciones congénitas (OR 16,55; IC 95%: 6,47-42,38), un puntaje de Apgar menor de 7 a los 5 minutos de vida (OR 15,79; IC 95%: 6,54-38,14) y el género masculino (OR 1,49; IC 95%: 1,08-2,05) incrementaron el riesgo de muerte.

En el HCGJIM, el 83,3% de las muertes neonatales se presentaron en pacientes prematuros y las causas más frecuentes fueron malformaciones o enfermedades genéticas, enfermedades respiratorias e infecciones. De modo similar a lo reportado por Lansky et al.,¹⁰ el peso al nacer \leq 1500 gramos, las malformaciones congénitas y el puntaje de Apgar < 7 a los 5 minutos de vida incrementaron de forma significativa el riesgo de muerte.

Deblew et al.,⁹ en Etiopía, describieron una mortalidad neonatal de 35,5/1000 RN vivos (IC 95%: 28,3-42,6). Las causas de muerte definidas mediante autopsias verbales fueron asfixia perinatal en el 47,5%, infecciones neonatales en el 34,3% y patologías relacionadas con prematuridad en el 11,1%. Las condiciones asociadas a muerte fueron \geq 4 consultas de control prenatal (OR 0,35; IC 95%: 0,18-0,68), nacimiento en un centro de salud (OR 0,43; IC 95%: 0,17-0,99), edad gestacional menor de 37 semanas (OR 2,09; IC 95%: 1,03-4,22), la presencia de complicaciones obstétricas durante el parto (OR 6,77; IC 95%: 3,82-12,00), ruptura prematura de membranas > 12 h (OR 7,74; IC 95%: 2,27-26,4) y productos gemelares (OR 8,21; IC 95%: 3,46-19,47).

En pacientes del HCGJIM, se observó que el antecedente materno de menos de cinco consultas de control prenatal incrementaba la probabilidad de muerte un 51%. Una posible explicación a este hallazgo es que una vigilancia no constante del embarazo conduce a que no se identifiquen comorbilidades maternas o fetales que puedan ser atendidas oportunamente.

Anualmente, en el mundo, se embarazan 14 millones de mujeres de 15 a 19 años de edad. Diferentes estudios han identificado que las defunciones neonatales se relacionan con ser madre adolescente^{3,4,10} y el riesgo es mayor si, además, son madres solteras (OR 3,6; $p \leq 0,01$), de bajo nivel de educación ($p \leq 0,01$) y con complicaciones durante el embarazo (OR 2,6; $p \leq 0,01$).³ O. K. Ezeh et al., identificaron que los factores asociados con mortalidad neonatal fueron productos pequeños (OR 2,10; IC 95%: 1,77-2,50), edad de la madre menor de 20 años (OR 4,07; IC 95%: 2,83-5,86) y vivir en un área rural (OR 1,26; IC 95%: 1,03-1,55).⁴ En

pacientes del HCGJIM, no se observó que la edad materna, su escolaridad, el estado civil o la presencia de factores de riesgo, como infección urinaria, ruptura prematura de membranas o corioamnionitis, incrementaran el riesgo de muerte.

Dados los hallazgos de este estudio, es importante conocer e implementar intervenciones para mejorar la supervivencia de pacientes prematuros, como la atención especializada del embarazo y el trabajo de parto,^{2,18,19} el uso de corticoides prenatales,²⁰ la lactancia materna en las primeras 24 horas de vida,²¹ e incrementar los recursos en cuidados a la salud.^{22,23}

Las limitaciones de esta investigación son el haberse realizado con una muestra hospitalaria que puede ser diferente a la población general y un tamaño de muestra insuficiente para subgrupos específicos como son madres < 15 años o con nulo control prenatal.

CONCLUSIONES

La mortalidad neonatal en RN internados fue de 125,5 eventos por 1000 RN internados y las principales causas fueron malformaciones o enfermedades genéticas (28,2%), infecciones (24,9%) y síndrome de dificultad respiratoria del RN (20,9%). Los pacientes prematuros, con bajo peso al nacer, dificultad respiratoria, Apgar < 7 a los cinco minutos de vida, con malformaciones al nacer y con antecedente de menos de cinco consultas de control prenatal presentaron mayor riesgo de muerte. ■

REFERENCIAS

- Murray CJ, Laakso T, Shibuya K, et al. Can we achieve Millennium Development Goal 4? New analysis of country trends and forecasts of under-5 mortality to 2015. *Lancet* 2007;370(9592):1040-54.
- Tura G, Fantahun M, Worku A. The effect of health facility delivery on neonatal mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:18.
- Ramaiya A, Kiss L, Baraitser P, et al. A systematic review of risk factors for neonatal mortality in adolescent mother's in Sub Saharan Africa. *BMC Res Notes* 2014;7:750.
- Ezeh OK, Agho KE, Dibley MJ, et al. Determinants of Neonatal Mortality in Nigeria: Evidence from de 2008 demographic and Health Survey. *BMC Public Health* 2014;14:521.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Demografía y Población. Estadísticas de Mortalidad y Natalidad 1990-2015 [sitio de internet]. México, INEGI, 2017. [Acceso: marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/registros/vitales/mortalidad/default.html>.
- Feria-Kaiser C, Vargas MH, Furuya MEY. Cambios epidemiológicos de 1992 a 2007 en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Gac Med Mex* 2013;149:5-15.
- Miranda-Del-Olmo H, Cardiel-Marmolejo LE, Reynoso E, et al. Morbilidad y mortalidad en el RN prematuro del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen (Mex)* 2003;66(1):22-8.
- Pérez-Zamudio R, López-Terrones C, Rodríguez-Barboza A. Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro en el Hospital General de Irapuato. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(4):299-303.
- Debelew GT, Afework MF, Yalew AW. Determinants and Causes of Neonatal Mortality in Jimma Zone, Southwest Ethiopia: A multilevel analysis of prospective follow up study. *PLoS One* 2014;9(9):e107184.
- Lansky S, De Lima-Friche A, Silva A, et al. Birth in Brazil survey: neonatal mortality, pregnancy and childbirth quality of care. *Cad Saude Publica* 2014;30(Suppl 1):S1-15.
- Osorno-Covarrubias L, Watty-Cáceres C, Alonz-Vázquez F, et al. Influencia de los antecedentes maternos en la mortalidad. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(12):730-8.
- Kozuki N, Lee ACC, Silvera MF, et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2013;13(Suppl 3):S2.
- Organización Panamericana de la Salud. Curso virtual sobre el correcto llenado del Certificado de Defunción. [Sitio de internet]. Washington, OPS, 2014. [Acceso: marzo de 2015]. Disponible en: <https://mooc.campusvirtualsp.org/enrol/index.php?id=3>.
- Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(1):103.e1-103.e14.
- Fernández R, D'Apemont I, Domínguez A, et al. Supervivencia y morbilidad en recién nacido de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(5):405-12.
- Barboza-Arguello MP, Benavides-Lara A, Umaña L, et al. Mortalidad infantil por defectos congénitos en Costa Rica, 1981-2010. *Rev Panam Salud Publica* 2013;34(5):304-11.
- Bidondo MP, Groisman B, Gili JA, Liascovich R, et al. Estudio de prevalencia y letalidad neonatal en pacientes con anomalías congénitas seleccionadas con datos del Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):295-302.
- Imdad A, Mullany LC, Baqui AH, et al. The effect of umbilical cord cleansing with chlorhexidine on omphalitis and neonatal mortality in community settings in developing countries: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2013;13(Suppl 3):S15.
- Soubeiga D, Gauvin L, Hatem MA, et al. Birth preparedness and complication readiness (BPCR) interventions to reduce maternal and neonatal mortality in developing countries: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:129.
- Aleman A, Cafferata M, Gibbons L, et al. Use of antenatal corticosteroids for preterm birth in Latin America: providers knowledge, attitudes and practices. *Reprod Health* 2013;10:4.
- Debes AK, Kohli A, Walker N, et al. Time to initiation of breastfeeding and neonatal mortality: a systematic review. *BMC Public Health* 2013;13(Suppl 3):S19.
- Govande V, Ballard A R, Koneru M, et al. Trends in the neonatal mortality rate in the last decade with respect to demographic factors and health care resources. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015;28(3):304-6.
- Pallás Alonso CR, Arriaga Redondo M. Nuevos aspectos en torno a la prematuridad. *Evid Pediatr* 2008;4(2):26.

Neonatal mortality and associated factors in newborn infants admitted to a Neonatal Care Unit

Juan C. Lona Reyes, M.D.^a, René O. Pérez Ramírez, M.D.^a, Leonardo Llamas Ramos, M.D.^a, Larissa M. Gómez Ruiz, M.D.^{a*}, Edith A. Benítez Vázquez, M.D.^a and Virginia Rodríguez Patiño, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. The increasing survival rate of preterm infants has altered the epidemiology of neonatal diseases; however, neonatal mortality is still the main component of child mortality. The objective of this study was to evaluate neonatal mortality and associated factors in newborn infants admitted to a neonatal care unit.

Material and methods. Prospective cohort study conducted between January 2016 and January 2017 at Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca." The incidence of deaths and associated conditions was evaluated using a multivariate logistic regression analysis.

Results. A total of 9366 live births were registered; 15% (n:1410) of these were admitted to the neonatal care unit. The mortality rate was 125.5 per 1000 hospitalized newborn infants (95% confidence interval [CI]: 109-144); the main reasons for admission were congenital malformations or genetic disorders (28.2%), infections (24.9%), and respiratory distress (20.9%). The conditions associated with death were gestational age < 37 weeks (OR: 2.41, 95% CI: 1.49-3.93), birth weight ≤ 1500 grams (OR: 6.30, 95% CI: 4.15-9.55), moderate/severe respiratory distress at 10 minutes (OR: 1.89, 95% CI: 1.24-2.86), Apgar score < 7 at 5 minutes (OR: 9.40, 95% CI: 5.76-15.31), congenital malformations (OR: 5.52, 95% CI: 3.12-9.78), and less than 5 antenatal care visits (OR: 1.51, 95% CI: 1.09-2.08).

Conclusions. Preterm birth, low birth weight, respiratory distress, Apgar score < 7, congenital malformations, and a history of < 5 antenatal care visits were associated with a higher risk for death.

Key words: perinatal mortality, child mortality, neonatal mortality, neonatal respiratory distress syndrome, preterm birth.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.42>

To cite: Lona Reyes JC, Pérez Ramírez RO, Llamas Ramos L, et al. Neonatal mortality and associated factors in newborn infants admitted to a Neonatal Care Unit. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):42-48.

a. Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca," Department of Pediatrics, Colonia Independencia Guadalajara, Jalisco, Mexico.

E-mail address
Juan C. Lona Reyes, M.D.:
carloslona5@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 4-22-2017
Accepted: 8-25-2017

INTRODUCTION

Millennium Development Goal 4, agreed by the United Nations member states, proposed to reduce by two thirds, between 1990 and 2015, the under-five mortality rate;¹ however, a high percentage (98%) of child mortality still takes place in developing countries and 60% of it occurs in the neonatal period.²⁻⁴

In Mexico, between 1990 and 2015, the neonatal mortality rate reduced from 11.6 deaths per 1000 live newborn infants (NBIs) to 7.07 deaths per 1000 live NBIs; however, in recent years, this indicator has remained constant and is still the main component of child mortality.⁵

Thanks to the implementation of strategies that have led to an increased survival among preterm patients, a variation has been observed in the epidemiology of neonatal diseases;⁶ for this reason, the main causes of death may be related to such epidemiological transition: neonatal respiratory distress syndrome, neonatal sepsis, intraventricular hemorrhage, and persistent pulmonary hypertension.^{7,8}

It has been reported that, in addition to gestational age, other conditions that affect the risk for death are birth weight, male gender, and maternal conditions, such as age and/or level of education.⁹⁻¹² Neonatal mortality surveillance helps to identify subgroups at risk that require special health care and/or resource allocation. The objective of this study was to evaluate neonatal mortality and associated factors in NBIs admitted to a neonatal care unit.

POPULATION AND METHODS

A prospective cohort study was conducted at Hospital Civil de

Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” (HCGJIM) in the city of Guadalajara, Jalisco, Mexico. HCGJIM provides health services to an open, low-resource population. The Division of Neonatology is made up by a neonatal intensive care unit with 18 cribs and an intermediate care unit with 57 cribs. The Department of Epidemiology is responsible for recording and monitoring deaths and their causes.

The study was conducted between January 25th, 2016 and January 25th, 2017. The cohort included NBIs admitted to the Department of Neonatology; patients who were born in a different hospital facility and who were subsequently admitted to this hospital were excluded.

During the study, all infants born and hospitalized in HCGJIM were recorded; analyzed outcome measures were collected from the NBI’s medical record. Studied outcome measures were sex, gestational age estimated according to Capurro’s or Ballard’s score, Apgar score at 5 minutes, respiratory distress score (Silverman-Anderson) at 10 minutes, congenital malformations, multiple pregnancy, maternal age, level of maternal education, marital status, number of pregnancies, risk factors, and number of antenatal care visits. Maternal risk factors were the presence of urinary tract infection, premature rupture of membranes ≥ 18 hours, chorioamnionitis, and fever without a source of infection.

The number of deaths was obtained based on death certificates registered at the Department of Epidemiology. Patients who were admitted to and discharged from the hospital before the end of their neonatal period, upon obtaining the consent from their parents, were called at 28 days of life to corroborate survival.

Each death was allocated a basic cause and an immediate cause once the medical records and lab and specialized tests were analyzed. This assessment was done independently by three neonatologist pediatricians, and the causes were allocated if two or more of these assessments were consistent. If there was no agreement, the event was analyzed a second time.

Definitions

Basic cause of death: disease or injury that has initiated the train of morbid events leading to death. Immediate cause of death: disease directly leading to death.¹³ Mortality of hospitalized NBIs: deaths of patients younger than 28 days of life,

born in and admitted to the neonatal care unit of HCGJIM in the study period / total number of patients born in and admitted to the neonatal care unit of HCGJIM in the study period.

Statistical analysis

Frequency and percentage were estimated as qualitative outcome measures; to establish an association with the dependent outcome measure, relative risk (RR) and 95% confidence intervals (CIs) were introduced in the OpenEpi software (http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm) using a χ^2 test to verify the hypothesis. Median and range were estimated as quantitative outcome measures; to this end, dichotomous outcome measures were estimated using different cut-off points and analyzed as qualitative outcome measures. Out of all outcome measures, those with a p value < 0.2 were included in the multivariate logistic regression analysis using the IBM SPSS Statistics software, version 20. Conditions associated with death were analyzed based on the total number of deaths because we considered that the risk was not restricted by the NBIs’ days of life. The project was approved by the Ethics and Research Committees of HCGJIM under registry no. 00079.

RESULTS

During the study period, 9366 live births were recorded; 15% (n: 1410) of them were admitted to the Department of Neonatology. Among admitted patients, 54.3% (n: 765) were males and 45.5% (n: 641), females; 4 patients had ambiguous genitalia.

Patients’ median gestational age was 36.5 weeks (maximum: 42; minimum: 24). The gestational age was < 37 weeks in 52.2% (n: 736) and ≤ 32 weeks in 12.8% (n: 180). Patients’ median birth weight was 2360 grams (maximum: 5380; minimum: 500). Birth weight was less than 2500 grams in 54.5% (n: 768) and 1500 grams or less in 17.5% (n: 247).

Besides, 63.5% (n: 895) of patients were born by C-section; 8.2% (n: 116) had an Apgar score < 7 at 5 minutes, and 3.8% (n: 54), an Apgar score < 5 . Respiratory distress occurred since the first 10 minutes of life in 34.3% (n: 484) of patients, whereas moderate / severe respiratory distress (Silverman score > 3) occurred in 16% (n: 226). Besides, 9.4% (n: 132) of NBIs corresponded to multiple pregnancies and 7.1% (n: 100) had a congenital malformation. The median maternal age was 23 years (maximum: 45; minimum: 12); 17.9% (n: 252) of women were single mothers and

35.5% (n: 500) were primiparous.

Also, 27.8% (n: 392) had less than 5 antenatal care visits, and 4.4% (n: 62) received no antenatal care at all. In relation to education, 23.7% (n: 334) of mothers had completed only primary education and 2.9% (n: 41) were illiterate.

A total of 192 deaths were registered; 15 occurred in patients older than 28 days. The mortality rate among NBIs admitted to the neonatal care unit was estimated at 125.5 events per 1000 hospitalized NBIs (95% CI: 109-144). The incidence of death that included deaths occurring beyond the neonatal period was 136.2 events per 1000 hospitalized NBIs (95% CI: 119-155).

In this regard, 83.3% (n: 160) of deaths occurred in patients born at < 37 weeks of gestation; 75%

(n: 120) of these, in the first week of life; mortality among preterm patients was estimated at 217.4 deaths per 1000 hospitalized NBIs. Patients with a birth weight \leq 1500 grams accounted for 57.3% (n: 110) of deaths; in this group, the mortality rate was 445 deaths per 1000 hospitalized NBIs, and 78.2% (n: 86) occurred in the first week of life.

During the neonatal period, respiratory distress syndrome was the basic cause of death in 20.9% of patients; the rest were attributed to infectious processes (24.9%), congenital malformations or genetic disorders (28.2%), hemorrhagic disorders (11.9%), and perinatal asphyxia (5.1%), Table 1. Among patients who died beyond the neonatal period, late neonatal sepsis was the cause of death in 46.7% (n: 7), whereas bronchopulmonary dysplasia

TABLE 1. Causes of death among newborn infants admitted to the Neonatal Care Unit of Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"

	n (%)
Congenital malformations or genetic disorders	50 (28.2)
Heart malformations	14
Central nervous system malformations	11
Digestive tract malformations	4
Skeletal dysplasias	4
Edwards syndrome	4
Diaphragmatic hernia	3
Potter sequence	2
Arthrogyrosis multiplex congenita	2
Mucopolysaccharidosis type IV (1), Pierre Robin sequence (1), Patau syndrome (1), pentalogy of Cantrell (1), pulmonary hypoplasia (1), epidermolysis bullosa (1)	6
Respiratory diseases	45 (25.4)
Respiratory distress syndrome	37
Persistent pulmonary hypertension	2
Apnea of prematurity	2
Transient tachypnea of the newborn	1
Pleural effusion (1), hydrothorax (1), pneumothorax (1)	3
Infectious diseases	44 (24.9)
Microbiologically-confirmed neonatal sepsis	17
Necrotizing enterocolitis	11
Pneumonia	12
Sepsis without known isolated microorganism	2
Congenital syphilis (1), antenatal varicella infection (1)	2
Hemorrhagic disorders	21 (11.9)
Intraventricular hemorrhage	13
Unborn child and newborn infant affected by abruptio placentae	2
Pulmonary hemorrhage	2
Disseminated intravascular coagulation	2
Massive hemorrhage from the umbilical cord (1), subgaleal hematoma (1)	2
Perinatal asphyxia	9 (5.1)
Other	8 (4.5)
Hydropsfetalis	3
Extreme immaturity	2
Renal failure	1
Intrauterine growth restriction type III	1
Gastric perforation	1
Total	177

and congenital malformations caused 26.6% (n: 4), respectively.

The direct causes of death in the neonatal period were respiratory failure in 32.4% (n: 57), hypovolemic shock in 18.7% (n: 33), cardiogenic shock in 18.2% (n: 32), septic shock in 18.2% (n: 32), and mixed shock in 12.5% (n: 22); in the case of 1 patient, hyperkalemia was considered the direct cause of death. Among patients older than 28 days of life, the direct causes of death were septic shock (n: 7), cardiogenic shock (n: 5), respiratory failure (n: 2), and hypovolemic shock (n: 1).

The incidence of death based on the presence or absence of studied conditions, with RR and

95% CI, is shown in *Tables 2 and 3*.

An independent multivariate analysis was done for maternal and neonatal conditions; for each, outcome measures with a *p* value < 0.2 were included and then excluded in a stepwise manner based on their statistical significance and influence on other outcome measures within each model. Risk factors identified in a multivariate analysis are shown in *Table 4*.

DISCUSSION

The mortality rate among NBIs admitted to the neonatal care unit of HCGJIM was higher than that observed at a national level (7.07/1000 live NBIs),⁵ given that the population seen here

TABLE 2. Incidence of deaths among newborn infants admitted to Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" based on clinical and demographic characteristics, relative risk and 95% confidence interval

	Number of patients	Death events	Incidence per 1000 patients	RR	95% CI	<i>p</i>
Sex*						
Male	764	100	130.9	0.94	0.72–1.23	0.66
Female	641	89	138.8			
Gestational age < 37 weeks						
Present	736	160	217.4	4.6	3.18–6.59	< 0.001
Absent	674	32	47.5			
Gestational age ≤ 32 weeks						
Present	180	87	483.3	5.7	4.47–7.18	< 0.001
Absent	1230	105	85.4			
Weight < 2500 g						
Present	768	155	201.8	3.5	2.49–4.93	< 0.001
Absent	642	37	57.6			
Weight ≤ 1500 g						
Present	247	110	445.3	6.3	4.92–8.12	< 0.001
Absent	1163	82	70.5			
Delivery mode						
C-section	895	127	141.9	1.1	0.85–1.49	0.41
Vaginal delivery	515	65	126.2			
Apgar score < 7 at 5 minutes						
Present	116	66	569	5.8	4.65–7.35	< 0.001
Absent	1294	126	97.4			
Apgar score < 5 at 5 minutes						
Present	54	35	648.1	5.6	4.38–7.16	< 0.001
Absent	1356	157	115.8			
Silverman score ≥ 1 at 10 minutes						
Present	484	87	179.7	1.6	1.22–2.06	< 0.001
Absent	926	105	113.4			
Silverman score > 3 at 10 minutes						
Present	226	55	243.3	2.1	1.59–2.78	< 0.001
Absent	1184	137	115.7			
Multiple pregnancy						
Present	132	25	189.4	1.4	0.99–2.12	0.06
Absent	1278	167	130.7			
Congenital malformations						
Present	100	34	340	2.8	2.07–3.84	< 0.001
Absent	1310	158	120.1			

RR: relative risk; CI: confidence interval. * Four patients with

had different demographic characteristics, with a high prevalence of preterm and/or very low birth weight NBIs.

In the United States, Manuck et al.¹⁴ observed that at a lower gestational age, the mortality was higher. The authors identified that the

frequency of death was 44,2% among NBIs born at < 24 weeks of gestation and less than 1% among those born at ≥ 32 weeks. In our study, mortality was higher; its rate was 48.3% among patients born at ≤ 32 weeks of gestation, and 13.1% among those born at 32.1-36.9 weeks.

TABLE 3. Incidence of deaths among newborn infants admitted to Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" based on maternal characteristics, relative risk and 95% confidence interval

	Number of patients	Death events	Incidence per 1000 patients	RR	95% CI	p
Mother ≤ 15 years						
Present	30	3	100	0.73	0.25–2.15	0.56
Absent	1380	189	137			
Mother ≤ 20 years						
Present	480	67	139.6	1.04	0.79–1.37	0.79
Absent	930	125	134.4			
Mother ≤ 35 years						
Present	180	24	133.3	0.98	0.66–1.45	0.91
Absent	1230	168	136.6			
Antenatal care with < 5 visits						
Present	392	68	173.5	1.42	1.08–1.87	0.01
Absent	1018	124	121.8			
No antenatal care						
Present	62	9	145.2	1.07	0.58–1.99	0.83
Absent	1348	183	135.8			
Single mother						
Present	252	33	130.9	0.95	0.67–1.35	0.79
Absent	1158	159	137.3			
Primiparous						
Present	500	60	120	0.83	0.62–1.1	0.19
Absent	910	132	145			
History of miscarriage/abortion						
Present	276	39	141.3	1.05	0.76–1.45	0.78
Absent	1134	153	134.9			
Level of education, primary or lower education						
Present	334	51	152.7	1.17	0.87–1.57	0.32
Absent	1076	141	131			
Level of education, university degree						
Present	55	9	163.6	1.21	0.66–2.24	0.54
Absent	1355	183	135			
Maternal risk factors						
Present	287	32	111.5	0.78	0.55–1.12	0.17
Absent	1123	160	142.5			

RR: relative risk; CI: confidence interval.

TABLE 4. Multivariate analysis of conditions associated with neonatal death

	Exp (B)	95% CI for OR	
	OR	Lower	Upper
Prematurity (gestational age < 37 weeks) ^a	2.41	1.49	3.93
Birth weight ≤ 1500 grams ^a	6.30	4.15	9.55
Moderate/severe respiratory distress ^a	1.89	1.24	2.86
Apgar score < 7 at 5 minutes ^a	9.40	5.76	15.31
Congenital malformations ^a	5.52	3.12	9.78
Less than 5 antenatal care visits ^b	1.51	1.09	2.08

OR: odds ratio; CI: confidence interval. (a) Neonatal conditions; (b) Maternal conditions.

According to the information provided by the Neocosur Neonatal Network,¹⁵ overall mortality among patients with a very low birth weight was 26% (95% CI: 25-26.9) and was inversely related to gestational age. Survival based on weeks of gestation ranges from 28.6% to 90.6% among NBIs born at 24-31 weeks, respectively. In the cohort of NBIs from HCGJIM, patients with a birth weight \leq 1500 grams had a mortality rate of 44.5% (95% CI: 38.4-50.7), which was higher than that reported in South American countries.

In this study, the main causes of death were congenital malformations or genetic disorders, but only 7.1% of hospitalized patients had this condition. Worldwide, the frequency of congenital anomalies is 2-3% and, in Latin American countries, such as Chile, Cuba, and Costa Rica, congenital anomalies are one of the main causes of death in the first year of life.¹⁶ In Argentina, these anomalies account for 26% of infant deaths and, as a cause of death, lead over prematurity-related disorders. Similarly to our findings, Bidondo et al.¹⁷ observed that in the neonatal period, congenital anomalies accounted for a lethality rate of 18.1%, with a lower risk of death among patients born at an older gestational age (OR: 0.79, 95% CI: 0.68-0.91).

In a hospital-based study, Sônia Lansky et al.¹⁰ identified that neonatal mortality was 11.1 deaths/1000 live births. One third of deaths were attributed to prematurity, followed by congenital malformations (22.8%), infections (18.5%), and asphyxia (7%). A birth weight $<$ 2500 grams (OR: 5.19, 95% CI: 2.44-11.04), congenital malformations (OR: 16.55, 95% CI: 6.47-42.38), an Apgar score $<$ 7 at 5 minutes (OR: 15.79, 95% CI: 6.54-38.14), and male gender (OR: 1.49, 95% CI: 1.08-2.05) increased the risk for death.

At HCGJIM, 83.3% of neonatal deaths occurred in preterm NBIs and the most common causes of death were congenital malformations or genetic disorders, respiratory diseases, and infections. Similarly to what has been reported by Lansky et al.,¹⁰ a birth weight \leq 1500 grams, congenital malformations, and an Apgar score $<$ 7 at 5 minutes significantly increased the risk for death.

Debelew et al.,⁹ in Ethiopia, described that neonatal mortality was 35.5/1000 live NBIs (95% CI: 28.3-42.6). The causes of death defined through verbal autopsies were perinatal asphyxia in 47.5% of patients, neonatal infections, in 34.3%, and prematurity-related conditions, in 11.1%.

Conditions associated to death were \leq 4 antenatal care visits (OR: 0.35, 95% CI: 0.18-0.68), birth at a health center (OR: 0.43, 95% CI: 0.17-0.99), gestational age $<$ 37 weeks (OR: 2.09, 95% CI: 1.03-4.22), obstetric complications during delivery (OR: 6.77, 95% CI: 3.82-12.00), premature rupture of membranes $>$ 12 hours (OR: 7.74, 95% CI: 2.27-26.4), and twin pregnancy (OR: 8.21, 95% CI: 3.46-19.47).

Among patients from HCGJIM, it was observed that a maternal history of less than 5 antenatal care visits increased the probability of death by 51%. A potential explanation for this finding is that an inconsistent control of pregnancy leads to missing the diagnosis of maternal or fetal comorbidities that should be managed in a timely manner.

Every year, 14 million women aged 15-19 years get pregnant worldwide. Different studies have identified that neonatal deaths are related to adolescent pregnancy,^{3,4,10} and the risk is higher in the case of single mothers (OR: 3.6, $p \leq$ 0.01), a low level of maternal education ($p \leq$ 0.01), and complications during pregnancy (OR: 2.6, $p \leq$ 0.01).³ O. K. Ezeh et al. identified that a small fetus (OR: 2.10, 95% CI: 1.77-2.50), maternal age younger than 20 years (OR: 4.07, 95% CI: 2.83-5.86), and living in a rural area (OR: 1.26, 95% CI: 1.03-1.55) were factors associated with neonatal mortality.⁴ Among patients from HCGJIM, maternal age, maternal level of education, marital status or the presence of risk factors such as urinary tract infection, premature rupture of membranes or chorioamnionitis, were not observed to increase the risk for death.

Based on the findings of this study, it is important to know and implement interventions aimed at improving survival among preterm patients, such as specialized care during pregnancy and labor,^{2,18,19} antenatal corticosteroid use,²⁰ and breastfeeding in the first 24 hours,²¹ and to increase the resources allocated to health care.^{22,23}

The limitations of this study are that it was conducted in a hospital sample that may be different from the general population and that the sample was too small to establish specific subgroups, such as mothers $<$ 15 years or who received no antenatal care at all.

CONCLUSIONS

The rate of neonatal mortality among hospitalized NBIs was 125.5 events per 1000 hospitalized NBIs and the main causes were

congenital malformations or genetic disorders (28.2%), infections (24.9%), and neonatal respiratory distress syndrome (20.9%). Prematurity, low birth weight, respiratory distress, Apgar score < 7 at 5 minutes, congenital malformations, and a history of less than 5 antenatal care visits were associated with a higher risk of death among these patients. ■

REFERENCES

- Murray CJ, Laakso T, Shibuya K, et al. Can we achieve Millennium Development Goal 4? New analysis of country trends and forecasts of under-5 mortality to 2015. *Lancet* 2007;370(9592):1040-54.
- Tura G, Fantahun M, Worku A. The effect of health facility delivery on neonatal mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:18.
- Ramaiya A, Kiss L, Baraitser P, et al. A systematic review of risk factors for neonatal mortality in adolescent mother's in Sub Saharan Africa. *BMC Res Notes* 2014;7:750.
- Ezeh OK, Agho KE, Dibley MJ, et al. Determinants of Neonatal Mortality in Nigeria: Evidence from de 2008 demographic and Health Survey. *BMC Public Health* 2014;14:521.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Demografía y Población. Estadísticas de Mortalidad y Natalidad 1990-2015 [web site]. México, INEGI, 2017. [Accessed on: March 2017]. Available at: <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/registros/vitales/mortalidad/default.html>.
- Feria-Kaiser C, Vargas MH, Furuya MEY. Cambios epidemiológicos de 1992 a 2007 en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Gac Med Mex* 2013;149:5-15.
- Miranda-Del-Olmo H, Cardiel-Marmolejo LE, Reynoso E, et al. Morbilidad y mortalidad en el RN prematuro del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen (Mex)* 2003;66(1):22-8.
- Pérez-Zamudio R, López-Terrones C, Rodríguez-Barboza A. Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro en el Hospital General de Irapuato. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(4):299-303.
- Debelew GT, Afework MF, Yalew AW. Determinants and Causes of Neonatal Mortality in Jimma Zone, Southwest Ethiopia: A multilevel analysis of prospective follow up study. *PLoS One* 2014;9(9):e107184.
- Lansky S, De Lima-Friche A, Silva A, et al. Birth in Brazil survey: neonatal mortality, pregnancy and childbirth quality of care. *Cad SaudePublica* 2014;30(Suppl 1):S1-15.
- Osorno-Covarrubias L, Watty-Cáceres C, Alonz-Vázquez F, et al. Influencia de los antecedentes maternos en la mortalidad. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(12):730-8.
- Kozuki N, Lee ACC, Silvera MF, et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2013;13(Suppl 3):S2.
- Organización Panamericana de la Salud. Curso virtual sobre el correcto llenado del Certificado de Defunción. [web site]. Washington, OPS, 2014. [Accessed on: March 2015]. Available at: <https://mooc.campusvirtualsp.org/enrol/index.php?id=3>.
- Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(1):103.e1-103.e14.
- Fernández R, D'Apremont I, Domínguez A, et al. Supervivencia y morbilidad en recién nacido de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(5):405-12.
- Barboza-Arguello MP, Benavides-Lara A, Umaña L, et al. Mortalidad infantil por defectos congénitos en Costa Rica, 1981-2010. *Rev Panam Salud Publica* 2013;34(5):304-11.
- Bidondo MP, Groisman B, Gili JA, Liascovich R, et al. Estudio de prevalencia y letalidad neonatal en pacientes con anomalías congénitas seleccionadas con datos del Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):295-302.
- Imdad A, Mullany LC, Baqui AH, et al. The effect of umbilical cord cleansing with chlorhexidine on omphalitis and neonatal mortality in community settings in developing countries: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2013;13 (Suppl 3):S15.
- Soubeiga D, Gauvin L, Hatem MA, et al. Birth preparedness and complication readiness (BPCR) interventions to reduce maternal and neonatal mortality in developing countries: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:129.
- Aleman A, Cafferata M, Gibbons L, et al. Use of antenatal corticosteroids for preterm birth in Latin America: providers knowledge, attitudes and practices. *Reprod Health* 2013;10:4.
- Debes AK, Kohli A, Walker N, et al. Time to initiation of breastfeeding and neonatal mortality: a systematic review. *BMC Public Health* 2013;13(Suppl 3):S19.
- Govande V, Ballard A R, Koneru M, et al. Trends in the neonatal mortality rate in the last decade with respect to demographic factors and health care resources. *Proc (Bay Univ Med Cent)* 2015;28(3):304-6.
- Pallás Alonso CR, Arriaga Redondo M. Nuevos aspectos en torno a la prematuridad. *Evid Pediatr* 2008;4(2):26.

Marcadores de inflamación y desarrollo de tolerancia en la proctocolitis alérgica

Markers of inflammation and tolerance development in allergic proctocolitis

Dr. Hikmet T. Nacaroglu,^a Dra. Semiha Bahceci Erdem,^b Dr. Ersin Durgun,^b
Dr. Sait Karaman,^b Dr. Cahit Baris Erdur,^b Dra. Canan S. Unsal Karkiner,^b y
Prof. Dra. Demet Can^b

RESUMEN

Antecedentes: Con el incremento de la proctocolitis alérgica inducida por proteínas de la dieta (PAIPD), son necesarios estudios que aclaren su fisiopatología y determinar marcadores no invasivos y sencillos para el diagnóstico y la evaluación del desarrollo de tolerancia. No hallamos estudios publicados sobre la función del índice de neutrófilos/linfocitos (INL) y el volumen plaquetario medio (VPM), que son marcadores no invasivos fácilmente medibles, en pacientes con PAIPD.

Objetivos: Determinar la relación entre el INL y el VPM con el diagnóstico y desarrollo de tolerancia en niños con PAIPD.

Métodos: Estudio transversal retrospectivo, los datos se obtuvieron del sistema de registros médicos, los síntomas y los resultados de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de PAIPD fueron controlados en los consultorios de alergia y gastroenterología. Se compararon valores del hemograma al momento del diagnóstico con el grupo de niños sanos de edad y sexo similares.

Resultados: Entre los 59 pacientes con diagnóstico de PAIPD, los varones representaron el 47,4% y las niñas, el 52,6%. El VPM y el volumen plaquetario relativo (VPR) eran significativamente más altos entre los pacientes con PAIPD en comparación con el grupo de referencia (n: 67) ($p < 0,001$). Asimismo, VPM y el VPR fueron significativamente elevados en pacientes que no desarrollaron tolerancia comparados con los que la desarrollaron ($p = 0,01$). Con el INL no hubo diferencias entre los grupos.

Conclusiones: El VPM y el VPR se consideraron marcadores adecuados para predecir el pronóstico de los pacientes con PAIPD dado que son rápidos, costo-efectivos y fáciles de medir.

Palabras clave: alergia alimentaria, inducida por proteínas, proctocolitis, volumen plaquetario medio, inflamación.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e1>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e1>

- a. Departamento de Alergia
Pediátrica, Facultad de Medicina de la Medipol Üniversitesi, Estambul, Turquía.
- b. Hospital Pediátrico de Formación e Investigación Dr. Behçet Uz, Departamento de Alergia Pediátrica e Inmunología, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:
Dr. Hikmet T. Nacaroglu:
tekin212@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 26-4-2017
Aceptado: 4-8-2017

Cómo citar: Nacaroglu HT, Bahceci Erdem S, Durgun E, et al. Marcadores de inflamación y desarrollo de tolerancia en la proctocolitis alérgica. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e1-e7.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la alergia alimentaria ha aumentado en las décadas recientes, en especial en la población pediátrica.^{1,2} Según las pautas de la Organización Mundial de la Alergia, la alergia alimentaria puede estar mediada o no por la IgE.³ Si bien se han comprendido más claramente el mecanismo y la patogenia de la alergia alimentaria mediada por la IgE, aún no se conocen cabalmente el mecanismo y la patogenia de las alergias alimentarias gastrointestinales, incluida la proctocolitis alérgica inducida por proteínas de la dieta (PAIPD). La PAIPD suele comenzar durante los primeros meses de vida de los lactantes por lo demás sanos. La PAIPD se caracteriza por la presencia de moco, sangre y espuma en las heces. Los pacientes no presentan retraso del crecimiento pero pueden tener un aumento de peso lento. Raramente se observa anemia leve, a veces, acompañada de hipoalbuminemia.^{1,4}

Si bien el pronóstico de la PAIPD suele ser bueno, aún no ha sido posible elucidar su fisiopatología. En la actualidad, como resultado del incremento en la frecuencia de PAIPD, es necesario realizar estudios no solo para aclarar la fisiopatología de la enfermedad sino también para determinar los marcadores no invasivos sencillos para el diagnóstico y la evaluación del desarrollo de tolerancia. El recuento de leucocitos, el recuento de neutrófilos y el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) son

los marcadores de la inflamación sistémica. Se ha demostrado que el INL es un marcador de la inflamación sistémica en diversas enfermedades inflamatorias sistémicas.^{5,6} En los estudios realizados también se ha demostrado que los trombocitos contribuyen al desarrollo de inflamación en diversas enfermedades alérgicas y que coordinan la transmisión de todos los leucocitos, en especial los eosinófilos y los neutrófilos, hacia el área de la inflamación.⁷ El volumen plaquetario medio (VPM) es un valor de la activación plaquetaria y puede emplearse como marcador en la inflamación.^{8,9} En la bibliografía no se ha encontrado ningún estudio sobre la función del INL y el VPM, que son marcadores no invasivos fáciles de medir, en los pacientes con PAIPD.

El objetivo fue determinar la relación entre el INL y el VPM con el diagnóstico y el desarrollo de tolerancia en los niños con PAIPD.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

En este estudio transversal retrospectivo, se obtuvieron del sistema de registros médicos las características clínicas y demográficas, los síntomas y los resultados de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de PAIPD controlados en los consultorios de alergia y gastroenterología entre enero de 2010 y enero de 2015. Se compararon los valores del hemograma al momento del diagnóstico con los de niños sanos de edad y sexo correspondientes al grupo de pacientes, obtenidos de los archivos de pacientes sanos en quienes no se detectó anemia. Dado que en nuestro país se inicia la profilaxis con hierro de forma rutinaria, se requiere la realización de un hemograma en los casos de niños sanos seguidos en los policlínicos.

Además, también se comparó a los pacientes que desarrollaron y no desarrollaron tolerancia según los parámetros establecidos. Se excluyó a los pacientes con datos faltantes en sus registros, a aquellos en quienes no fue posible verificar el diagnóstico de PAIPD mediante exposición después de la eliminación, a aquellos con infecciones que provocan diarrea sanguinolenta y a los pacientes con fisura anal, dermatitis/excoriaciones perianales, invaginación intestinal, defectos de la coagulación, enterocolitis necrosante, enfermedades intestinales inflamatorias, deficiencia de vitamina K e inmunodeficiencia. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local de nuestro hospital (2015/18-08).

Se definió PAIPD ante el diagnóstico de proctocolitis alérgica según los criterios recomendados por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI*) en las pautas de alergia alimentaria y anafilaxia, y el informe del panel de expertos (Pautas para el diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria de los Estados Unidos). Estas pautas recomiendan el uso de "los antecedentes, la mejoría de los síntomas mediante la eliminación de alimento causal y la recurrencia de los síntomas tras la prueba de exposición oral al alimento".¹⁰

Prueba de exposición oral al alimento y edad de resolución: se eliminaron la leche y los productos lácteos de la dieta de las madres de los lactantes. Se reemplazó la leche maternizada con fórmula ampliamente hidrolizada o a base de aminoácidos en los lactantes que se alimentaban con leche maternizada. En los lactantes que mostraron una mejoría clínica dentro de las 72-96 horas (la resolución completa en la muestra de heces puede tardar una semana si presentan una cantidad significativa de sangre), se reinició el alimento causal en la tercera semana. A los pacientes se les diagnosticó PAIPD si el alimento causal les provocó sangrado rectal, diarrea y moco nuevamente. Si no se obtuvo una respuesta con esta dieta, se eliminaron el huevo y los productos derivados del trigo de la dieta de las madres o los lactantes y se iniciaron nuevamente tres semanas después. Se optó por una dieta elemental cuando no se obtuvo una respuesta a la leche, al huevo y a los productos derivados del trigo en los pacientes con alergias alimentarias múltiples. Se comenzaron los alimentos uno a uno después de la resolución de los síntomas con la dieta de eliminación y, de esta manera, se intentó determinar el alimento causal. A los pacientes que pasaron la prueba de exposición oral al alimento durante el seguimiento o que toleraron totalmente el alimento en su hogar se los consideró tratados. Se repitió la prueba de exposición oral al alimento en el consultorio cada 6 meses. El protocolo de exposición se llevó a cabo de conformidad con el informe del grupo de trabajo de alergia alimentaria y el documento de opinión de la EAACI.^{11,12} En el caso de alergia mediada por IgE, se administró suplemento cada 15 minutos con aumento de las dosis a 0,1 ml, 1 ml, 3 ml, 10 ml, 30 ml, 50 ml y 100 ml según la enfermedad alérgica. Los pacientes que no mostraron una reacción durante la prueba de exposición oral al alimento continuaron recibiendo el alimento en su hogar

y se advirtió a sus familias sobre las reacciones tardías. Las madres de algunos niños realizaron la prueba en su hogar para determinar si había o no una mejoría. Como resultado, se finalizó la dieta si no se observaban síntomas nuevamente y se discontinuó el seguimiento del paciente. Se continuó la dieta en los pacientes cuyos síntomas volvieron a aparecer y se repitió la prueba de exposición oral al alimento cada 6 meses.

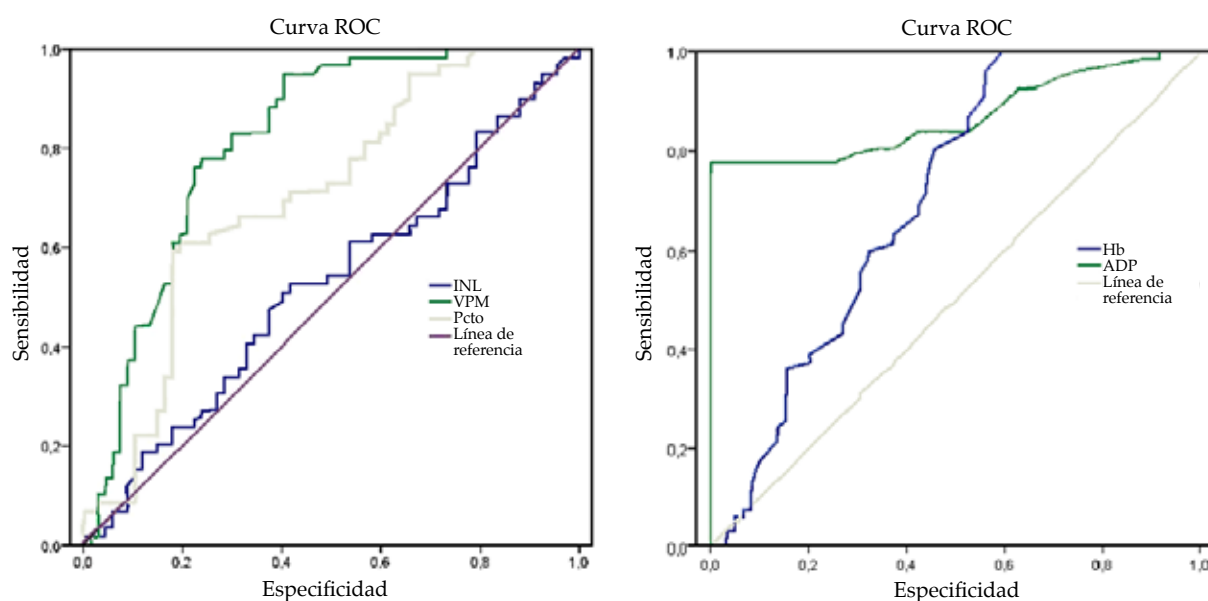
Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete de programas NCSS (*Number Cruncher Statistical System*) 2007 Statistical Software (Utah, EE. UU.). Para la evaluación de los datos, se emplearon, además de los métodos estadísticos descriptivos (media, desviación estándar), la prueba t para muestras independientes en la comparación de grupos binarios y la prueba χ^2 en la comparación de datos cualitativos. Para

TABLA 1. Comparación de las características clínicas y de laboratorio de los pacientes sanos (grupo I) y los pacientes con proctocolitis alérgica inducida por proteínas de la dieta (grupo II)

	Grupo I n= 67	Grupo II n= 59	p
Edad al momento de la aparición de los síntomas (meses)	6,09 ± 2,66	5,28 ± 5,06	0,255
Sexo	Masculino 28 41,79%	31 52,54%	0,227
	Femenino 39 58,21%	28 47,46%	
Recuento de leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	11 ± 7,3	9,9 ± 3,7	0,303
Porcentaje de linfocitos	59,4 ± 12,2	58,9 ± 13,8	0,815
Recuento absoluto de linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	5,9 ± 1,7	5,9 ± 3,0	0,927
Porcentaje de neutrófilos	26,3 ± 13,04	27,7 ± 14,1	0,585
Recuento absoluto de neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	2,8 ± 1,9	2,7 ± 2,0	0,858
Índice de neutrófilos/linfocitos	0,61 ± 0,78	0,63 ± 0,87	0,883
Hemoglobina (g/dl)	11,8 ± 0,6	11,2 ± 1,1	0,0001
Recuento de trombocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	382 ± 941	374 ± 1138	0,697
VPM (fl)	6,87 ± 1,3	8,29 ± 1	0,0001
VPR %	0,26 ± 0,08	0,31 ± 0,07	0,0001
ADP %	18,1 ± 1,5	15,6 ± 1,1	0,0001
Porcentaje de eosinófilos	4,4 ± 4,7	4,6 ± 4,2	0,801
Recuento de eosinófilos (/mm ³)	461 ± 684	418 ± 353	0,662

VPM: volumen plaquetario medio; VPR: volumen plaquetario relativo; ADP: amplitud de distribución plaquetaria.

FIGURE 1. Área bajo la curva ROC para el diagnóstico diferencial de proctocolitis alérgica inducida por las proteínas de la dieta



INL: índice neutrófilos/linfocitos; VPM: volumen plaquetario medio; Pcto: plaquetocrito; Hb: hemoglobina; ADP: amplitud de distribución plaquetaria.

el diagnóstico diferencial de la proctocolitis, se calcularon el área bajo la curva ROC, la sensibilidad, la especificidad, el VPP, el VPN y la LR(+). Se evaluaron los resultados con un nivel de significación de $p < 0,05$ y un intervalo de confianza del 95 %.

RESULTADOS

Entre 59 pacientes con diagnóstico de PAIPD, los varones representaron el 47,4% y las niñas, el 52,6%. La edad de aparición de los síntomas fue de $5,28 \pm 5,0$ meses. La leche fue el alimento causal en el 78% de los pacientes; la leche y el huevo, en el 13%; y el huevo, en el 5%. La media de tiempo hasta el desarrollo de la tolerancia fue de $14,77 \pm 11,98$ meses (mínimo: 3, máximo: 66). Los pacientes desarrollaron tolerancia antes del año de edad en el 40% de los casos ($n=31$), entre los 1 y 2 años en el 27% ($n=21$); entre los 2 y 3 años en el 9% ($n=7$) y después de los 3 años en el 5% ($n=4$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los recuentos de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y trombocitos ni en la media del promedio del INL ($p > 0,05$). El

VPM y la media del volumen plaquetario relativo (VPR) en el grupo de pacientes con PAIPD fueron estadística y significativamente más elevados que en el grupo de referencia ($p < 0,05$). La media de la hemoglobina y la amplitud de distribución plaquetaria (ADP) en el grupo de pacientes con PAIPD fueron estadística y significativamente más bajas que en el grupo de referencia ($p < 0,05$) (Tabla 1).

El área bajo la curva ROC en el diagnóstico diferencial de PAIPD fue de 0,703 (0,615–0,781) para la hemoglobina, 0,816 (0,737–0,880) para el VPM, 0,703 (0,615–0,781) para el VPR, 0,869 (0,798–0,923) para la ADP y 0,522 (0,431–0,612) para el INL (Figura 1). El área bajo la curva ROC del VPM fue estadística y significativamente más alta que la de las variables hemoglobina, INL y VPR ($p=0,045$, $p=0,001$, $p=0,028$). Se detectó que el VPM y el VPR de los pacientes con PAIPD eran significativamente más elevados entre aquellos que no desarrollaron tolerancia en comparación con los que sí la desarrollaron ($p < 0,05$). No se hallaron diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas y el recuento

TABLA 2. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes según el desarrollo de tolerancia

		Sin tolerancia (n= 13)		Tolerancia (n= 46)		p
Edad al momento de la aparición de los síntomas (meses)		4,08 \pm 2,22		5,62 \pm 5,58		0,336
Sexo	Masculino	28	41,79%	31	52,54%	0,075
	Femenino	39	58,21%	28	47,46%	
Vómitos	Sí	4	30,77%	27	58,70%	0,374
	No	9	69,23%	19	41,30%	
Diarrea	Sí	3	23,08%	6	13,04%	0,481
	No	10	76,92%	40	86,96%	
Distensión abdominal	Sí	11	84,62%	42	91,30%	0,628
	No	2	15,38%	4	8,70%	
Letargo	Sí	1	7,69%	2	4,35%	0,444
	No	12	92,31%	44	95,65%	
Pérdida de peso	Sí	4	30,77%	4	8,70%	0,256
	No	9	69,23%	42	91,30%	
Recuento de leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		11 \pm 4,6		9,9 \pm 3,7		0,063
Porcentaje de linfocitos		65,1 \pm 13,8		57,1 \pm 13,4		0,065
Recuento absoluto de linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		7,6 \pm 3,6		5,4 \pm 2,6		0,23
Porcentaje de neutrófilos (%)		24,9 \pm 13		28,5 \pm 14,4		0,424
Recuento absoluto de neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		2,8 \pm 1,6		2,7 \pm 2,0		0,848
Índice de neutrófilos/linfocitos		0,48 \pm 0,5		0,67 \pm 0,95		0,475
Hemoglobina (g/dl)		11,5 \pm 1,4		11,1 \pm 1,1		0,228
Recuento de trombocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		424 \pm 955		370 \pm 912		0,067
VPM (fl)		8,89 \pm 0,92		8,12 \pm 0,96		0,013
VPR %		0,38 \pm 0,07		0,30 \pm 0,07		0,0001
ADP%		15,69 \pm 0,38		15,63 \pm 1,25		0,866
Porcentaje de eosinófilos (%)		3,73 \pm 2,06		4,91 \pm 4,62		0,378
Recuento de eosinófilos (/mm ³)		405 \pm 211		421 \pm 386		0,883

VPM: volumen plaquetario medio; VPR: volumen plaquetario relativo; ADP: amplitud de distribución plaquetaria.

de leucocitos, el recuento de neutrófilos y la media del INL ($p > 0,05$) (Tabla 2). No se detectó una correlación entre la diarrea, los vómitos, la distensión abdominal y los antecedentes de hospitalización y el VPM, el INL y el recuento de trombocitos ($p > 0,05$).

DISCUSIÓN

Este estudio se llevó a cabo para determinar las células inflamatorias involucradas en la inflamación y la patogenia de los pacientes con PAIPD y para investigar los biomarcadores que podrían predecir el desarrollo de tolerancia. Al contrario del INL, el VPM y el VPR se consideraron marcadores adecuados dado que son rápidos, costo-efectivos y fáciles de medir. Hasta donde sabemos, en la bibliografía no se hallaron estudios que evalúen los índices plaquetarios y el INL de la inflamación en los pacientes con PAIPD.

El VPM se correlaciona con la función y la activación de los trombocitos.¹³ La activación plaquetaria que ocurre en el proceso de inflamación puede medirse indirectamente por medio del VPM. El VPM por sí solo representa la estimulación de los trombocitos y el índice de producción de trombocitos.¹⁴ El CD62, el CD63, la GP IIB/IIIA, el PF4 y la tromboglobulina pueden emplearse como marcadores de la activación plaquetaria.¹⁵ Estas pruebas no se utilizan habitualmente debido a su costo elevado y la necesidad de equipo especializado.¹⁶ La medición del VPM es un método de bajo costo, eficaz y fácil que se correlaciona estrechamente con la función y la activación de los trombocitos y se usa en la evaluación de la función plaquetaria. El INL se ha utilizado como marcador de la inflamación en varias enfermedades debido a que las respuestas fisiológicas de los leucocitos circulantes en el organismo ante el estrés son el aumento de la cantidad de neutrófilos y la disminución de la cantidad de linfocitos.^{17,18} Por lo tanto, en nuestro estudio, se empleó el VPM para demostrar que la activación plaquetaria tiene una función en la inflamación sistémica gastrointestinal y el INL para evaluar la inflamación asociada con los neutrófilos en los pacientes con PAIPD.

Aún no se comprenden adecuadamente el mecanismo y la patogenia de las alergias alimentarias gastrointestinales. Si bien Sicherer y Sampson¹⁹ demostraron un aumento de la respuesta del TNF- α y una disminución de la respuesta del TGF- β , el mecanismo aún no es claro. Se ha mostrado que, al igual que la IL-4, el

IFN- γ liberado desde los linfocitos T estimulados por un alimento alérgico, las citocinas aumentan la permeabilidad intestinal y, dado que es una citocina proinflamatoria, el TNF- α liberado provoca la activación de los neutrófilos y aumenta la permeabilidad intestinal.²⁰ Se ha asociado el INL con ciertas afecciones, como la inflamación crónica en las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la diabetes mellitus, los tumores malignos, la poliserositis familiar recurrente y la cirrosis hepática, y se sugirió que el INL es de importancia pronóstica.^{5,6} En este estudio, se evaluaron el recuento de leucocitos y neutrófilos y el INL medio para demostrar si la inflamación neutrofílica participa en la patogenia de los pacientes con PAIPD y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en comparación con los pacientes sanos ($p > 0,05$). Además, tampoco se hallaron diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron tolerancia y aquellos que no ($p > 0,05$).

En estudios recientes se mostró que los trombocitos, uno de los elementos más importantes de la hemostasia, también tienen una función en el desarrollo de la respuesta inmunitaria.⁷ Además de las características conocidas, los trombocitos expresan el receptor de IgE con afinidades altas y bajas en distintos niveles.²¹ Como resultado de esta característica, también participan en la respuesta inmunitaria y, además, pueden ser activados por los alérgenos. Se ha observado que los trombocitos activados cuando se exponen a los alérgenos liberan mediadores como el factor plaquetario 4, la β -tromboglobulina, RANTES y el tromboxano.⁷ Además, también se ha observado que los trombocitos también participan en el desarrollo de broncoespasmo, de hiperreactividad bronquial y en la remodelación del asma. Se ha visto que varios mediadores incluidos (5-hidroxitriptamina, leucotrienos, factor de hiperreactividad derivado de trombocitos, etc.) son responsables de estos procesos.^{7,22,23} Los trombocitos también afectan el desarrollo de la inflamación en las vías aéreas en el asma. Coordinan la transmisión de todos los leucocitos, en especial los eosinófilos y los neutrófilos, hacia el área de la inflamación. Asimismo, se ha sugerido que tal vez contribuyan al desarrollo de sensibilización debido al enlace que establecen entre la inmunidad natural y la adquirida.⁷ El VPM se acepta como un marcador de la activación plaquetaria como método sencillo. Este método se ha utilizado para evaluar la activación plaquetaria en muchas enfermedades.

En las enfermedades alérgicas (urticaria crónica, asma, rinitis alérgica, etc.), se ha considerado como un marcador de la activación con cambios en el VPM.^{8,9,24} Sin embargo, hasta donde se sabe, aún no se ha investigado la función de los trombocitos en los pacientes con PAIPD. En nuestro estudio, se determinó que el VPM y el VPR en los pacientes con PAIPD estaban significativamente elevados.

El pronóstico de la PAIPD es bueno. Si bien los pacientes que desarrollan tolerancia entre los 1 y 3 años de edad, no se han realizado muchas publicaciones sobre el pronóstico. Lake y col.²⁵ indicaron que todos los pacientes desarrollan tolerancia después del año de edad. Lozinsky y col.²⁶ informaron que en el 20% de los lactantes con colitis eosinofílica, la prueba de exposición oral al alimento es positiva después del año. En nuestro estudio, se observó el desarrollo de tolerancia al año de edad e incluso antes en el 40% de los pacientes, entre los 1 y 2 años en el 27%, entre los 2 y 3 años en el 9% y después de los 3 años en el 5%. Hasta donde se sabe, no existe un grupo debidamente definido y grande en el que se investigue el pronóstico de la PAIPD. Del mismo modo, no existe un biomarcador en la práctica clínica que se use para predecir el desarrollo de tolerancia en los pacientes. En nuestro estudio, si bien no se observó una diferencia entre los síntomas clínicos, al comparar los hallazgos clínicos y de laboratorio de los pacientes que desarrollaron y los que no desarrollaron tolerancia, se halló que el VPM y el VPR eran significativamente más altos en aquellos que no desarrollaron tolerancia ($p < 0,05$). Se considera que, con estos resultados, puede predecirse que el desarrollo de tolerancia tarda más en los pacientes con valores elevados de VPM y VPR.

Las limitaciones de este estudio son la cantidad insuficiente de pacientes y su naturaleza retrospectiva. También se considera una limitación no contar con una comparación de las citocinas, tales como IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , TGF- β , que participan en la inflamación, de los marcadores inflamatorios intestinales, como la calprotectina fecal, la proteína catiónica eosinofílica, la neurotoxina derivada de eosinófilos y los parámetros del hemograma. Consideramos que se requiere la realización de estudios prospectivos y análisis de correlación sobre este problema con los marcadores determinados.

CONCLUSIONES

Al contrario del INL, el VPM y el VPR se consideraron marcadores adecuados para predecir el pronóstico de los pacientes con PAIPD dado que son rápidos, costo-efectivos y fáciles de medir. Deberían realizarse estudios prospectivos para investigar las variables dependientes e independientes de este problema de manera más integral. ■

REFERENCIAS

- Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic Colitis In Infants. *J Pediatr (Rios J)* 2014;90(1):16-21.
- Morita H, Nomura I, Matsuda A, et al. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int* 2013;62(3):297-307.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):832-6.
- Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(3):172-84.
- Zhang XY, Simpson JL, Powell H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2014;44(9):1137-45.
- Nacaroglu HT, İsgüder R, Bent S, et al. Can neutrophil/lymphocyte ratio be a novel biomarker of inflammation in children with asthma. *Eur J Inflamm* 2016;14(2):109-12.
- Idzko M, Pitchford S, Page C. Role of platelets in allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(6):1416-23.
- Nacaroglu HT, İsgüder R, Bahceci SE, et al. Can mean platelet volume be used as a biomarker for asthma? *Postepy Dermatol Allergol* 2016;33(3):182-7.
- Doğru M, Aktas A, Ozturkmen S. Mean platelet volume increased in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(8):823-6.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126 Suppl 6:S1-58.
- Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group Report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123 Suppl 6:S365-83.
- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59(7):690-7.
- Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10(2):175-8.
- Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006;59(2):146-9.
- Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, et al. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9(3):177-90.
- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(2):157-61.
- Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc*

- Ther* 2013;11(1):55-9.
18. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(1):5-14.
 19. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133(2):214-9.
 20. Lieberman J, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis and enteropathies. En: Metcalfe D, Sampson H, Simon R, eds. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*. 5th ed. New Delhi: John Wiley & Sons; 2014:230-44.
 21. Capron M, Joseph M. The low affinity receptor for IgE on eosinophils and platelets. *Monogr Allergy* 1991;29:63-75.
 22. Page C, Pitchford S. Platelets and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 2014;44(7):901-13.
 23. Dürk T, Duerschmied D, Müller T, et al. Production of serotonin by tryptophan hydroxylase 1 and release via platelets contribute to allergic airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(5):476-85.
 24. Vena GA, Cassano N, Marzano AV, et al. The Role of Platelets in Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169(2):71-9.
 25. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 Suppl:S58-60.
 26. Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(1):16-21.

Markers of inflammation and tolerance development in allergic proctocolitis

Hikmet T. Nacaroglu, M.D.^a, Semiha Bahceci Erdem, M.D.^b, Ersin Durgun, M.D.^b, Sait Karaman, M.D.^b, Cahit Baris Erdur, M.D.^b, Canan S. Unsal Karkiner, M.D.^b and Demet Can, M.D. Prof.^b

ABSTRACT

Background. Today, as a result of an increase in the frequency of food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP), there is a need for studies not only to enlighten the pathophysiology of the disease but also to determine simple, non-invasive markers in both diagnosis, and evaluation of the development of tolerance. No study has been found in the literature about the place of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume (MPV), which are easy to calculate and non-invasive markers.

Objectives. The purpose is to determine the relation between NLR and MPV with the diagnosis and development of tolerance in children with FPIAP.

Methods. In this retrospective cross-sectional study, clinical, demographic symptoms and laboratory findings of patients, monitored with FPIAP diagnosis in allergy and gastroenterology clinics, were acquired from the patient record system. Hemogram values at the time of diagnosis were compared with the values of healthy children of the same age and gender.

Results. Among 59 patients diagnosed with FPIAP, males constitute 47.4% and females constitute 52.6%. MPV and platelet crit (PCT) values were significantly high when compared to the control group (n:67) in FPIAP cases (p<0.001). Also, MPV and PCT values were significantly high in non-tolerance developing cases when compared to developing ones (p= 0.01).

Conclusions. Contrary to NLR, MPV and PCT values have been considered to be good markers in predicting prognosis in cases with FPIAP since they are quick, cost effective and easy to calculate. **Keywords:** Food allergic, protein-induced, proctocolitis, mean platelet volume, inflammation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e1>

To cite: Nacaroglu HT, Bahceci Erdem S, Durgun E, et al. Markers of inflammation and tolerance development in allergic proctocolitis. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e1-e7.

- a. Department of Pediatrics Allergy, İstanbul Medipol University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey.
- b. Dr. Behcet Uz Children Training and Research Hospital, Pediatric Allergy and Immunology Department, Izmir, Turkey.

E-mail address:
Hikmet T.
Nacaroglu, M.D.:
tekin212@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 4-26-2016
Accepted: 8-4-2017

INTRODUCTION

The prevalence of food allergy has increased in recent decades, especially in the pediatric population.^{1,2} According to the World Allergy Organization guidance, food allergy can be IgE-mediated or non-IgE-mediated.³ Although the mechanism and pathogenesis of IgE-mediated food allergy is comprehended more clearly, the mechanism and pathogenesis of gastrointestinal food allergies, including food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP) is still not very clear. FPIAP is also one of them. FPIAP starts usually during the first months of the life in otherwise healthy infants. FPIAP is characterized by mucus, blood and foam in the stool. Patients do not experience growth retardation; however, weight gain can be slow. Mild anemia can be rarely seen and sometimes it accompanies hypoalbuminemia.¹⁻⁴

While FPIAP prognosis is generally good, its pathophysiology has not been elucidated yet. Today, as a result of an increase in the frequency of FPIAP, there is a need for studies not only to enlighten the pathophysiology of the disease but also to determine simple and non-invasive markers in both the diagnosis and evaluation of the tolerance development. White blood cell count, neutrophil count, and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) are the markers of systemic inflammation. That the NLR can be a marker of systemic inflammation has been shown in various systemic inflammatory diseases.^{5,6} It has been also shown that platelets contribute to the development of inflammation in various allergic diseases and

coordinate the transmission of all leucocytes, especially eosinophil and neutrophil, to inflammation area.⁷ Mean platelet volume (MPV) is a value of platelet activation and it is used as a marker in inflammation.^{8,9} No study has been found in the literature about the place of FPIAP of NLR and MPV, which are easy to calculate and non-invasive markers.

The purpose is to determine the relation between NLR and MPV with the diagnosis and development of tolerance in children with FPIAP.

METHODS AND MATERIALS

Patients' population

In this retrospective cross-sectional study, clinical, demographic symptoms and laboratory findings of patients, monitored with FPIAP diagnosis in allergy and gastroenterology clinics, during January 2010 to January 2015, were acquired from the patient record system. Hemograms values at the time of diagnosis were compared with the values of healthy children of the same age and gender, obtained from the records of healthy cases in which anemia was not detected. Since iron prophylaxis is routinely initiated in infants in our country, routine screening of hemogram is required in cases of healthy child policlinic follow-up.

Furthermore, cases developing and not developing tolerance were also compared between each other by the stated parameters. Patients with missing data in their files, patients for whom FPIAP diagnosis could not be verified via challenge following elimination, patients with infections leading to bloody diarrhea, patients with an anal fissure, perianal dermatitis/excoriations, invagination, coagulation defects, necrotizing enterocolitis, inflammatory bowel diseases, vitamin K deficiency and immunodeficiency were excluded. This study was approved by the local ethics committee of our hospital (2015/18-08).

FPIAP definition

In the study, the diagnosis of allergic proctocolitis is defined according to the criteria suggested in the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) food allergy and anaphylaxis guidelines and the expert panel report (Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States). These guidelines suggest the use of "history, improvement of symptoms by eliminating the offending food, recurrence of symptoms following oral food challenge".¹⁰

Oral food challenge (OFC) and age of resolution

Milk and milk products were eliminated from the diet of the mothers for breastfed infants. The formula was replaced with extensively hydrolyzed formula (eHF) or aminoacid-based formula for formula fed infants. In infants, for whom clinical improvement was observed within 72-96 hours (complete resolution in the stool sample can take 1 week if there is significant blood), the offending food was restarted in the 3rd week. The patient was diagnosed with FPIAP if the offending food caused rectal bleeding, diarrhea, and mucus again. If there was no response with this diet, egg and wheat products were eliminated from the diet of the mother or the infant to be started again 3 weeks after. Elementary diet was preferred in case there was no response to milk, egg and wheat products in patients with multiple food allergies. Foods were started one by one after all the symptoms were overcome with elimination diet and in this manner, the offending food was tried to be determined. Patients who passed OFC during the follow-up or who completely tolerated the food at home were accepted as treated. OFC was repeated in our clinic with 6-month intervals. Challenge protocol was carried out based on FA work group report and EAACI position paper.^{11,12} The IgE-mediated supplement was administered every 15 minutes in increasing doses of 0.1 ml, 1.0 ml, 3.0 ml, 10 ml, 30 ml, 50 ml and 100 ml due to the allergic disease. Patients for whom no reaction was observed during OFC continue to take food at home and the families were warned regarding late phase reactions. Mothers of some children were tested at home whether there was any improvement or not. As a result, the diet was terminated if the symptoms were not observed again and the patient follow-up was discontinued. Diet was continued in patients for whom symptoms restarted and OFC was repeated every 6 months.

Statistical analysis

In this study, statistical analyses were performed using NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) package program. For the evaluation of the data, in addition to descriptive statistical methods (mean, standard deviation), the independent t-test was used in the comparison of binary groups and the chi-square test was used in the comparison of qualitative data. For the differential diagnosis of proctocolitis, the area under the ROC curve was

calculated, Sensitivity, Specificity, PPV, NPV and LR(+) values were measured. The results were evaluated at the significance level of $p < 0.05$ and in the confidence interval of 95%.

RESULTS

Among 59 patients diagnosed with FPIAP, males constitute 47.4% and females constitute 52.6%. The age at the onset of symptoms was

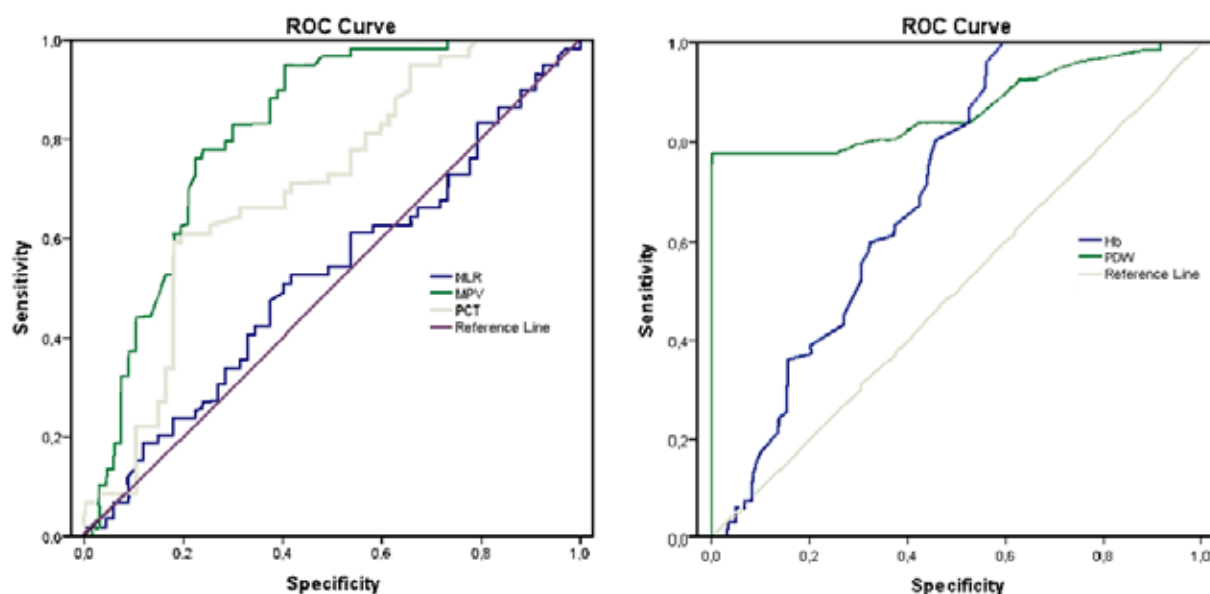
5.28 ± 5.0 months. Milk was the offending food in 78% of the patients, milk/eggs in 13% of the patients, and eggs in 5% of the patients. Mean tolerance development time of the patients was 14.77 ± 11.98 months (minimum 3-maximum 66 months). Tolerance developed before the age of 1 year in 40% (n= 31), between the ages of 1-2 in 27% (n= 21), between the ages of 2-3 in 9% (n= 7) and after the age of 3 in 5% (n= 4) of the patients.

TABLE 1. Comparison of clinical and laboratory characteristics of healthy cases (Group I) and cases with food protein-induced allergic proctocolitis (Group II)

	Group I n= 67	Group II n= 59	p
Age at the onset of symptoms (month)	6.09 ± 2.66	5.28 ± 5.06	0.255
Gender			0.227
Male	28 41.79%	31 52.54%	
Female	39 58.21%	28 47.46%	
White blood cell count ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)	11 ± 7.3	9.9 ± 3.7	0.303
Lymphocyte percentage	59.4 ± 12.2	58.9 ± 13.8	0.815
Absolute lymphocyte count ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)	5.9 ± 1.7	5.9 ± 3.0	0.927
Neutrophil percentage	26.3 ± 13.04	27.7 ± 14.1	0.585
Absolute neutrophil count ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)	2.8 ± 1.9	2.7 ± 2.0	0.858
Neutrophil/lymphocyte ratio	0.61 ± 0.78	0.63 ± 0.87	0.883
Hemoglobin (g/dl)	11.8 ± 0.6	11.2 ± 1.1	0.0001
Platelet count ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)	382 ± 941	374 ± 1138	0.697
MPV (fl)	6.87 ± 1.3	8.29 ± 1	0.0001
PCT %	0.26 ± 0.08	0.31 ± 0.07	0.0001
PDW %	18.1 ± 1.5	15.6 ± 1.1	0.0001
Eosinophil percentage	4.4 ± 4.7	4.6 ± 4.2	0.801
Eosinophil count (/ mm^3)	461 ± 684	418 ± 353	0.662

MPV: mean platelet volume; PCT: plateletcrit; PDW: platelet distribution width.

FIGURE 1. Area under de ROC curve for the differential diagnosis of food protein-induced allergic proctocolitis



No statistically significant difference was found between white blood cell count, lymphocyte count, neutrophil count, platelet count and mean NLR averages of the cases ($p > 0.05$). MPV and mean plateletcrit (PCT) of the FPIAP group were statistically significantly higher than those of the control group ($p < 0.05$). Mean values of hemoglobin and platelet distribution width (PDW) of the FPIAP group were statistically significantly lower than those of the control group ($p < 0.05$) (Table 1).

The area under the ROC curve in the differential diagnosis of FPIAP was found to be 0.703 (0.615 - 0.781) for hemoglobin, 0.816 (0.737 - 0.880) for MPV, 0.703 (0.615 - 0.781) for PCT, 0.869 (0.798 - 0.923) for PDW, and 0.522 (0.431 - 0.612) for NLR (Figure 1). The area under the ROC curve of MPV was statistically significantly higher than hemoglobin, NLR and PCT variables ($p = 0.045$, $p = 0.001$, $p = 0.028$). MPV and PCT values of FPIAP cases were significantly higher in the cases not developing tolerance when compared to the cases developing tolerance ($p < 0.05$). No significant difference was found between clinical

findings and white blood cell count, neutrophil count and mean NLR of the cases ($p > 0.05$) (Table 2). No correlation was detected between diarrhea, vomiting, abdominal distension, and hospitalization story and OTH, NLR, and platelet count ($p > 0.05$).

DISCUSSION

In this study conducted to determine inflammatory cells that take part in inflammation and pathogenesis in the cases with FPIAP and to investigate biomarkers that may predict tolerance development. Contrary to NLR, MPV and PCT values were considered to be good markers since they are quick, cost effective and easy to measure. As far as we know, there is no study in the literature that evaluates platelet indices and NLR of inflammation together in the cases with FPIAP.

Mean platelet volume is correlated with platelet function and activation.¹³ Platelet activation that occurs in the process of inflammation can be measured indirectly through MPV. Mean platelet volume alone represents both platelet stimulation and the rate of platelet

TABLE 2. Clinical and laboratory characteristics of cases according to the development of tolerance

		No tolerance (n= 13)		Tolerance (n= 46)		p
Age at the onset of symptoms (month)		4.08 ± 2.22		5.62 ± 5.58		0.336
Gender	Male	28	41.79%	31	52.54%	0.075
	Female	39	58.21%	28	47.46%	
Vomiting	Yes	4	30.77%	27	58.70%	0.374
	No	9	69.23%	19	41.30%	
Diarrhea	Yes	3	23.08%	6	13.04%	0.481
	No	10	76.92%	40	86.96%	
Abdominal Distention	Yes	11	84.62%	42	91.30%	0.628
	No	2	15.38%	4	8.70%	
Lethargy	Yes	1	7.69%	2	4.35%	0.444
	No	12	92.31%	44	95.65%	
Weight Loss	Yes	4	30.77%	4	8.70%	0.256
	No	9	69.23%	42	91.30%	
White blood cell count ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)		11 ± 4.6		9.9 ± 3.7		0.063
Lymphocyte percentage		65.1 ± 13.8		57.1 ± 13.4		0.065
Absolute lymphocyte count ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)		7.6 ± 3.6		5.4 ± 2.6		0.23
Neutrophil percentage (%)		24.9 ± 13		28.5 ± 14.4		0.424
Absolute neutrophil count ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)		2.8 ± 1.6		2.7 ± 2.0		0.848
Neutrophil/lymphocyte ratio		0.48 ± 0.5		0.67 ± 0.95		0.475
Hemoglobin (g/dl)		11.5 ± 1.4		11.1 ± 1.1		0.228
Platelet count ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)		424 ± 955		370 ± 912		0.067
MPV (fl)		8.89 ± 0.92		8.12 ± 0.96		0.013
PCT %		0.38 ± 0.07		0.30 ± 0.07		0.0001
PDW%		15.69 ± 0.38		15.63 ± 1.25		0.866
Eosinophil percentage (%)		3.73 ± 2.06		4.91 ± 4.62		0.378
Eosinophil count (/mm ³)		405 ± 211		421 ± 386		0.883

MPV: mean platelet volume; PCT: plateletcrit; PDW: platelet distribution width.

production.¹⁴ CD62, CD63, GP IIB/IIIa, PF4, and thromboglobulin can be used as markers of platelet activation.¹⁵ These tests are not routinely used measurements for their high cost and need of specialized equipment.¹⁶ Measurement of mean platelet volume is a cheap, effective and an easy method that is closely correlated with platelet function and activation. NLR has been used as a marker for inflammation in several diseases because the physiological responses of circulating leukocytes in the human body to stress are an increase in the number of neutrophils and a decrease in the number of lymphocytes.^{17,18} Thus, in our study, we used the MPV measurement to demonstrate activation of platelets which plays a role in gastrointestinal system inflammation and NLR for evaluating the neutrophil-associated inflammation in patients with FPIAP.

The mechanism and pathogenesis of gastrointestinal food allergies are still not properly comprehended. Although an increase in TNF- α response and a decrease in TGF- β response have been shown by Scherer and Sampson,¹⁹ the mechanism is still not clear. It has been shown that, just like IL-4, IFN- γ released from T lymphocytes stimulated with a food allergen, cytokines increase intestinal permeability. As a proinflammatory cytokine, the released TNF- α causes neutrophil activation and increases intestinal permeability.²⁰ NLR has been associated with some conditions such as chronic inflammation in cardiovascular diseases, hypertension, diabetes mellitus, malignancies, familial mediterranean fever and hepatic cirrhosis, and it has been suggested that NLR has a prognostic importance.^{5,6} In this study, we evaluated white blood cell count, neutrophil count and mean NLR for the demonstration of neutrophilic inflammation considered to take part in pathogenesis in the cases with FPIAP and no statistically significant difference was found when compared to healthy cases ($p > 0.05$). Furthermore, no significant difference was found between the cases developing and not developing tolerance ($p > 0.05$).

Recent studies show that platelets, one of the most important elements of the hemostasis process, also play a role in the development of immune response.⁷ In addition to their already known characteristics, platelets express Inge receptor with both high and low affinities at various levels.²¹ As a result of this characteristic, they take part in the immune response and also, they can be activated by allergens. Platelets,

activated when challenged with allergens, were observed to release mediators such as Platelet Factor 4, β -thromboglobulin, RANTES, and Thromboxane.⁷ Furthermore, it is seen that platelets also take part in the development of bronchospasm, bronchial hyperreactivity, and remodeling in asthma. Various mediators they include (5-Hydroxytryptamine, leukotrienes, platelet derived hyperreactivity factor, etc.) are seen to be responsible for these processes.^{7,22,23} Platelets also affect the development of inflammation in airways in asthma. They coordinate the transmission of all leucocytes, especially eosinophil and neutrophil, to inflammation area. Furthermore, it is suggested that they may contribute to the development of sensitization with the bond they establish between natural and acquired immunity.⁷ Mean platelet volume is accepted as a marker of platelet activation as a simple methodology. This method has been used to evaluate platelet activation in many diseases. In allergic diseases (chronic urticarial, asthma, allergic rhinitis, etc.), it has been considered as a marker of activation with MPV changes.^{8,9,24} However, as far as we know, the role of platelets in cases with FPIAP has not been investigated, yet. In our study, MPV and PCT values in cases with FPIAP were determined to be significantly high.

FPIAP prognosis is good. Although cases develop tolerance between the ages of 1-3 years, there are not many publications about prognosis. Lake et al.²⁵ have stated that all patients develop tolerance after the age of 1 year. Lewinsky et al.²⁶ have reported that in 20% of infants with eosinophilic colitis, the OFC is positive after 1 year. In our study, the development of tolerance takes place at the age of 1 year and before in 40%, between the age of 1-2 years in 27%, between the age of 2-3 years in 9%, and after the age of 3 year in 5%. As far as we know, there is no well-defined large group investigating FPIAP prognosis. Likewise, there is no biomarker in use in clinical practice to predict the tolerance development. In our study, while no difference was observed between clinical symptoms, when clinical and laboratory findings of the cases developing and not developing tolerance were compared, MPV and PCT values were significantly higher in the cases not developing tolerance ($p < 0.05$). It is considered that, with these results, the development of tolerance can be predicted to take longer in cases with higher MPV and PCT values.

The insufficient number of patients and being

retrospective are the limitations of this study. Not having a comparison of cytokines such as IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , INF-gamma, TGF-beta that take part in inflammation, faecal inflammation markers such as faecal calprotectin, faecal eosinophil cationic protein, faecal eosinophil-derived neurotoxin and hemogram parameters is also seen as a limitation. We think that prospective studies and correlation analyses should be carried out about the subject with the markers determined.

CONCLUSION

Contrary to NLR, MPV and PCT values were considered to be good markers in predicting prognosis in cases with FPIAP since they are quick, cost effective and easy to measure. Prospective studies should be carried out to investigate dependent and independent variables related to this issue in a more comprehensive way. ■

REFERENCES

- Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic Colitis In Infants. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(1):16-21.
- Morita H, Nomura I, Matsuda A, et al. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int* 2013;62(3):297-307.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):832-6.
- Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(3):172-84.
- Zhang XY, Simpson JL, Powell H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2014;44(9):1137-45.
- Nacaroglu HT, İsgüder R, Bent S, et al. Can neutrophil/lymphocyte ratio be a novel biomarker of inflammation in children with asthma. *Eur J Inflamm* 2016;14(2):109-12.
- Idzko M, Pitchford S, Page C. Role of platelets in allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(6):1416-23.
- Nacaroglu HT, İsgüder R, Bahceci SE, et al. Can mean platelet volume be used as a biomarker for asthma? *Postepy Dermatol Allergol* 2016;33(3):182-7.
- Doğru M, Aktas A, Ozturkmen S. Mean platelet volume increased in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(8):823-6.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126 (Suppl 6):S1-58.
- Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group Report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123 (Suppl 6):S365-83.
- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59(7):690-7.
- Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10(2):175-8.
- Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006;59(2):146-9.
- Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, et al. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9(3):177-90.
- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(2):157-61.
- Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11(1):55-9.
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(1):5-14.
- Sicherer SH, Eigennmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133(2):214-9.
- Lieberman J, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis and enteropathies. In: Metcalfe D, Sampson H, Simon R, eds. Food allergy: adverse reactions to foods and food additives. 5th ed. New Delhi: John Wiley & Sons; 2014. Págs.230-44.
- Capron M, Joseph M. The low affinity receptor for IgE on eosinophils and platelets. *Monogr Allergy* 1991;29:63-75.
- Page C, Pitchford S. Platelets and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 2014;44(7):901-13.
- Dürk T, Duerschmied D, Müller T, et al. Production of serotonin by tryptophan hydroxylase 1 and release via platelets contribute to allergic airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(5):476-85.
- Vena GA, Cassano N, Marzano AV, et al. The Role of Platelets in Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169(2):71-9.
- Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 (Suppl):S58-60.
- Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(1):16-21.

Composición corporal y gasto energético en población de niños y adolescentes con mielomeningocele

Body composition and energy expenditure in a population of children and adolescents with myelomeningocele

Dra. Carolina Caminiti,^a Dra. Carola Saure,^a Dra. Julieta Weglinski,^a
Dra. Fernanda de Castro^b y Dra. Liliana Campmany^c

RESUMEN

Introducción: El mielomeningocele es un defecto congénito con cierre incompleto del tubo neural. Presenta alteraciones en la composición corporal y alta prevalencia de obesidad. Es difícil detectar el indicador más apropiado para diagnóstico nutricional por imprecisión de las medidas antropométricas.

Objetivo: Describir en una población de pacientes con mielomeningocele seguidos en el "Hospital Garrahan", la composición corporal, gasto energético en reposo y trastornos metabólicos, comparando los pacientes con mielomeningocele obesos con una población control con obesidad multifactorial.

Población y Métodos: Se realizó antropometría, impedanciometría, pliegues cutáneos, perímetro braquial, calorimetría indirecta y determinaciones bioquímicas a todos los pacientes con mielomeningocele entre junio/2013-abril/2014, previa firma del Consentimiento Informado.

Resultados: Se evaluaron 131 pacientes de 0,7-18,6 años, clasificados según Score-Z de Índice de Masa Corporal en 15% bajo peso, 42% normopeso, 12% sobrepeso y 31% obesidad. Se encontró alta correlación ($r^2=0,74$) entre %masa grasa por impedanciometría vs calculado con pliegues cutáneos. Los pacientes con %masa grasa elevada vs %masa grasa normal tuvieron mayor score-Z de Índice de Masa Corporal (1,07 vs -0,27 $p<0,0001$) aunque ambos valores se encontraban dentro de parámetros normales. Hubo menor gasto energético en reposo en los pacientes con mielomeningocele obesos comparado con el esperado y con obesos multifactoriales.

Conclusiones: Se encontró alto porcentaje de sobrepeso/obesidad en la población con mielomeningocele. Los pliegues cutáneos serían más apropiados para detectar obesidad. Los pacientes con mielomeningocele obesos presentaron gasto energético en reposo menor al esperado y a los controles. La indicación de energía debe ser personalizada.

Palabras clave: mielomeningocele, obesidad, gasto energético, composición corporal.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e8>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e8>

- a. Servicio de Nutrición y Diabetes.
 - b. Hospital de Día Polivalente.
 - c. Consultorios Externos de Bajo Riesgo.
- Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Carolina Caminiti:
carocaminiti@gmail.com

Financiamiento:
El trabajo fue realizado con una Beca de Docencia e Investigación del Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 1-3-2017
Aceptado: 9-8-2017

Cómo citar: Caminiti C, Saure C, Weglinski J, et al. Composición corporal y gasto energético en población de niños y adolescentes con mielomeningocele. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e8-e13.

INTRODUCCIÓN

El mielomeningocele es un defecto congénito que se produce como consecuencia del cierre incompleto del tubo neural durante la cuarta semana de gestación. Está asociado a defectos sensitivos y motores que dependen de su magnitud y localización.¹ La incidencia aproximada es de 1-2 casos cada 1000 nacidos vivos, pero varía ampliamente en diferentes países.²⁻⁴

La posición anormal intrauterina produce significativas deformidades ortopédicas al nacer que se acentúan durante la infancia temprana por desbalance muscular, efectos posturales, crecimiento, etc. El 80% de los niños con lesiones lumbares altas tienen baja talla; entre otras causas, se encuentran la hipoplasia de miembros inferiores, escoliosis,¹ infecciones urinarias repetidas, insuficiencia renal crónica, etc.

Los niños con mielomeningocele presentan riesgo de padecer diversos desórdenes nutricionales. En promedio, la prevalencia de obesidad en los pacientes con mielomeningocele es de 42%,⁵ debido al incremento de masa grasa (MG) combinado con importante déficit de masa magra (MM). La obesidad puede conducir a exacerbación de comorbilidades, como limitación en el traslado, escaras por decúbito, menor autonomía, que comprometen aún más la calidad de vida,⁶ y consecuencias metabólicas, como resistencia a la insulina (RI), intolerancia a los hidratos de carbono, diabetes mellitus, hígado graso, dislipidemia, hipertensión arterial

(HTA), síndrome de apnea obstructiva del sueño y aumento del riesgo cardiovascular, etc.^{7,8}

La dificultad para realizar mediciones precisas por la patología ortopédica descrita y utilizar indicadores tradicionales, como el índice de masa corporal (IMC), sumada a la alteración en la composición corporal, obstaculiza el diagnóstico antropométrico.⁹ Varios estudios han analizado la utilización de distintas medidas⁵ y puntos de corte más apropiados con resultados diversos. Uno de los desafíos nutricionales en pacientes con mielomeningocele es detectar el indicador más adecuado para el diagnóstico de obesidad.⁴ Algunas de las consecuencias del diagnóstico antropométrico incorrecto son la sobreestimación del requerimiento energético y la subestimación de la presencia de complicaciones metabólicas.

OBJETIVO

Describir, en una población de pacientes con mielomeningocele en seguimiento en el Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", la composición corporal, gasto energético en reposo (GER) y trastornos metabólicos, y comparar a los pacientes con mielomeningocele y obesidad con una población control con obesidad multifactorial.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue analítico, prospectivo y observacional. Se incluyeron por muestreo consecutivo todos los niños y adolescentes de ambos sexos con mielomeningocele en seguimiento en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" entre junio de 2013 y abril de 2014 que aceptaran participar en el estudio y firmaran el consentimiento informado. Fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Se midió el peso con balanza camilla electrónica y la talla, en pacientes deambuladores, con altímetro de pared y, en no deambuladores, en decúbito dorsal con pediómetro. Se percentiló en tablas de peso/edad y talla/edad hasta los 60 meses con los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y, a partir de los 61 meses, con las tablas argentinas.¹⁰ Se calculó el IMC como peso/talla²; se percentiló según estándares de la OMS y se clasificó como bajo peso a los pacientes con IMC Pc < 5; normopeso, IMC Pc 5-84; sobrepeso, IMC Pc ≥ 85 y < 95; y obesos, IMC Pc ≥ 95.

Se midió la tensión arterial (TA) con manguito que cubriera 2/3 del perímetro del brazo (esfigmomanómetro), en posición sentada y luego de 10 minutos de descanso. Se percentiló

según las referencias Task Force.¹¹ Se asumió HTA con TA sistólica y/o diastólica Pc ≥ 95. Los pacientes con HTA fueron derivados a un especialista para su confirmación y estudio correspondiente. Se midieron los espesores de los pliegues cutáneos tricípital, subescapular y suprailíaco con plicómetro graduado en mm y el perímetro braquial con cinta métrica no extensible en el punto medio entre acromion y olécranon. En ambos casos, se percentilaron hasta los 60 meses utilizando estándares de la OMS y, a partir de los 61 meses, las referencias argentinas.¹⁰

Se clasificó en prepúberes y púberes por estadio de Tanner.

Se realizó dosaje de glucemia por glucosa-oxidasa, insulina por radioinmunoensayo con kit comercial, colesterol total y triglicéridos por método colorimétrico Color-CHOD-PAP y colesterol-HDL y LDL por método CHOD-PAP con precipitación con heparina. Se consideró dislipidemia HDL < 40 mg/dl y/o triglicéridos > 110 mg/dl.¹² Todas las determinaciones se realizaron con ayuno de 12 horas.

La RI se calculó de acuerdo con el modelo de evaluación homeostática (*homeostatic model assessment*; HOMA, por sus siglas en inglés)¹³ insulina basal (μU/ml) x glucosa basal (mg/dl/18)/22,5. Se consideró RI un valor ≥ 2,5 (> 2 desvíos estándar -DE- del valor medio en una población control).¹⁴

Los pacientes fueron clasificados en tres grupos de acuerdo con el estudio de glucemia basal: normales (< 110 mg/dl), glucemia en ayunas alterada (110-126 mg/dl) y diabéticos (> 126 mg/dl).

Para la determinación de la composición corporal, se utilizó impedanciometría bioeléctrica de monofrecuencia. Además, se calculó, a partir de los pliegues cutáneos, el porcentaje de masa grasa (%MG) utilizando las siguientes fórmulas:

1. ⁽¹⁵⁾Mujeres: $1,21 \times (\text{pliegue tricípital} + \text{subescapular}) - 0,008 \times (\text{pliegue tricípital} + \text{subescapular})^2 - 1,7$.
2. ⁽¹⁵⁾Varones: $1,33 \times (\text{pliegue tricípital} + \text{subescapular}) - 0,013 \times (\text{pliegue tricípital} + \text{subescapular})^2 - 2,5$.

Se calculó MM como perímetro braquial (cm)/[3,14 x pliegue tricípital (mm)].

Para categorizar en %MG elevada, se utilizó ≥ Pc 90 de las referencias de McCarthy et al.¹⁶

Se midió el GER mediante calorimetría indirecta usando un analizador de intercambio de gas con medición del consumo de oxígeno (O₂) y producción de dióxido de carbono (CO₂) (CCM

Express de Medgraphics) durante 20 minutos luego de 20 minutos de reposo.

A los pacientes con mielomeningocele y obesidad se los comparó con una población de obesos de origen multifactorial en seguimiento por el Servicio de Nutrición sin otra patología y que no estuvieran recibiendo ninguna medicación. Ambas poblaciones fueron apareadas por edad y sexo antes de su comparación.

Se realizó un análisis descriptivo y analítico. En primer lugar, se describió el comportamiento de cada variable y, según su distribución, se informó la media y sus respectivos DE para las variables normales y mediana y rango para las de distribución sesgada. Las variables normales se analizaron con el test de Student y las sesgadas, con *Wilcoxon Rank Test*. Las variables categóricas se analizaron con χ^2 /Fisher. Se realizó regresión lineal para determinar la magnitud de la correlación entre variables determinadas. Se asumieron test a dos colas y con significación estadística $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se evaluaron 131 pacientes con diagnóstico de mielomeningocele. Todos aceptaron participar. La edad media fue de 8,1 años (0,7-18,6). El 50% (65/131) fueron varones. El 58%, prepúberes

(44/131). El 33% (25/131) de los pacientes eran deambuladores. En la *Tabla 1*, se observan los resultados de las variables demográficas y clínicas.

Se categorizó a la población según IMC en bajo peso: 15% (19/131); normopeso: 42% (55/131); sobrepeso: 12% (16/131); y obesidad: 31% (41/131).

El 25% tuvo cintura patológica (6/25 pacientes eran deambuladores). Se detectó HTA en el 25% de los pacientes (19/131) en una única medición. Ningún paciente presentó diabetes mellitus. Los casos de glucemia basal alterada fueron descartados con una segunda determinación, que concluyó que todos los pacientes analizados tuvieron glucemia en ayunas normal. En el 14% (18) de los pacientes, se constató RI. Con respecto a la dislipidemia, 13% (17) presentó hiper-TG y el 30% (39), colesterol HDL bajo. En la *Tabla 2*, se observan los resultados de las variables bioquímicas.

Se encontró asociación entre acantosis nigricans y RI ($p 0,04$) y no con HTA ni dislipidemia.

El 66% de los pacientes presentó %MG elevada por impedanciometría. No hubo diferencias entre el %MG ni porcentaje de masa magra (%MM) entre deambuladores y no deambuladores (%MG $23,8 \pm 12,3$ vs. $25,7 \pm 9,8$, $p 0,46$, y %MM $76 \pm 1,5$ vs. $74 \pm 1,7$, $p 0,37$, respectivamente). Tampoco se encontró asociación entre %MG y perímetro de cintura. En la *Tabla 3*, se describen las variables de gasto energético y composición corporal.

Se encontró alta correlación ($r^2 0,74$) entre %MG observado por impedanciometría y el obtenido por pliegues cutáneos ($23 \pm 12,2$ vs.

TABLA 1. Variables demográficas y clínicas de los pacientes con mielomeningocele

Variables	Pacientes con mielomeningocele N= 131
Edad (años)	8,1 (0,7/18,6)
Peso (kg)	22 (6,3/79)
Puntaje z-peso	-0,2 (-4,4/4)
Talla (cm)	116 \pm 29,3
Puntaje z-talla	-1,63 (-7,5/3,9)
IMC (kg/talla ²)	19 \pm 4,8
Puntaje z-IMC	0,88 (-5,3/4,4)
Cintura (cm)	65,2 \pm 12
Per. braquial (cm)	20,5 \pm 5,7
PL bicipital (mm)	8,4 \pm 3,3
PL tricípital (mm)	10,5 \pm 3,9
PL subescapular (mm)	12,1 \pm 7
PL supraílica (mm)	11,5 \pm 5,5
TA sistólica (mmhg)	99 \pm 11,8
TA diastólica (mmhg)	60 \pm 12

IMC: índice de masa corporal; Per. braquial: perímetro braquial; PL: pliegue; TA: tensión arterial.

Se describen medias o medianas con sus respectivos desvíos estándar y/o rango según la distribución de la variable.

TABLA 2. Variables bioquímicas de los pacientes con mielomeningocele

Variables	Pacientes con mielomeningocele N= 131
Glucemia (mg/dl)	84 \pm 11,4
Insulina (uU/ml)	6,1 (1/64,1)
HOMA	1,28 (0,12/6)
Col. total (mg/dl)	147 (80/252)
Col. HDL (mg/dl)	45,6 (13/100,4)
Col. LDL (mg/dl)	95 (38/203)
Triglicéridos (mg/dl)	66 (34/286)

HOMA: modelo de evaluación homeostática; Col.: colesterol. Se describen medias o medianas con sus respectivos desvíos estándar o rango según la distribución de la variable.

20,5 ± 8,9, respectivamente). También se encontró alta correlación (r^2 0,81) entre MM absoluta por impedanciometría y la calculada con perímetro braquial y pliegues cutáneos (20,1 ± 11,5 vs. 17,2 ± 4,9, respectivamente).

Los pacientes con %MG elevada tuvieron mayor puntaje z-IMC que los que tenían %MG normal en forma significativa (puntaje z-IMC 1,07 vs. -1,27, p 0,00001), aunque ambos valores se encontraron dentro de los parámetros normales.

De los pacientes que cumplían el criterio para RI, solo 54,5% fueron diagnosticados como obesos por puntaje z-IMC, mientras que el 80% se diagnosticó por %MG elevada.

El GER medido en toda la población de mielomeningocele analizada fue de 881 ± 283 cal, que fue menor que el esperado calculado por fórmula (GER $77 \pm 21\%$ del esperado).

Por último, se compararon los pacientes con mielomeningocele obesos ($N=31$) con controles obesos ($N=27$) multifactoriales apareados por edad y sexo. La mediana de edad de ambas poblaciones fue $9,2 \pm 2,8$ vs. $10 \pm 1,69$ años, p 0,23, respectivamente (rango de edad de 4,4 a 14,7 años). Los datos comparativos se observan en la *Tabla 4*.

La población de pacientes con mielomeningocele obesos presentó significativamente menor magnitud de obesidad que los controles (puntaje z-IMC $2,2 \pm 1,6$ vs. $3,4 \pm 1,2$, p 0,0001), aunque sin diferencias significativas en %MG ($30 \pm 7,7$ vs. $33 \pm 5,6\%$, p 0,14).

Además, a pesar de presentar la misma magnitud de MG, se encontró que los pacientes con mielomeningocele tenían menor GER que los controles (82 ± 23 vs. $108 \pm 23,9\%$, p 0,0048).

DISCUSIÓN

El 43% de los pacientes con mielomeningocele presentaron sobrepeso/obesidad, en coincidencia con otros autores, como Fiore et al.¹⁷ y Littlewood et al.⁶ Este porcentaje es superior al 31% en promedio de prevalencia en los diferentes grupos etarios en nuestro país sobre la base de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS),¹⁸ pero similar a otros estudios nacionales en adolescentes de ambos sexos.¹⁹

El 25% de los pacientes deambuladores tuvo cintura patológica y no se encontró asociación entre esta y %MG elevada. En coincidencia con la falta de asociación, estudios recientes demuestran mayor localización de MG en los miembros inferiores en esta población de pacientes.²⁰ Existe también la posibilidad de que el reducido número de pacientes en esta categoría pudo haber subestimado la relación entre ambos indicadores.

Se detectó HTA en una cuarta parte de los pacientes en una única medición. Sin embargo, aunque están descritas causas de sobreestimación de la TA,²¹ llama la atención el alto porcentaje comparado con la publicación sobre síndrome metabólico a nivel nacional de Mazza et al.,¹⁹ que encontró una prevalencia del 13,5% de HTA en adolescentes obesos. Una de las causas orgánicas para descartar es la alteración en la función renal, que podría justificar este hallazgo clínico.

Además, a pesar de que el porcentaje de obesidad fue mayor que en la población general, se encontró menor prevalencia de RI y dislipidemia, en coincidencia con estudios sobre mielomeningocele recientes,²² aunque en controversia con trabajos previamente citados en adolescentes obesos.¹⁹ Lorenzana et al.²⁰

TABLA 3. Variables de composición corporal y gasto energético de los pacientes con mielomeningocele

Variables	Pacientes con mielomeningocele N= 131
Masa magra (kg)	20 ± 11,5
Masa magra (%)	75,5 (47/97)
Masa grasa (kg)	7,2 ± 6,9
Masa grasa (%)	24,6 (2,7/53)
GER (cal/día)	881 ± 283
% del esperado	80 ± 21,3

GER: gasto energético en reposo medido por calorimetría indirecta; % del esperado: gasto energético medido vs. calculado por fórmula.

Se describen medias o medianas con sus respectivos desvíos estándar o rango según la distribución de la variable.

TABLA 4. Variables de composición corporal y gasto energético de pacientes con mielomeningocele obesos vs. pacientes obesos multifactoriales

Variable	Pacientes obesos con mielomeningocele N= 31	Pacientes obesos multifactoriales N= 26	p
Edad	9,2 ± 2,8	10 ± 1,69	0,23
Puntaje z-IMC	1,97 ± 1,2	3,4 ± 1,2	0,0001
Masa magra (%)	69,4 ± 7,7	66 ± 5,6	0,14
Masa grasa (%)	30 ± 7,7	33 ± 5,6	0,14
% de GER esperado	82 ± 23	108 ± 23,9	0,0048

IMC: índice de masa corporal; % de GER esperado: gasto energético medido vs. calculado por fórmula.

Se describen medias o medianas con sus respectivos desvíos estándar o rango según la distribución de la variable.

constataron el incremento de adiposidad intramuscular en los miembros inferiores, que, a pesar de ser un factor de riesgo para complicaciones metabólicas comparado con el depósito subcutáneo, podría justificar el aumento en el %MG periférico en lugar de central. Otros estudios²³ también confirman dicha localización periférica de MG, en particular en los miembros inferiores.

Al utilizar el %MG, el porcentaje de pacientes con mielomeningocele obesos asciende al 66% comparado con puntaje z-IMC. Sin embargo, como se observa, las medianas de puntaje z-IMC se encuentran dentro del rango normal, lo que confirma la subestimación de la magnitud de obesidad del puntaje z-IMC, que coincide con la publicación de Liusuwan et al.,⁹ en la que no se encontró correlación entre IMC y %MG. Otros estudios, como el de Nelson et al.,²⁴ encuentran 74% de pacientes con obesidad basados en indicadores directos de MG vs. 53% basados en puntaje z-IMC.

En el presente trabajo, se encontró alta correlación entre %MG por impedanciometría y fórmula de pliegues cutáneos, que coincide con otros estudios que encuentran alta correlación entre pliegues cutáneos y potasio corporal total.⁸ A su vez, se encontró correlación entre MM absoluta con impedanciometría y fórmula por perímetro braquial y pliegues cutáneos, por lo que ambas serían medidas apropiadas para evaluar la alteración de la composición corporal en estos pacientes. Grogan et al.²⁵ encontraron 50% menos de MM en niños con mielomeningocele vs. controles.

A pesar de que, en nuestro trabajo, no se encontró diferencia significativa de composición corporal entre deambuladores y no deambuladores, se considera de gran importancia detectar MM basados en estudios como el de Buffart et al.²⁶ sobre riesgo cardiovascular en adolescentes y adultos jóvenes con mielomeningocele, en el que se halló que los pacientes deambuladores presentaron mayor nivel de actividad física, menor %MG y menor riesgo cardiovascular comparado con los no deambuladores. Esto resalta la importancia de realizar actividades que mejoren la composición corporal para aumentar la MM.

Al comparar la composición corporal en pacientes obesos con mielomeningocele y obesos multifactoriales apareados por edad y sexo, se encontró que, en los primeros, a pesar de tener puntaje z-IMC menor, el %MG fue mayor. Este

resultado coincide con estudios recientes, como el estudio citado de Mueske et al.²³

Finalmente, en el presente trabajo, se observó menor GER comparado tanto con el gasto energético esperado como con el GER en controles. Esto último, incluso, a pesar de presentar similar %MG entre ambas poblaciones. Polfuss et al.,⁸ recientemente, publicaron una revisión en la que analizaron la bibliografía hasta la actualidad sobre gasto energético en pacientes con mielomeningocele. Los tres estudios que lo analizan coinciden en que el gasto energético es menor que el esperado. El primero, realizado por L. Bandini et al.²⁷ en 1991 en 16 adolescentes con mielomeningocele, encontró menor GER que el esperado, así como menor gasto energético total (GET) en los no deambuladores. Más recientemente, Littlewood et al.⁶ y Liusuwan et al.⁹ analizaron GER y GET. En el primero, en 19 niños con mielomeningocele, encontraron que el GER era muy variable ($96 \pm 18\%$ del esperado), mientras el GET estaba francamente descendido ($73,3\%$ del esperado). En el segundo, evaluaron a 66 pacientes con espina bífida de 11 a 21 años de edad y encontraron GER disminuido y asociado a menor MM. Basados en la evidencia descrita, la bibliografía coincide en hacer hincapié en reducir la ingesta energética por debajo de la recomendación para niños sanos para evitar el desarrollo de obesidad y sus complicaciones metabólicas y no metabólicas descritas anteriormente en la presente publicación.

Las limitaciones del estudio fueron las siguientes: 1) la falta de un método *gold standard* para composición corporal (potasio corporal total); 2) el reducido número de pacientes al categorizar en subgrupos, que pudo haber subestimado la asociación entre distintas variables. Mientras que las fortalezas fueron las siguientes: 1) especialmente, el número de pacientes estudiados con calorimetría indirecta; 2) su naturaleza prospectiva.

CONCLUSIONES

Se encontró una alta prevalencia de obesidad en la población con mielomeningocele seguida en nuestro Hospital. Los indicadores derivados de pliegues cutáneos y de perímetro braquial presentaron asociación estadísticamente significativa con %MG y MM absoluta. Los pacientes obesos con mielomeningocele presentaron menor GER comparado tanto con el esperado como con población de obesos multifactoriales. ■

REFERENCIAS

- Sandler AD. Children with Spina Bifida: Key Clinical Issues. *Pediatr Clin N Am* 2010;57(4):879-92.
- Buffart LM, Roebroek ME, Rol M, et al. Triad physical activity, aerobic fitness and obesity in adolescents and young adults with myelomeningocele. *J Rehabil Med* 2008;40(1):70-5.
- Mayer S, Weisser M, Till H, et al. Congenital myelomeningocele – do we have to change our management? *Cerebrospinal Fluid Res* 2010;7:17.
- Ponte SF, Rondon A, Bacelar H, et al. Anthropometric measurements as an indicator of nutritional status in spina bifida patients undergoing enterocystoplasty. *Einstein (Sao Paulo)* 2013;11(2):168-73.
- Shurtleff D, Walker W, Duguay S, et al. Obesity and myelomeningocele: Anthropometric Measures. *J Spinal Cord Med* 2010;33(4):410-9.
- Littlewood RA, Trocki O, Shepherd RW, et al. Resting energy expenditure and body composition in children with myelomeningocele. *Pediatr Rehabil* 2003;6(1):31-7.
- Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease, a statement for professionals from the American Heart Association Council of Nutrition, Physical Activity, and Metabolism endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004;110(18):2952-67.
- Polfuss M, Bandini LG, Sawin K. Obesity prevention for individuals with Spina Bifida. *Curr Obes Res* 2017;6(2):116-26.
- Liusuwan RA, Widman L, Abresch RT, et al. Body composition and resting energy expenditure in patients aged 11 to 21 years with spinal cord dysfunction compared to controls: comparisons and relationships among the groups. *J Spinal Cord Med* 2007;30(Suppl 1):S105-11.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guías para la evaluación del crecimiento físico. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
- Cook S, Auinger P, Huang TT. Growth curves for cardio-metabolic risk factors in children and adolescents. *J Pediatr* 2009;155(3):S6.e15-26.
- Haffner S, Miettinen H, Stern M. The Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;20(7):1087-92.
- Guntsche Z, Guntsche EM, Saravi FD, et al. Umbilical waist-to-height ratio and trunk fat index (DXA) as markers of central adiposity and insulin resistance in Argentinean children with a family history of metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(3):245-56.
- Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60(5):709-23.
- McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, et al. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(4):598-602.
- Fiore P, Picco P, Castagnola E, et al. Nutritional Survey of children and adolescents with myelomeningocele. Overweight associated with reduced energy intake. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8(Suppl 1):34-6.
- Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Respuestas de la gente. Propuestas para el país. Documentos de resultados 2007. [Consulta: 9 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000257cnt-a08-ennys-documento-de-resultados-2007.pdf>.
- Mazza C, Evangelista P, Figueroa A, et al. Estudio clínico del síndrome metabólico en niños y adolescentes de Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(6):25-33.
- Lorenzana D, Mueske N, Ryan D, et al. Quantitative analysis of lower leg adipose tissue distribution in youth with myelomeningocele. *J Child Neurol* 2016;31(8):979-81.
- Grupo de Hipertensión. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(4):348-66.
- Liusuwan MS, Widman LM, Abresch RT, et al. Behavioral intervention, exercise and nutrition education to improve health and fitness (BENEFIT) in adolescents with mobility impairment due to spinal cord dysfunction. *Spinal Cord Med* 2007;30(Suppl 1):S119-26.
- Mueske NM, Ryan DD, Van Speybroeck AL, et al. Fat distribution in children and adolescents with myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol* 2015;57(3):273-8.
- Nelson M, Widman LM, Abresch RT, et al. Metabolic Syndrome in Adolescents With Spinal Cord Dysfunction. *J Spinal Cord Med* 2007;30(Suppl 1):S127-39.
- Grogan C, Ekwall SM. Body composition of children with myelomeningocele, determined by K40, urinary creatinine and anthropometric measures. *J Am Col Nutr* 1999;18(4):316-23.
- Buffart LM, van der Berg-Emmons RJ, Burdorf A, et al. Cardiovascular disease risk factors and the relationship with physical activity, aerobic fitness, and body fat in adolescents and adults with myelomeningocele. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89(11):2167-73.
- Bandini L, Schoeller D, Fukugawa N, et al. Body composition and energy expenditure in adolescents with cerebral palsy or myelodysplasia. *Pediatr Res* 1991;29(1):70-7.

Body composition and energy expenditure in a population of children and adolescents with myelomeningocele

Carolina Caminiti, M.D.^a, Carola Saure, M.D.^a, Julieta Weglinski, M.D.^a,
Fernanda de Castro, M.D.^b and Liliana Campmany, M.D.^c

ABSTRACT

Introduction. Myelomeningocele is a congenital defect that occurs when the neural tube fails to close completely. It causes body composition alterations and a high prevalence of obesity. It is difficult to detect the most adequate indicator for a nutritional diagnosis due to the impossibility of recording accurate anthropometric measurements.

Objective. To describe body composition, resting energy expenditure and metabolic disorders in a population of patients with myelomeningocele managed at "Hospital Garrahan" by comparing obese patients with myelomeningocele and a control population with multifactorial obesity.

Population and methods. An anthropometry, an impedance analysis, skinfold equations, arm circumference equations, indirect calorimetry, and biochemical determinations were done to all patients with myelomeningocele between June 2013 and April 2014, once the informed consent had been signed.

Results. 131 patients aged 0.7-18.6 years were assessed; they were classified according to their body mass index Z-score into low weight (15%), normal weight (42%), overweight (12%), and obese (31%). A high correlation ($r: 20.74$) was observed between the fat mass % measured by impedance analysis versus that estimated using skinfolds. Patients with a high fat mass % had a higher body mass index Z-score than those with a normal fat mass % (1.07 versus -0.27, $p: 0.0001$) although both values were within normal parameters. A lower resting energy expenditure was observed among obese patients with myelomeningocele than predicted and in comparison with multifactorial obese controls. **Conclusions.** A high percentage of overweight/obesity was found in the population with myelomeningocele. Skinfold equations would be more adequate to detect obesity. Obese patients with myelomeningocele had a lower resting energy expenditure than predicted and in comparison with controls. Energy indication should be customized.

Key words: myelomeningocele, obesity, energy expenditure, body composition.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e8>

To cite: Caminiti C, Saure C, Weglinski J, et al. Body composition and energy expenditure in a population of children and adolescents with myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e8-e13.

- a. Department of Nutrition and Diabetes.
- b. Multipurpose Day Hospital.
- c. Low-Risk Outpatient Clinic. Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:
Carolina Caminiti,
M.D.: carocaminiti@gmail.com

Funding:
The study was conducted with the support of a teaching and research scholarship granted by Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan."

Conflict of interest:
None.

Received: 3-1-2017
Accepted: 8-9-2017

INTRODUCTION

Myelomeningocele is a congenital defect resulting from the defective closure of the neural tube during the fourth week of gestation. It is associated with sensory and motor impairments that vary depending on size and location.¹ The incidence of myelomeningocele is approximately 1-2 cases every 1000 live births but differs widely from one country to the other.²⁻⁴

An abnormal intrauterine position causes significant congenital orthopedic diseases that worsen during early childhood due to muscle imbalance, postural effects, growth, etc. Eighty percent of children with upper lumbar injuries have short stature; the causes include lower limb hypoplasia, scoliosis,¹ recurrent urinary tract infections, chronic renal failure, etc.

Children with myelomeningocele are at risk for different nutritional disorders. In average, obesity prevalence among patients with myelomeningocele is 42% due to an increased fat mass (FM) combined with an important lean mass (LM) deficit. Obesity may lead to worsening of comorbidities, such as restricted ability to move about, pressure ulcers, and a lower level of autonomy, compromising the quality of life,⁶ and metabolic consequences, such as insulin resistance (IR), carbohydrate intolerance, diabetes mellitus, fatty liver, dyslipidemia, arterial hypertension (HTN), obstructive sleep apnea syndrome, and increased cardiovascular risk, among others.^{7,8}

Because of the orthopedic pathology described above, it is difficult to make accurate measures

and use traditional indicators, such as body mass index (BMI), and together with the alteration in body composition, it becomes difficult to make an anthropometric diagnosis.⁹ Several studies have analyzed the use of more adequate cut-off points and different measures⁵ with varying results. One of the nutritional challenges seen in patients with myelomeningocele is detecting the most adequate indicator to diagnose obesity.⁴ Some of the consequences of an incorrect anthropometric diagnosis are over-estimating energy requirements and under-estimating the presence of metabolic complications.

OBJECTIVE

To describe, in a population of patients with myelomeningocele managed at Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," body composition, resting energy expenditure (REE), and metabolic disorders, and to compare patients with myelomeningocele and obesity to a control population with multifactorial obesity.

POPULATION AND METHODS

This was an analytical, prospective, and observational study. All male and female children and adolescents with myelomeningocele managed at Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" between June 2013 and April 2014 who agreed to participate in the study and who signed the informed consent were included in the study by consecutive sampling. The study was approved by the hospital's Ethics Committee. Weight was measured using an electronic platform scale for gurneys; height was measured using a wall altimeter for those who could walk whereas an infantometer in the dorsal recumbent position was used for those who could not. The weight/age and height/age percentile tables were estimated using the World Health Organization's (WHO) standards for subjects younger than 60 months old, and Argentine tables were used for subjects as of 61 months old.¹⁰ BMI was estimated as weight/height²; BMI percentiles were calculated using the WHO's standards and patients were classified into low weight for a BMI < P5, normal weight for a BMI P5-84, overweight for a BMI ≥ P85-< 95, and obese for a BMI ≥ P95.

Blood pressure (BP) was recorded using a cuff that covered two-thirds of the upper arm (sphygmomanometer), with the patient in sitting position and after resting for 10 minutes. BP percentiles were estimated using the Task Force references.¹¹ HTN was assumed in the

case of a systolic and/or diastolic BP ≥ P95. Patients with HTN were referred to a specialist for confirmation and the corresponding tests. Tricipital, subscapular, and suprailiac skinfolds were measured using a skinfold caliper graduated in mm, and arm circumference was measured using a non-extensible tape measure at the mid-point between the olecranon process and the acromium. In both cases, percentiles were estimated up to 60 months old based on the WHO's standards, and using the Argentine references as of 61 months old.¹⁰

Tanner staging was used to classify patients into prepubertal and pubertal.

The blood glucose level was determined by glucose-oxidase; insulin, by radioimmunoassay using a commercial kit; total cholesterol and triglycerides, using the CHOD-PAP-enzymatic colorimetric method; HDL cholesterol and LDL cholesterol, using the CHOD-PAP method with heparin precipitation. Dyslipidemia was defined as HDL < 40 mg/dL and/or triglycerides > 110 mg/dL.¹² All determinations were done following a 12 hour fasting.

IR was estimated using the homeostatic model assessment (HOMA)¹³ using the baseline insulin ($\mu\text{U/L}$) \times baseline glucose (mg/dL/18)/22.5 formula. IR was defined as a value ≥ 2.5 (> 2 standard deviations [SD] of the mean in a control population).¹⁴

Patients were classified into three groups based on their baseline blood glucose level: normal (< 110 mg/dL), altered fasting blood glucose level (110-126 mg/dL), and diabetic (> 126 mg/dL).

Body composition was estimated by monofrequency bioelectrical impedance analysis. In addition, fat mass percentage (FM%) was estimated based on skinfold thickness using the following equations:

1. ⁽¹⁵⁾ Girls: $1.21 \times (\text{tricipital} + \text{subscapular skinfold}) - 0.008 \times (\text{tricipital} + \text{subscapular skinfold})^2 - 1.7$.
2. ⁽¹⁵⁾ Boys: $1.33 \times (\text{tricipital} + \text{subscapular skinfold}) - 0.013 \times (\text{tricipital} + \text{subscapular skinfold})^2 - 2.5$.

LM was estimated as arm circumference (cm)/[3.14 \times tricipital skinfold (mm)].

FM% was considered high if it was \geq P90 of the references by McCarthy et al.¹⁶

REE was estimated with an indirect calorimetry using gas exchange with measurement of oxygen (O₂) uptake and carbon dioxide (CO₂) production (CCM Express by

Medgraphics) during 20 minutes after resting for 20 minutes.

Patients with myelomeningocele and obesity were compared to a population of multifactorial obese subjects managed by the Department of Nutrition who had no other disease and who were not receiving any drug. Both populations were paired by age and sex before comparing them.

A descriptive and analytical assessment was done. First of all, each outcome measure behavior was described and, based on their distribution, mean and its corresponding SD were reported for outcome measures with a normal distribution, and median and range, for those with a biased distribution. Student's t test and the Wilcoxon rank-sum test were used for normal and biased distribution outcome measures, respectively. Categorical outcome measures were analyzed using the χ^2 /Fisher test. A linear regression was done to establish the size of correlation among determined outcome measures. A two-tailed test and a statistical significance of $p < 0.05$ were assumed.

RESULTS

A total of 131 patients diagnosed with myelomeningocele were assessed. All patients

agreed to participate. Their mean age was 8.1 years (0.7-18.6), and 50% (65/131) were boys. Also, 58% (44/131) were prepubertal children, and 33% (25/131) could walk. *Table 1* shows the demographic and clinical outcome measures.

The population was categorized based on their BMI into low weight: 15% (19/131); normal weight: 42% (55/131); overweight: 12% (16/131); and obese: 31% (41/131).

A pathological waist circumference was observed in 25% (6/25 patients could walk). HTN was detected in 25% of patients (19/131) with a single measurement. No patient had diabetes mellitus. An abnormal baseline blood glucose level was observed but then ruled out with a repeat measurement, which established that all studied patients had a normal fasting blood glucose level. IR was detected in 14% (18) of patients. In relation to dyslipidemia, 13% (17) had hypertriglyceridemia and 30% (39), low HDL cholesterol levels. *Table 2* shows the biochemical outcome measures.

An association was observed between acanthosis nigricans and IR ($p: 0.04$) but not with HTN or dyslipidemia.

A high FM% was detected in 66% of patients by means of an impedance analysis. No differences were observed in the FM% or the lean mass percentage (LM%) between patients who could walk and those who could not (FM% 23.8 ± 12.3 versus 25.7 ± 9.8 , $p: 0.46$, and LM% 76 ± 1.5 versus 74 ± 1.7 , $p: 0.37$, respectively). Likewise, no association was observed between FM% and waist circumference. *Table 3* describes the body composition and energy expenditure outcome measures.

TABLE 1. Demographic and clinical outcome measures of patients with myelomeningocele

Outcome measures	Patients with myelomeningocele N= 131
Age (years)	8.1 (0.7/18.6)
Weight (kg)	22 (6.3/79)
Weight Z-score	-0.2 (-4.4/4)
Height (cm)	116 \pm 29.3
Height Z-score	-1.63 (-7.5/3.9)
BMI (kg/height ²)	19 \pm 4.8
BMI Z-score	0.88 (-5.3/4.4)
Waist (cm)	65.2 \pm 12
Arm circumference (cm)	20.5 \pm 5.7
Bicipital skinfold (mm)	8.4 \pm 3.3
Tricipital skinfold (mm)	10.5 \pm 3.9
Subscapular skinfold (mm)	12.1 \pm 7
Suprailiac skinfold (mm)	11.5 \pm 5.5
Systolic BP (mmHg)	99 \pm 11.8
Diastolic BP (mmHg)	60 \pm 12

BMI: body mass index; BP: blood pressure. Mean or median values and their corresponding standard deviation and/or range are indicated according to the outcome measure distribution.

TABLE 2. Biochemical outcome measures of patients with myelomeningocele

Outcome measures	Patients with myelomeningocele N= 131
Blood glucose level (mg/dL)	84 \pm 11.4
Insulin (μ U/mL)	6.1 (1/64.1)
HOMA	1.28 (0.12/6)
Total-c (mg/dL)	147 (80/252)
HDL-c (mg/dL)	45.6 (13/100.4)
LDL-c (mg/dL)	95 (38/203)
Triglycerides (mg/dL)	66 (34/286)

HOMA: homeostasis model assessment; c: cholesterol. Mean or median values and their corresponding standard deviation or range are indicated according to the outcome measure distribution.

A high correlation ($r^2: 0.74$) was found between FM% measured by impedance analysis and skinfold equations (23 ± 12.2 versus 20.5 ± 8.9 , respectively). Also, a high correlation ($r^2: 0.81$) was found between absolute LM measured by impedance analysis and that measured by arm circumference and skinfolds (20.1 ± 11.5 versus 17.2 ± 4.9 , respectively).

Patients with a high FM% had a significantly higher BMI Z-score than those with a normal FM% (BMI Z-score: 1.07 versus -1.27, $p: 0.00001$), although both values were within normal parameters.

Among the patients who met the criterion for IR, only 54.5% were diagnosed with obesity based on their BMI Z-score, whereas 80% were diagnosed based on a high FM%.

The REE measured in the entire studied myelomeningocele population was 881 ± 283 cal, which was lower than predicted by the formula (REE: $77 \pm 21\%$ of the predicted value).

Lastly, obese patients with myelomeningocele ($N= 31$) were compared to multifactorial obese controls ($N= 27$), paired by age and sex. The median age of both populations was 9.2 ± 2.8 versus 10 ± 1.69 years, $p: 0.23$, respectively (age range: 4.4-14.7 years). Comparative data are shown in *Table 4*.

The population of obese patients with myelomeningocele showed a significantly lower rate of obesity than controls (BMI Z-score: 2.2 ± 1.6 versus 3.4 ± 1.2 , $p: 0.0001$), although no significant differences were observed in terms of FM% (30 ± 7.7 versus $33 \pm 5.6\%$, $p: 0.14$).

In addition, although FM was the same, myelomeningocele patients had a lower REE than controls (82 ± 23 versus $108 \pm 23.9\%$, $p: 0.0048$).

DISCUSSION

Among patients with myelomeningocele, 43% were overweight/obese, which is consistent with what other authors, such as Fiore et al.¹⁷ and Littlewood et al.,⁶ have reported. This percentage is higher than the average 31% prevalence observed in different Argentine age groups according to the National Survey on Nutrition and Health (Encuesta Nacional de Nutrición and Salud, ENNyS),¹⁸ but similar to what has been found by other national studies carried out in male and female adolescents.¹⁹

Among patients who could walk, 25% had a pathological waist circumference but it was not associated with a high FM%. Consistently with such lack of association, recent studies have demonstrated a greater lower limb FM in this population of patients.²⁰ It is also possible that the reduced number of patients in this category could have resulted in an underestimation of the relationship between both indicators.

HTN was detected in 25% of patients with a single measurement. However, although the causes of BP overestimation have already been described,²¹ it is worth noting that the percentage was high compared to the publication about metabolic syndrome at a national level made by Mazza et al.,¹⁹ who found a 13.5% HTN prevalence among obese adolescents. Organic causes that could account for such clinical finding should be ruled out, e.g., renal impairment.

In addition, although the percentage of obesity was higher than in the general population, a lower IR and dyslipidemia prevalence was observed, which is consistent with recent studies in myelomeningocele,²² but in dispute with the above mentioned studies in obese

TABLE 3. Body composition and energy expenditure outcome measures of patients with myelomeningocele

Outcome measures	Patients with myelomeningocele N= 131
Lean mass (kg)	20 ± 11.5
Lean mass (%)	$75.5 (47/97)$
Fat mass (kg)	7.2 ± 6.9
Fat mass (%)	$24.6 (2.7/53)$
REE (cal/day)	881 ± 283
% of predicted value	80 ± 21.3

REE: resting energy expenditure measured by indirect calorimetry; % of predicted value: measured energy expenditure versus that estimated by a formula. Mean or median values and their corresponding standard deviation or range are indicated according to the outcome measure distribution.

TABLE 4. Body composition and energy expenditure outcome measures of obese patients with myelomeningocele versus multifactorial obese controls

Outcome measure	Obese patients with myelomeningocele N= 31	Multifactorial obese controls N= 26	<i>p</i>
Age	9.2 ± 2.8	10 ± 1.69	0.23
BMI Z-score	1.97 ± 1.2	3.4 ± 1.2	0.0001
Lean mass (%)	69.4 ± 7.7	66 ± 5.6	0.14
Fat mass (%)	30 ± 7.7	33 ± 5.6	0.14
% of predicted REE	82 ± 23	108 ± 23.9	0.0048

BMI: body mass index; % of predicted REE: energy expenditure as measured versus as predicted by a formula.

Mean or median values and their corresponding standard deviation or range are indicated according to the outcome measure distribution.

adolescents.¹⁹ Lorenzana et al.²⁰ confirmed an increase in intramuscular fat in the lower limbs, which, although it is a risk factor for metabolic complications compared to subcutaneous fat deposits, may justify an increase in peripheral versus central FM%. Other studies²³ also confirmed peripheral FM localization, particularly in the lower limbs.

If the FM% is used, the percentage of obese patients with myelomeningocele increases to 66% compared to the BMI Z-score. However, as observed here, median BMI Z-scores are within normal, which confirms the underestimation of the size of obesity by BMI Z-score, in agreement with the publication by Liusuwan et al.,⁹ who found no correlation between BMI and FM%. Other studies, as the one by Nelson et al.,²⁴ found 74% of obese patients based on direct FM indicators versus 53% based on the BMI Z-score.

In this study, a high correlation was observed between FM% by impedance analysis and skinfold equations, which is consistent with other studies that have found a high correlation between skinfold equations and the total body potassium method.⁸ In turn, a correlation was established between absolute LM by impedance analysis and arm circumference and skinfold equations, so both measurements would be adequate to assess body composition alterations in these patients. Grogan et al.²⁵ found 50% less LM in children with myelomeningocele compared to controls.

Although in our study no significant difference was observed in body composition between children who could walk and those who could not, it is very important to detect LM based on studies such as the one by Buffart et al.²⁶ on cardiovascular risk in adolescents and young adults with myelomeningocele, which found that patients who could walk had a higher level of physical activity, a lower FM%, and a lower cardiovascular risk compared to those who could not. This highlights the importance of doing activities to improve body composition and increase LM.

The comparison of body composition between obese patients with myelomeningocele and multifactorial obese subjects paired by age and sex found that the former had a lower BMI Z-score but a higher FM%. This is consistent with recent studies, such as the one by Mueske et al.²³

Finally, this study found a lower REE compared to predicted energy expenditure and to that of controls, in spite of the fact that

both populations had a similar FM%. Polfuss et al.⁸ recently published a literature review to date regarding energy expenditure in myelomeningocele patients. The three studies analyzing energy expenditure agreed that it was lower than predicted. The first study, conducted by L. Bandini et al.²⁷ in 1991 in 16 adolescents with myelomeningocele found a lower REE than predicted and a lower total energy expenditure (TEE) among patients who could not walk. More recently, Littlewood et al.⁶ and Liusuwan et al.⁹ analyzed REE and TEE. The first study was carried out in 19 children with myelomeningocele and found that REE was highly variable ($96 \pm 18\%$ of predicted value), whereas TEE was frankly reduced (73.3% of predicted value). The second study assessed 66 patients with spina bifida aged 11-21 years and found a reduced REE in association with a lower LM. Based on the evidence, the bibliography agrees that the focus should be placed on reducing energy intake below the recommendations for healthy children to prevent obesity and its metabolic and non-metabolic complications, as here above described.

This study has the following limitations: 1) lack of a gold standard method to estimate body composition (total body potassium); and 2) a reduced number of patients due to their categorization into subgroups, which may have underestimated the association among the different outcome measures. And the strengths of this study are as follows: 1) above all, the number of patients assessed by indirect calorimetry; and 2) its prospective nature.

CONCLUSIONS

A high obesity prevalence was observed in the myelomeningocele population managed in our hospital. Indicators based on skinfold thickness and arm circumference showed a statistically significant association with FM% and absolute LM. Obese patients with myelomeningocele had a lower REE compared to predicted REE and the population of multifactorial obese patients. ■

REFERENCES

1. Sandler AD. Children with Spina Bifida: Key Clinical Issues. *Pediatr Clin N Am* 50(10):879-92.
2. Buffart LM, Roebroek ME, Rol M, et al. Triad physical activity, aerobic fitness and obesity in adolescents and young adults with myelomeningocele. *J Rehabil Med* 2008;40(1):70-5.
3. Mayer S, Weisser M, Till H, et al. Congenital myelomeningocele – do we have to change our management? *Cerebrospinal Fluid Res* 2010;7:17.
4. Ponte SF, Rondon A, Bacelar H, et al. Anthropometric

- measurements as an indicator of nutritional status in spina bifida patients undergoing enterocystoplasty. *Einstein* (Sao Paulo) 2013;11(2):168-73.
5. Shurtleff D, Walker W, Duguay S, et al. Obesity and myelomeningocele: Anthropometric Measures. *J Spinal Cord Med* 2010;33(4):410-9.
 6. Littlewood RA, Trocki O, Shepherd RW, et al. Resting energy expenditure and body composition in children with myelomeningocele. *Pediatr Rehabil* 2003;6(1):31-7.
 7. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease, a statement for professionals from the American Heart Association Council of Nutrition, Physical Activity, and Metabolism endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004;110(18):2952-67.
 8. Polfuss M, Bandini LG, Sawin K. Obesity prevention for individuals with Spina Bífida. *Curr Obes Res* 2017;6(2):116-26.
 9. Liusuwan RA, Widman L, Abresch RT, et al. Body composition and resting energy expenditure in patients aged 11 to 21 years with spinal cord dysfunction compared to controls: comparisons and relationships among the groups. *J Spinal Cord Med* 2007;30(Suppl 1):S105-11.
 10. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guías para la evaluación del crecimiento físico. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
 11. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
 12. Cook S, Auinger P, Huang TT. Growth curves for cardio-metabolic risk factors in children and adolescents. *J Pediatr* 2009;155(3):S6.e15-26.
 13. Haffner S, Miettinen H, Stern M. The Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;20(7):1087-92.
 14. Guntsche Z, Guntsche EM, Saravi FD, et al. Umbilical waist-to-height ratio and trunk fat index (DXA) as markers of central adiposity and insulin resistance in Argentinean children with a family history of metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(3):245-56.
 15. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60(5):709-23.
 16. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, et al. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(4):598-602.
 17. Fiore P, Picco P, Castagnola E, et al. Nutritional Survey of children and adolescents with myelomeningocele. Overweight associated with reduced energy intake. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8(Suppl 1):34-6.
 18. Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Respuestas de la gente. Puestas para el país. Documentos de resultados 2007. [Accessed on: August 9th, 2017]. Available at: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000257cnt-a08-enyns_documento-de-resultados-2007.pdf.
 19. Mazza C, Evangelista P, Figueroa A, et al. Estudio clínico del síndrome metabólico en niños y adolescentes de Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(6):25-33.
 20. Lorenzana D, Mueske N, Ryan D, et al. Quantitative analysis of lower leg adipose tissue distribution in youth with myelomeningocele. *J Child Neurol* 2016;31(8):979-81.
 21. Grupo de Hipertensión. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(4):348-66.
 22. Liusuwan MS, Widman LM, Abresch RT, et al. Behavioral intervention, exercise and nutrition education to improve health and fitness (BENEFIT) in adolescents with mobility impairment due to spinal cord dysfunction. *Spinal Cord Med* 2007;30(Suppl 1):S119-26.
 23. Mueske NM, Ryan DD, Van Speybroeck AL, et al. Fat distribution in children and adolescents with myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol* 2015;57(3):273-8.
 24. Nelson M, Widman LM, Abresch RT, et al. Metabolic Syndrome in Adolescents With Spinal Cord Dysfunction. *J Spinal Cord Med* 2007;30(Suppl 1):S127-39.
 25. Grogan C, Ekwall SM. Body composition of children with myelomeningocele, determined by K40, urinary creatinine and anthropometric measures. *J Am Col Nutr* 1999;18(4):316-23.
 26. Buffart LM, van der Berg-Emmons RJ, Burdorf A, et al. Cardiovascular disease risk factors and the relationship with physical activity, aerobic fitness, and body fat in adolescents and adults with myelomeningocele. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89(11):2167-73.
 27. Bandini L, Schoeller D, Fukugawa N, et al. Body composition and energy expenditure in adolescents with cerebral palsy or myelodysplasia. *Pediatr Res* 1991;29(1):70-7.

Morbilidad en cirugía de cardiopatía congénita en un hospital público en Argentina

Morbidity in congenital heart surgery in a public hospital in Argentina

Dra. María Althabe,^a Dr. Ricardo Rodríguez R.,^a Dra. María Balestrini,^a
Dr. Alberto Charroqui,^a Dra. Mariela Krynski,^a Dra. Ana M. Lenz,^a
Dra. Mercedes Montonati,^a Dr. Guillermo Moreno,^a Dra. María L. Pilan,^a
Dr. Ricardo Magliola^a y Dr. Pablo García Delucis^b

RESUMEN

Objetivo: Describir las complicaciones asociadas a cirugía cardíaca, compararlas con una población de referencia e identificar factores de riesgo de mortalidad.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes operados en 2013-2015 en el Hospital Garrahan. Se registró edad, peso, procedimiento, ventilación mecánica, días de internación, morbilidad y evolución. Se consideró morbilidad la insuficiencia renal con diálisis, déficit neurológico, marcapaso permanente, asistencia circulatoria, parálisis frénica o de cuerdas vocales, reoperación, infección de herida, quilotórax y traqueotomía. Se realizó un análisis estadístico descriptivo y por categorías de riesgo utilizando la escala de morbilidad de la Sociedad de Cirugía Torácica (*Surgical Thoracic Society*, STS).

Resultados: 1536 pacientes, mediana de 12 meses (rango intercuartílico -RIC- 25-75: 3-60), peso de 8 kg (RIC25-75: de 4,4 a 17,5), con mortalidad de 5%. Se registraron 361 eventos en 183 pacientes. La reoperación no planificada fue el más frecuente (7,2%); los restantes ocurrieron en $\leq 3\%$ de los pacientes. En comparación con los pacientes sin complicaciones, los pacientes con eventos tuvieron más días de ventilación mecánica: 9,95 (RIC25-75: 7,65-12,24) vs. 1,8 (RIC25-75: 1,46-2,14), $p < 0,00001$; mayor internación: 28,8 (RIC25-75: 25,1-32,5) vs. 8,5 (RIC25-75: 7,9-9,2), $p < 0,0001$; y mayor mortalidad: 19,6% vs. 3,1% (RR 4,58; IC95%: de 3,4 a 6,0), $p < 0,0001$. La asistencia circulatoria e insuficiencia renal se asociaron con mayor mortalidad.

Conclusiones: La reoperación no planificada fue el evento más frecuente. Los pacientes con complicaciones tuvieron más días de ventilación mecánica, de internación y mayor mortalidad. La asistencia circulatoria y la insuficiencia renal se asociaron con mayor mortalidad.

Palabras clave: morbilidad, cardiopatías congénitas, procedimientos quirúrgicos cardiovasculares.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e14>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e14>

- a. Unidad de Cuidados Intensivos.
 - b. Servicio de Cirugía Cardiovascular.
- Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. María Althabe:
maria.althabe@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 3-4-2017

Aceptado: 9-8-2017

INTRODUCCIÓN

A partir del descenso sostenido en las cifras de mortalidad posoperatoria, la reducción de la morbilidad en la cirugía de cardiopatía congénita constituye uno de los pilares dentro de las iniciativas de mejora de la calidad en el tratamiento de estos pacientes. La presencia de complicaciones en el posoperatorio de cirugía cardiovascular pediátrica es muy frecuente, y, en diferentes publicaciones que involucran centros de referencia, describen cifras superiores a 30%.¹ Las complicaciones no solo prolongan la estancia hospitalaria y aumentan los costos de la atención, sino que muchas de ellas incrementan el riesgo de mortalidad de manera significativa.^{1,2,3} A tal punto que la diferencia en la mortalidad de los centros de excelencia no se atribuye a un menor número de complicaciones, sino a un mejor diagnóstico y tratamiento de estas.^{4,5,6} Es por ello por lo que, en los últimos años, se han desarrollado diferentes instrumentos para medir la morbilidad y establecer estándares de referencia para realizar comparaciones y evaluar el desempeño de los diferentes centros.^{7,8,9} En nuestro país, no se dispone de datos de prevalencia de las complicaciones en esta población. Contar con resultados locales significará un avance en la mejora de la calidad de los resultados.

El objetivo de este trabajo es describir las complicaciones asociadas a la cirugía de cardiopatía congénita, compararlas con una población de

Cómo citar: Althabe M, Rodríguez RR, Balestrini M, et al. Morbilidad en cirugía de cardiopatía congénita en un hospital público en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e14-e18.

referencia e identificar aquellas que constituyen factores de riesgo de mortalidad en nuestra población.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes operados de cardiopatía congénita, recuperados en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital Garrahan entre el 1/1/2013 y el 31/12/2015, cuyo procedimiento fuera asignable a una categoría de riesgo de la escala de ajuste de riesgo quirúrgico para las cardiopatías congénitas (*Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery; RACHS-1*, por sus siglas en inglés): escala de 6 categorías de riesgo creciente de mortalidad de acuerdo con la complejidad del procedimiento; ej.: ductus en categoría 1, cirugía de Norwood en 6.¹⁰ El Hospital de Pediatría J. P. Garrahan es un centro de referencia de alta complejidad de la región, que opera, aproximadamente, a 600 pacientes por año con cardiopatías congénitas. Cuenta con una Terapia Intensiva de Recuperación Cardiovascular de 21 camas, con una mortalidad posoperatoria de 5% en los últimos años.^{11,12}

Se registraron las variables de edad, peso, tipo de cirugía, días de ventilación mecánica (VM), días de internación en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), morbilidad y evolución. Se consideró morbilidad a la presencia de, al menos, uno de los siguientes eventos: insuficiencia renal aguda con diálisis, déficit neurológico que persistía al momento del alta, bloqueo

auriculoventricular completo con marcapaso permanente, asistencia circulatoria mecánica, parálisis frénica, reoperación no planificada, parálisis de cuerdas vocales, infección de herida quirúrgica, quilotórax y requerimiento de traqueotomía dentro de los 30 días del posoperatorio. Los primeros 6 eventos fueron definidos como complicaciones mayores en la base de datos de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (*Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database; STSCHSD*, por sus siglas en inglés), que contaba con 62 851 operaciones registradas. A partir del análisis de la frecuencia de estos eventos en los diferentes procedimientos, se desarrolló una escala (escala de morbilidad de la *Surgical Thoracic Society, STS*), que identificaba 5 categorías de riesgo creciente de morbilidad de acuerdo con la complejidad del procedimiento quirúrgico: categoría 1 para los procedimientos de menor riesgo y 5 para los de mayor riesgo.⁸ Los restantes 4 eventos fueron seleccionados por los autores por su potencial impacto en la mortalidad, la estancia hospitalaria y requerimientos especiales en el cuidado domiciliario.

El protocolo fue aprobado por el Comité Revisor de Investigación. Los datos se obtuvieron de la base de datos del Servicio a partir de registros prospectivos y han sido disociados para proteger su confidencialidad. Se realizó un análisis estadístico descriptivo; los resultados se expresaron como mediana y rango intercuartilo (RIC25-75) o valor absoluto y porcentaje, según correspondiera. Para la comparación con datos publicados de una población de referencia,

TABLA 1. Descripción de la población (n: 1536)

Variable		
Edad (meses) Mediana y RIC25-75	12 (3-60)	
Sexo masculino	53%	
Peso (kg) Mediana y RIC25-75	8 (4,4-17,5)	
Categoría de RACHS-1 (*)		Mortalidad
R1	14%	0%
R2	37%	1,94%
R3	36%	6,67%
R4	9,9%	12,5%
R5/6	3,1%	22,9%
Síndrome genético	14%	
Otras malformaciones	4,5%	
Otras enfermedades	4,6%	
VM preoperatoria	10,1%	
Cirugía previa	26,8%	

RIC: rango intercuartílico; VM: ventilación mecánica; RACHS-1: *Risk adjustment for surgery for congenital heart disease*.

TABLA 2. Complicaciones en orden de frecuencia (n: 361)

Complicaciones	n	% (**)
Reoperación no planificada (*)	110	7,2
Insuficiencia renal aguda con diálisis (*)	47	3,1
Infección de herida quirúrgica	46	3,0
Parálisis frénica (*)	36	2,3
Asistencia circulatoria mecánica (*)	28	1,8
Quilotórax	23	1,5
Déficit neurológico que persistía al momento del alta (*)	21	1,4
Parálisis de cuerdas vocales	19	1,2
Bloqueo auriculoventricular completo con marcapaso permanente (*)	16	1,0
Traqueotomía	15	1,0
Total	361	

(*) Eventos incluidos en la escala de morbilidad.

(**) Frecuencia de cada evento sobre el total de cirugías.

se utilizó la prueba de χ^2 para las variables discretas y el *Wilcoxon rank sum test* para las continuas, considerando significativa una $p < 0,05^8$ (Stata 10).

RESULTADOS

Se incluyeron 1536 pacientes en el período de estudio. Los datos de la población se describen en la *Tabla 1*. El 10% fueron neonatos y 8,7% pesaban \leq de 3 kg. La mortalidad global fue de 5%. Se registraron 361 eventos en 183 pacientes; la distribución de frecuencias se observa en la *Tabla 2*. La reoperación no planificada fue la más frecuente (7,2%). Los pacientes que presentaron eventos tuvieron mayor cantidad de días de VM: 9,95 (RIC25-75: 7,65-12,24) vs. 1,8 (RIC25-75: 1,46-2,14), $p < 0,00001$; mayor cantidad de días de internación: 28,8 (RIC25-75: 25,1-32,5)

vs. 8,5 (RIC25-75: 7,9-9,2), $p < 0,0001$; y mayor mortalidad: 19,6% vs. 3,1% (RR 4,58; IC95%: de 3,4 a 6,0), $p < 0,0001$. Esta diferencia se mantuvo independientemente de la categoría de RACHS-1 a la que pertenecieran.

Análisis comparativo: a 1533 pacientes se les pudo asignar una categoría de escala de morbilidad de la STS; 45% fueron categoría 1; 17%, categoría 2; 20%, categoría 3; 15,7%, categoría 4; y 2,1%, categoría 5. En la *Tabla 3*, se describe la frecuencia de los eventos por categoría. La mayoría de los eventos tuvo una frecuencia creciente acorde a su categoría de riesgo, a excepción de la complicación neurológica y el bloqueo que requería marcapaso definitivo. La morbilidad observada por categoría y su comparación con resultados internacionales se describen en la *Tabla 4*. La proporción de eventos

TABLA 3. Frecuencia de los eventos por categorías de morbilidad de la Sociedad de Cirugía Torácica

Categoría	n	D %	N (%)	MCP %	ECMO %	PF %	RNP %	Q %
1	689	0,1	1	1	0,6	0,6	3,8	3,2
2	264	0,8	0,4	0,4	1,9	3,8	9,5	6,4
3	308	5,8	2,6	1,9	2,9	3,2	9,7	13,6
4	240	7,9	0,8	0,8	3,8	3,8	9,6	17,5
5	32	21,9	9,4	0	3,1	9,4	18,8	34,4
Total	1533							

D: diálisis; N: déficit neurológico al momento del alta; MCP: marcapasos definitivo; ECMO: asistencia circulatoria con membrana extracorpórea; PF: parálisis frénica; RNP: reoperación no planificada; Q: pacientes con 1 o más complicaciones.

TABLA 4. Morbilidad por escala de morbilidad de la Sociedad de Cirugía Torácica. Comparación con población de referencia

Categoría	Garrahan		Referencia (*)		RR (IC95%)	p
	n	%	%	%		
1	689	44,9	7,1	3,2	2,2 (1,68-2,94)	0,000000
2	264	17,2	16,7	6,5	2,56 (1,95-3,38)	0,000000
3	308	20,1	26,3	11,9	2,21 (1,82-2,69)	0,000000
4	240	15,7	26,7	15,2	1,75 (1,41-2,18)	0,000001
5	32	2,1	62,5	30,0	1,28 (0,90-1,82)	0,18
Total	1533					

(*) Sobre 62 851 procedimientos. Base de datos de la Sociedad de Cirujanos Torácicos.⁸

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

TABLA 5. Comparación de la frecuencia por tipo de evento con población de referencia

Eventos	Referencia (n: 62851)		Garrahan (n:1533)		RR (IC95%)	p
	n	%	n	%		
Insuficiencia renal aguda con diálisis	705	1,1	47	3,1	2,7 (2,0-3,6)	0,000000
Déficit neurológico que persistía al momento del alta	500	0,8	21	1,4	1,7 (1,1-2,6)	0,019
Bloqueo auriculoventricular con marcapaso definitivo	593	0,9	16	1	1,1 (0,6-1,8)	0,78
Asistencia circulatoria mecánica	1110	1,8	28	1,8	1,03 (0,7-1,49)	0,93
Parálisis frénica	578	0,9	36	2,3	2,55 (1,8-3,6)	0,000000
Reoperación no planificada	2942	4,7	110	7,2	1,5 (1,2-1,8)	0,000007
Pacientes con 1 o más complicaciones	5059	8,0	127	8,3	1,1 (0,8-1,2)	0,77

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

de nuestra población es significativamente mayor en todas las categorías, excepto en la 5, en la que se concentran los procedimientos de mayor complejidad. En la *Tabla 5*, se compara la frecuencia de cada evento y, en la *Tabla 6*, la mortalidad asociada a cada evento.

DISCUSIÓN

Las iniciativas para mejorar la calidad en la atención de los niños con cardiopatía congénita se han multiplicado en los últimos años con el propósito de reducir la mortalidad y morbilidad en este grupo de pacientes. La unificación de la nomenclatura de los diagnósticos, los procedimientos quirúrgicos y las complicaciones ha permitido integrar los resultados de la mayoría de los centros de cirugía cardíaca pediátrica. La STSCHSD unificada cuenta con datos de 479 000 procedimientos, desde 1998 a la fecha.¹³ Este tipo de iniciativas permiten, entre otras cosas, evaluar el impacto de nuevas prácticas y estrategias en menor tiempo dada la gran cantidad de pacientes que se pueden analizar. En 2013, a partir de estos datos, se propuso una herramienta para medir morbilidad, basada en la observación empírica de los resultados de 62 851 cirugías en 68 centros, utilizada en nuestro estudio.⁸

Hasta donde se ha podido identificar, este es el primer estudio que analiza en detalle la morbilidad asociada a la cirugía de cardiopatía congénita en nuestro país. Por esta razón, no fue posible realizar comparaciones con centros locales ni de la región. La proporción de eventos de nuestra población es mayor que la de la población de referencia; a pesar de ello, las cifras de mortalidad se encuentran dentro de los estándares internacionales. Los factores que inciden en el desempeño de los centros analizados en la literatura incluyen el volumen de procedimientos que realizan, la condición preoperatoria de los

pacientes y sus comorbilidades.^{3,5,6} Nuestra población tiene un gran porcentaje de pacientes con síndromes genéticos asociados, con cirugías previas y muchos llegan con VM a la cirugía. El tratarse de un centro de formación con alto recambio de recursos humanos podría constituir un factor para analizar, pero nuestro estudio no estuvo dirigido a evaluar esta hipótesis. La asociación entre morbilidad y mortalidad ha sido identificada en múltiples estudios pediátricos y de adultos, y confirmada en nuestros resultados. Los pacientes con complicaciones mayores tuvieron una mortalidad 6 veces mayor que aquellos que no presentaron estos eventos. La probabilidad de morir a partir de la presencia de una complicación o evento adverso se conoce como “fracaso del rescate” y se ha propuesto como un indicador de calidad útil en la evaluación de desempeño de los centros. Una complicación se define como un evento asociado a una enfermedad o intervención sobre la salud; es una alteración en el curso deseado de una enfermedad y puede causar o asociarse a un resultado subóptimo. Una complicación no necesariamente representa una brecha en el estándar de cuidado que constituya negligencia o mala praxis. Los centros con mejor desempeño no necesariamente tienen menos complicaciones, sino que las identifican temprano y las tratan mejor, lo que reduce la mortalidad.^{5,14,15}

Una limitación del estudio es que no aborda el análisis de todas las complicaciones posibles. Las bases de datos internacionales identifican un mínimo de 34 complicaciones agrupadas en diferentes categorías: cardíacas, pulmonares, renales, neurológicas, infecciosas y quirúrgicas. La selección de los eventos para analizar tuvo en cuenta la posibilidad de realizar comparaciones con referencias internacionales por categorías de riesgo, lo que nos llevó a incluir aquellos

TABLA 6. Comparación de la mortalidad por evento con población de referencia internacional

Evento posoperatorio	Mortalidad (%)		RR (IC95%)	p
	Garrahan	Referencia		
Insuficiencia renal aguda con diálisis	42,6	56,2	1,30 (1,01-1,69)	0,095
Déficit neurológico que persistía al momento del alta	23,8	30,4	1,09 (0,8-1,4)	0,68
Bloqueo auriculoventricular completo con marcapaso permanente	0,0	4,7	1,04(1,03-1,06)	0,77
Asistencia circulatoria mecánica	25,0	55,6	1,68 (1,3-2,1)	0,002
Parálisis frénica	2,8	6,1	1,03 (0,97-1,09)	0,655
Reoperación no planificada	13,6	21,6	1,10 (1,0-1,18)	0,06
Pacientes con 1 o más complicaciones	25,2	23,5	0,77 (0,7-0,8)	0,000000

Referencia: población de referencia.⁽⁸⁾

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

eventos considerados en la escala de morbilidad. En relación con los otros eventos registrados, la limitación en la recolección de datos por tratarse de un estudio retrospectivo nos inclinó a seleccionar pocos eventos pero de gran impacto, a fin de minimizar la posibilidad de subregistro. A pesar de estas limitaciones, se cree que este trabajo ofrece información importante para el tratamiento de los pacientes con malformaciones cardíacas complejas, a través de una herramienta para medir y comparar el desempeño de los centros. Es necesario realizar nuevos estudios prospectivos, que analicen todo el espectro de complicaciones, no solo quirúrgicas, sino también del diagnóstico, traslado y estabilización preoperatoria, para contar con datos objetivos para mejorar el resultado en el tratamiento de las cardiopatías congénitas complejas.

CONCLUSIONES

La reoperación no planificada fue el evento más frecuente. Los pacientes que presentaron complicaciones tuvieron más días de VM e internación y mayor mortalidad. La asistencia circulatoria mecánica y la insuficiencia renal con diálisis fueron las complicaciones con mayor mortalidad asociada. ■

REFERENCIAS

1. Benavidez OJ, Gauvreau K, Del Nido P, et al. Complications and risk factors for mortality during congenital heart surgery admissions. *Ann Thorac Surg* 2007;84(1):147-55.
2. Agarwal HS, Wolfram KB, Saville BR, et al. Postoperative complications and association with outcomes in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(2):609-16.e1.
3. Bacha EA, Cooper D, Thiagarajan R, et al. Cardiac complications associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease: consensus definitions from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease. *Cardiol Young* 2008;18(Suppl 2):196-201.
4. Ahmed EO, Butler R, Novick RJ. Failure-to-rescue rate as a measure of quality of care in a cardiac surgery recovery unit: A five-year study. *Ann Thorac Surg* 2014;97(1):147-52.
5. Pasquali SK, Li JS, Burstein DS, et al. The association of center volume with mortality and complications in pediatric heart surgery. *Pediatrics* 2012;129(2):e370-6.
6. Pasquali SK, He X, Jacobs JP, et al. Evaluation of failure to rescue as a quality metric in pediatric heart surgery: An analysis of the STS congenital heart surgery database. *Ann Thorac Surg* 2012;94(2):573-9.
7. Bojan M, Gerelli S, Gioanni S, et al. Evaluation of a new tool for morbidity assessment in congenital cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2011;92(6):2200-4.
8. Jacobs ML, O'Brien SM, Jacobs JP, et al. An empirically based tool for analyzing morbidity associated with operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(4):1046-57.
9. Lacour-Gayet F, Jacobs ML, Jacobs JP, et al. The Need for an Objective Evaluation of Morbidity in Congenital Heart Surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;84(1):1-2.
10. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2004;7(1):180-4.
11. Magliola R, Althabe M, Moreno G, et al. Cirugía cardíaca reparadora en recién nacidos. Experiencia de 5 años en cirugía neonatal con circulación extracorpórea. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):417-22.
12. Magliola RH, Althabe M, Moreno G, et al. Cardiopatías congénitas: Resultados quirúrgicos en un hospital público en Argentina. *Arch Cardiol Mex* 2011;81(3):178-82.
13. Jacobs JP, Mayer JE, Mavroudis C, et al. The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg* 2016;101(3):850-62.
14. Burki S, Fraser CD Jr. Larger Centers May Produce Better Outcomes: Is Regionalization in Congenital Heart Surgery a Superior Model? *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2016;19(1):10-3.
15. Danton MHD. Larger Centers Produce Better Outcomes in Pediatric Cardiac Surgery: Regionalization is a Superior Model - The Con Prospective. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2016;19(1):14-24.

Morbidity in congenital heart surgery in a public hospital in Argentina

María Althabe, M.D.^a, Ricardo Rodríguez R., M.D.^a, María Balestrini, M.D.^a, Alberto Charroqui, M.D.^a, Mariela Krynski, M.D.^a, Ana M. Lenz, M.D.^a, Mercedes Montonati, M.D.^a, Guillermo Moreno, M.D.^a, María L. Pilan, M.D.^a, Ricardo Magliola, M.D.^a and Pablo García Delucis, M.D.^b

ABSTRACT

Objective: To describe the complications associated with heart surgery, compare them to a reference population, and identify mortality risk factors.

Patients and methods: Retrospective and descriptive study. All patients who underwent surgery at Hospital Garrahan in the 2013-2015 period were included. Age, weight, procedure, mechanical ventilation, length of stay in days, morbidity, and course were recorded. Renal failure requiring dialysis, neurological deficit, permanent pacemaker, circulatory support, phrenic nerve or vocal cord palsy, reoperation, wound infection, chylothorax, and tracheotomy were considered morbidities. A descriptive, statistical analysis by risk category was done using the Society of Thoracic Surgeons (STS) morbidity score.

Results: 1536 patients, median age: 12 months (interquartile range [IQR] 25-75: 3-60), weight: 8 kg (IQR 25-75: 4.4 to 17.5), mortality: 5%. A total of 361 events were recorded in 183 patients. An unplanned reoperation was the most common event (7.2%); the rest occurred in $\leq 3\%$ of patients. Compared to patients without complications, patients who had events required more days on mechanical ventilation: 9.95 (IQR 25-75: 7.65-12.24) versus 1.8 (IQR 25-75: 1.46-2.14), $p < 0.00001$; a longer length of stay: 28.8 (IQR 25-75: 25.1-32.5) versus 8.5 (IQR 25-75: 7.9-9.2), $p < 0.0001$; and had a higher mortality: 19.6% versus 3.1% (RR: 4.58, 95% CI: 3.4 to 6.0), $p < 0.0001$. Circulatory support and renal failure were associated with a higher mortality.

Conclusions: An unplanned reoperation was the most common event. Patients with complications required more days on mechanical ventilation and a longer length of stay and had a higher mortality. Circulatory support and renal failure were associated with a higher mortality.

Key words: morbidity, congenital heart diseases, cardiovascular surgical procedures.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e14>

a. Intensive Care Unit.
b. Department of Cardiovascular Surgery.
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
María Althabe, M.D.:
maria.althabe@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 4-3-2017
Accepted: 8-9-2017

To cite: Althabe M, Rodríguez RR, Balestrini M, et al. Morbidity in congenital heart surgery in a public hospital in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e14-e18.

INTRODUCTION

Given the sustained decrease in postoperative mortality rates, the reduction in morbidity in the setting of congenital heart surgery is one of the main pillars of the improved quality initiatives for the management of these patients. Postoperative complications following a pediatric cardiovascular surgery are very common; different publications regarding reference centers have described values above 30%.¹ Complications not only extend the length of stay and increase health care costs, many of them also significantly increase the mortality risk.¹⁻³ The difference with mortality observed at centers of excellence is not attributed to a lower number of complications but to an improved diagnosis and management of complications.⁴⁻⁶ For this reason, in recent years, several instruments have been developed to measure morbidity and establish reference standards to make comparisons and assess performance at different sites.⁷⁻⁹ In Argentina, there are no data available on the prevalence of complications in this population. Available local results would mean an advance in outcome quality.

The objective of this study was to describe the complications associated with congenital heart surgery, compare them to a reference population, and identify those that are risk factors for mortality in our population.

PATIENTS AND METHODS

This was a retrospective and descriptive study. All patients who underwent a congenital heart

surgery and recovered in the Cardiovascular Intensive Care Unit of Hospital Garrahan between 1/1/2013 and 12/31/2015 were included if their procedure was allocated a risk category according to the Risk Adjustment For Congenital Heart Surgery (RACHS-1), a scale made up of six categories of increasing mortality risk depending on the complexity of the procedure, e.g., a ductus is allocated category 1 whereas the Norwood procedure is category 6.¹⁰ Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan" is a tertiary care referral facility in this region, where approximately 600 patients with congenital heart disease are operated on each year. It has a Cardiovascular Intensive Care Unit for recovery with 21 beds, and the postoperative mortality rate here in recent years has been 5%.^{11,12}

Age, weight, surgery type, days on mechanical ventilation (MV), length of stay in the Intensive Care Unit (ICU) in days, morbidity, and course were recorded as outcome measures. Morbidity was defined as the presence of at least one of the following events: acute renal failure requiring dialysis, neurological deficit persistent at discharge, third-degree atrioventricular block requiring permanent pacemaker, mechanical circulatory support, phrenic nerve palsy, unplanned reoperation, vocal cord palsy, surgical wound infection, chylothorax, and tracheotomy requirement in the 30 days following surgery. The first six events were defined as major complications according to the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database (STSCHSD), which includes registries from 62

851 surgeries. The Society of Thoracic Surgeons (STS) morbidity score was developed based on the analysis of frequency of these events for the different procedures. It identified five risk categories of increasing morbidity risk stratified depending on the complexity of the surgery: category 1 for minor risk procedures and 5 for major risk ones.⁸ The four remaining events were selected by the authors because of their potential impact on mortality, length of stay, and special home care requirements.

The protocol was approved by the Research Review Committee. Data were collected from the department's database using prospective records and were dissociated to maintain confidentiality. A statistical, descriptive analysis was done; results were described as median and interquartile range (IQR 25-75) or as absolute value and percentage, as applicable. To make a comparison with data published for a reference population, the χ^2 test was used for discrete outcome measures and the Wilcoxon rank-sum test was used for continuous outcome measures; a p value < 0.05 was considered significant⁸ (Stata 10).

RESULTS

A total of 1536 patients were included in the study period. Population data are described in *Table 1*. Among all patients, 10% were newborn infants and 8.7% weighted ≤ 3 kg. The overall mortality rate was 5%. A total of 361 events were recorded in 183 patients; their frequency distribution is shown in *Table 2*. An unplanned reoperation was the most common event (7.2%).

TABLE 1. Description of the population (n: 1536)

Outcome measure		
Age (months) Median and IQR 25-75	12 (3-60)	
Male sex	53%	
Weight (kg) Median and IQR 25-75	8 (4.4-17.5)	
RACHS-1 category (*)		Mortality
R 1	14%	0%
R2	37%	1.94%
R3	36%	6.67%
R4	9.9%	12.5%
R5/6	3.1%	22.9%
Genetic disorder	14%	
Other malformations	4.5%	
Other diseases	4.6%	
Preoperative MV	10.1%	
Prior surgery	26.8%	

IQR: interquartile range; MV: mechanical ventilation; RACHS-1: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery.

TABLE 2. Complications in order of frequency (n: 361)

Complications	n	% (**)
Unplanned reoperation (*)	110	7.2
Acute renal failure requiring dialysis (*)	47	3.1
Surgical wound infection	46	3.0
Phrenic nerve palsy (*)	36	2.3
Mechanical circulatory support (*)	28	1.8
Chylothorax	23	1.5
Neurological deficit persistent at discharge (*)	21	1.4
Vocal cord palsy	19	1.2
Third-degree atrioventricular block requiring permanent pacemaker (*)	16	1.0
Tracheotomy	15	1.0
Total	361	

(*) Events included in the morbidity score.

(**) Frequency of each event out of all surgeries.

Patients with events required more days on MV: 9.95 (IQR 25-75: 7.65-12.24) versus 1.8 (IQR 25-75: 1.46-2.14), $p < 0.00001$; a longer length of stay: 28.8 (IQR 25-75: 25.1-32.5) versus 8.5 (IQR 25-75: 7.9-9.2), $p < 0.0001$; and had a higher mortality: 19.6% versus 3.1% (RR: 4.58, 95% CI: 3.4 to 6.0), $p < 0.0001$. Such difference was maintained regardless of the RACHS-1 category to which they were allocated.

Comparative analysis: 1533 patients were allocated a category according to the STS morbidity score; 45% were category 1; 17%, category 2; 20%, category 3; 15.7%, category 4; and 2.1%, category 5. Table 3 describes the event frequency by category. Most events had an increasing frequency in accordance with their risk category, except for the neurological complication and atrioventricular block requiring

permanent pacemaker. Morbidity by category and its comparison to international results are shown in Table 4. The proportion of events in our population is significantly higher in all categories, except for category 5, which encompasses more complex procedures. Table 5 compares the frequency of each event and Table 6, mortality associated with each event.

DISCUSSION

Initiatives to improve health care quality in children with congenital heart disease have multiplied in recent years aimed at reducing mortality and morbidity in this group of patients. The harmonization of diagnosis classification, surgical procedures, and complications has helped to mainstream the results of most pediatric heart surgery centers. The unified STSCHSD has

TABLE 3. Frequency of events according to the Society of Thoracic Surgeons morbidity score categories

Category	n	D %	N (%)	PPM %	ECMO %	PNP %	UR %	Q %
1	689	0.1	1	1	0.6	0.6	3.8	3.2
2	264	0.8	0.4	0.4	1.9	3.8	9.5	6.4
3	308	5.8	2.6	1.9	2.9	3.2	9.7	13.6
4	240	7.9	0.8	0.8	3.8	3.8	9.6	17.5
5	32	21.9	9.4	0	3.1	9.4	18.8	34.4
Total	1533							

D: dialysis; N: neurological deficit persistent at discharge; PPM: permanent pacemaker; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation circulatory support; PNP: phrenic nerve palsy; UR: unplanned reoperation; Q: patients with 1 or more complications.

TABLE 4. Morbidity based on the Society of Thoracic Surgeons morbidity score. Comparison to the reference population

Categoría	Garrahan		Reference (*)		RR (95% CI)	p
	n	%	%	%		
1	689	44.9	7.1	3.2	2.2 (1.68-2.94)	0.000000
2	264	17.2	16.7	6.5	2.56 (1.95-3.38)	0.000000
3	308	20.1	26.3	11.9	2.21 (1.82-2.69)	0.000000
4	240	15.7	26.7	15.2	1.75 (1.41-2.18)	0.000001
5	32	2.1	62.5	30.0	1.28 (0.90-1.82)	0.18
Total	1533					

(*) Based on 62 851 surgeries. Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database.⁸

RR: relative risk; CI: confidence interval.

TABLE 5. Comparison of frequency by event type to the reference population

Events	Reference (n: 62 851)		Garrahan (n:1533)		RR (95% CI)	p
	n	%	n	%		
Acute renal failure requiring dialysis	705	1.1	47	3.1	2.7 (2.0-3.6)	0.000000
Neurological deficit persisting at discharge	500	0.8	21	1.4	1.7 (1.1-2.6)	0.019
Atrioventricular block requiring permanent pacemaker	593	0.9	16	1	1.1 (0.6-1.8)	0.78
Mechanical circulatory support	1110	1.8	28	1.8	1.03 (0.7-1.49)	0.93
Phrenic nerve palsy	578	0.9	36	2.3	2.55 (1.8-3.6)	0.000000
Unplanned reoperation	2942	4.7	110	7.2	1.5 (1.2-1.8)	0.000007
Patients with 1 or more complications	5059	8.0	127	8.3	1.1 (0.8-1.2)	0.77

RR: relative risk; CI: confidence interval.

registered data for 479 000 procedures, since 1998 to date.¹³ Among other things, this type of initiative serves to assess the impact of new practices and strategies in a shorter period of time given the large number of analyzable patients. In 2013, based on these data, an instrument was proposed to measure morbidity based on the empirical observation of results of 62 851 surgeries in 68 centers, and this is the tool used in our study.⁸

To our knowledge, this was the first study that analyzed in detail morbidities associated with congenital heart surgery in Argentina. For this reason, it was not possible to compare our results to those of local or regional centers. The number of events in our population was higher than in the reference population; however, the rate of mortality was according to international standards. The factors that impact on the performance of the centers analyzed in the bibliography include the volume of procedures carried out, patients' preoperative condition and comorbidities.^{3,5,6} Our population covers a high percentage of patients with associated genetic disorders and prior surgeries, and many are on MV at the time of surgery. The fact that this is a teaching facility with a high human resource turnover is a factor that deserves analysis but our study was not aimed at assessing this hypothesis. The association between morbidity and mortality has been identified in multiple studies conducted in children and adults, and was confirmed by our results. The mortality rate among patients with major complications was six times higher than among those without major events. The probability of dying from a complication or adverse event is known as "rescue failure" and has been proposed as a helpful quality indicator to assess centers' performance. A complication is defined as an event associated with a disease or health intervention; it is an alteration

of the desired course of a disease and may cause or be associated with a suboptimal outcome. A complication not necessarily means a gap in the standard of care that accounts for negligence or malpractice. By definition, the centers with a better performance do not have fewer complications but are capable of identifying and managing them in an early and improved manner, thus reducing mortality.^{5,14,15}

A limitation of this study was that it did not analyze all potential complications. International databases identify at least 34 complications grouped into different categories: cardiac, pulmonary, renal, neurological, infectious, and surgical complications. The events included in our analysis were selected considering the possibility of comparing them to international references by risk category, which led us to include the events considered in the morbidity score. In relation to the other recorded events, and because this is a retrospective study, the limitation in data collection persuaded us to select few but striking events to minimize any potential under-recording. In spite of its limitations, we believe that this study offers important information for the management of patients with complex heart malformations using an instrument to measure and compare centers' performance. Future prospective studies are necessary to analyze the entire range of complications, not only surgery-related ones, but also those associated with diagnosis, transfer, and preoperative stabilization so that objective data becomes available to improve the outcomes of complex congenital heart diseases.

CONCLUSIONS

An unplanned reoperation was the most common event. Patients with complications required more days on MV and a longer length

TABLE 6. Comparison of mortality by event with the international reference population

Postoperative event	Mortality (%)		RR (95% CI)	p
	Garrahan	Reference		
Acute renal failure requiring dialysis	42.6	56.2	1.30 (1.01-1.69)	0.095
Neurological deficit persisting at discharge	23.8	30.4	1.09 (0.8-1.4)	0.68
Third-degree atrioventricular block requiring permanent pacemaker	0.0	4.7	1.04(1.03-1.06)	0.77
Mechanical circulatory support	25.0	55.6	1.68 (1.3-2.1)	0.002
Phrenic nerve palsy	2.8	6.1	1.03 (0.97-1.09)	0.655
Unplanned reoperation	13.6	21.6	1.10 (1.0-1.18)	0.06
Patients with 1 or more complications	25.2	23.5	0.77 (0.7-0.8)	0.000000

Reference: reference population.⁽⁸⁾

RR: relative risk; CI: confidence interval.

of stay, and had a higher mortality. Mechanical circulatory support and renal failure requiring dialysis were the complications associated with a higher mortality. ■

REFERENCES

1. Benavidez OJ, Gauvreau K, Del Nido P, et al. Complications and risk factors for mortality during congenital heart surgery admissions. *Ann Thorac Surg* 2007;84(1):147-55.
2. Agarwal HS, Wolfram KB, Saville BR, et al. Postoperative complications and association with outcomes in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(2):609-16.e1.
3. Bacha EA, Cooper D, Thiagarajan R, et al. Cardiac complications associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease: consensus definitions from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease. *Cardiol Young* 2008;18(Suppl 2):196-201.
4. Ahmed EO, Butler R, Novick RJ. Failure-to-rescue rate as a measure of quality of care in a cardiac surgery recovery unit: A five-year study. *Ann Thorac Surg* 2014;97(1):147-52.
5. Pasquali SK, Li JS, Burstein DS, et al. The association of center volume with mortality and complications in pediatric heart surgery. *Pediatrics* 2012;129(2):e370-6.
6. Pasquali SK, He X, Jacobs JP, et al. Evaluation of failure to rescue as a quality metric in pediatric heart surgery: An analysis of the STS congenital heart surgery database. *Ann Thorac Surg* 2012;94(2):573-9.
7. Bojan M, Gerelli S, Gioanni S, et al. Evaluation of a new tool for morbidity assessment in congenital cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2011;92(6):2200-4.
8. Jacobs ML, O'Brien SM, Jacobs JP, et al. An empirically based tool for analyzing morbidity associated with operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(4):1046-57.
9. Lacour-Gayet F, Jacobs ML, Jacobs JP, et al. The Need for an Objective Evaluation of Morbidity in Congenital Heart Surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;84(1):1-2.
10. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2004;7(1):180-4.
11. Magliola R, Althabe M, Moreno G, et al. Cirugía cardiaca reparadora en recién nacidos. Experiencia de 5 años en cirugía neonatal con circulación extracorpórea. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):417-22.
12. Magliola RH, Althabe M, Moreno G, et al. Cardiopatías congénitas: Resultados quirúrgicos en un hospital público en Argentina. *Arch Cardiol Mex* 2011;81(3):178-82.
13. Jacobs JP, Mayer JE, Mavroudis C, et al. The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg* 2016;101(3):850-62.
14. Burki S, Fraser CD Jr. Larger Centers May Produce Better Outcomes: Is Regionalization in Congenital Heart Surgery a Superior Model? *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2016;19(1):10-3.
15. Danton MHD. Larger Centers Produce Better Outcomes in Pediatric Cardiac Surgery: Regionalization is a Superior Model - The Con Prospective. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2016;19(1):14-24.

Prevalencia de deficiencia de vitamina K y factores asociados en pacientes con fibrosis quística sin aporte suplementario

Prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients

Dra. Patrycja Krzyżanowska^a, Dra. Sławomira Drzymala-Czyż^a, Dra. Nataliya Rohovyk^b, Dra. Lyudmyla Bober^b, Prof. Jerzy Moczko^c, Dra. Marta Rachel^d y Prof. Jarosław Walkowiak^a

RESUMEN

Introducción. La deficiencia de vitamina K es prevalente en pacientes con fibrosis quística (FQ) aun con aporte suplementario. Se desconocen factores de riesgo fiables para determinar su ocurrencia. Nuestro objetivo fue evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina K y factores asociados en los pacientes con FQ que no recibían aporte suplementario.

Métodos. Se determinaron protrombina inducida por ausencia de vitamina K (PIVKA-II) y osteocalcina infracarboxilada (OCic). Se evaluó el estado clínico y su relación con la deficiencia de vitamina K. El análisis estadístico incluyó prueba de Mann-Whitney, ANOVA o Kruskal-Wallis, prueba χ^2 o prueba de Fisher-Freeman-Halton y regresión logística múltiple lineal y escalonada hacia adelante.

Resultados. Se incluyeron 79 pacientes con FQ de entre 0,4-25,3 años. Se observaron valores anómalos de PIVKA-II y OCic en 56 (70,9%) y 45 (57,0%) pacientes. Los pacientes con PIVKA-II elevada eran significativamente mayores ($p = 0,0184$) y tenían puntajes Z de peso corporal ($p = 0,0297$) inferiores a los pacientes que tenían concentraciones normales. No se hallaron diferencias entre los pacientes con OCic normal o patológica. Se notificaron valores anómalos de PIVKA-II y OCic más frecuentemente en pacientes con dos mutaciones graves en el gen *CFTR* y con un estado nutricional malo/deficiente. Los análisis de regresión múltiple lineal y de regresión múltiple escalonada hacia adelante no revelaron factores predictivos sólidos para determinar la deficiencia de vitamina K.

Conclusión. La deficiencia de vitamina K es altamente prevalente durante la evolución natural de la fibrosis quística. No se hallaron determinantes clínicos fiables para precisar su ocurrencia.

Palabras clave: PIVKA-II (protrombina inducida por ausencia de vitamina K), osteocalcina infracarboxilada, enfermedades gastrointestinales, niño, adolescente.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e19>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e19>

Cómo citar: Krzyżanowska P, Drzymala-Czyż S, Rohovyk N, et al. Prevalencia de deficiencia de vitamina K y factores asociados en pacientes con fibrosis quística sin aporte suplementario. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e19-e25.

- Departamento de Enfermedades Metabólicas y Gastroenterología Pediátricas, Universidad de Ciencias Médicas. Poznan, Polonia.
- Centro de Fibrosis Quística. Lviv, Ucrania.
- Departamento de Informática y Estadística, Universidad de Ciencias Médicas. Poznan, Polonia.
- Departamento de Consultorios de Alergología, Hospital Provincial N° 2, Rzeszów, Polonia.

Correspondencia:
Prof. Jarosław Walkowiak:
jarwalk@ump.edu.pl

Financiamiento:
Con el respaldo del Ministerio de Ciencias y Educación Superior (beca n.º N N407 531238).

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-12-2016
Aceptado: 15-8-2017

GLOSARIO

ALT: alanina aminotransferasa
ANOVA: análisis de varianza
AST: aspartato aminotransferasa
CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
FQ: fibrosis quística
GGT: gamma-glutamil transferasa
K1: vitamina K1 (filoquinona)
K2: vitamina K2 (menaquinona)
MK: menaquinona
OCic: osteocalcina infracarboxilada
PCR: reacción en cadena de la polimerasa
Peso corporal (puntaje Z): valor estandarizado del peso corporal
PIVKA-II: protrombina inducida por ausencia de vitamina K
RFLP: polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción
Talla corporal (puntaje Z): valor estandarizado de la talla corporal
TP: tiempo de protrombina
VEF₁: volumen de espiración forzada en el primer segundo

INTRODUCCIÓN

La vitamina K es una vitamina liposoluble que se encuentra en dos formas naturales: vitamina K1 (filoquinona) y K2 (menaquinona). La vitamina K1 se presenta en grandes cantidades en los vegetales de hojas verdes y el aceite vegetal. La fuente principal de vitamina K2 son los alimentos fermentados.¹⁻³ Asimismo, las menaquinonas de cadena larga, por ejemplo, MK-7, MK-8, MK-9, MK-10, MK-11 y MK-12, se sintetizan en la microflora del colon (*Bacteroides*).³

La vitamina K es esencial para la gamma-carboxilación de las proteínas dependientes de la vitamina K, tales como los factores de coagulación (II, VII, IX, X, proteína S y C), la osteocalcina, la proteína-Gla de la matriz, la proteína-Gla del riñón y la proteína 6 específica de regulación del crecimiento.⁴⁻⁶ Los datos indican que la vitamina K tiene varias funciones biológicas. Además de participar en la coagulación de la sangre, la vitamina K es importante para la mineralización ósea, la regulación de la calcificación vascular, la prevención del cáncer y una mayor sensibilidad a la insulina.^{4,7-10}

Se considera que la deficiencia de vitamina K en los pacientes con fibrosis quística (FQ) es resultado de la hipoabsorción intestinal por insuficiencia pancreática, deficiencia de sales biliares, hepatopatía, resección intestinal, antibioticoterapia e ingesta alimentaria inadecuada.^{11,12} La deficiencia de vitamina K predispone a los pacientes con FQ a desarrollar hematomas y hemorragia fácilmente (en especial, en los lactantes), mineralización ósea deficiente y osteoporosis.¹³⁻¹⁵

En muchos países, se recomienda el aporte suplementario habitual de vitamina K en los pacientes con FQ.¹⁴ Sin embargo, la deficiencia de vitamina K es frecuente en los sujetos con FQ a pesar del aporte suplementario.¹⁶⁻²¹ Por lo tanto, adquiere mucho valor la identificación de los factores de riesgo de la deficiencia de vitamina K en los pacientes con FQ. Sin embargo, no se han determinado factores predictivos fiables para los sujetos con FQ que reciben vitamina K.²¹ Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de la deficiencia de vitamina K y los factores asociados en los pacientes con FQ que no recibían aporte suplementario.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se reclutó a los participantes entre diciembre de 2010 y diciembre de 2012. Se seleccionó a todos los pacientes tratados en el Centro de Fibrosis Quística de Lviv durante las consultas de seguimiento de rutina. Los criterios principales de inclusión fueron diagnóstico de FQ y otorgamiento del consentimiento por escrito para participar en el estudio. Se excluyó a los sujetos con enfermedades graves (enfermedad pulmonar en etapa terminal con $VEF_1 < 20\%$) o que habían recibido aporte suplementario de vitamina K. La FQ se diagnosticó sobre la base de las pautas generalmente aceptadas.²² Los datos sobre los participantes se recolectaron regularmente

durante todo el estudio.

Se evaluaron el estado nutricional (valores estandarizados de talla y peso corporales, concentración de albúmina²³), la expresión clínica de la enfermedad (función pulmonar, espirometría, función pancreática exocrina, elastasa-1 fecal,²⁴⁻²⁶ colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y marcadores bioquímicos de daño hepático [ALT, AST, GGT,²⁷ TP²⁸]) al momento de la recolección de muestras de sangre en todos los pacientes. También se recabó información sobre diabetes y cirrosis hepática concurrentes. La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* refiere al aislamiento de la bacteria en el esputo al menos una vez en los 6 meses previos al estudio. Las mutaciones en el gen *CFTR* más frecuentes en la región occidental de Ucrania se identificaron anticipadamente en ambos alelos para confirmar el diagnóstico de fibrosis quística con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y un análisis heterodúplex o de polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP).

Se estimó el estado con respecto a la vitamina K mediante la medición de la concentración de protrombina inducida por ausencia de vitamina K (PIVKA-II) y del porcentaje de la osteocalcina infracarboxilada (OCic) con kits de inmunoensayo (DeCarboxy Prothrombin, Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, Francia; Gla-type Osteocalcin EIA Takara BIO INC. Otsu, Shiga, Japón; Glu-type Osteocalcin EIA Takara BIO INC. Otsu, Shiga, Japón), como se describió anteriormente.²¹

Las diferencias entre los subgrupos con un estado normal (PIVKA-II < 2 ng/ml) o anómalo (PIVKA-II ≥ 2 ng/ml) con respecto a la vitamina K se evaluaron con la prueba de Mann-Whitney. A su vez, las diferencias entre los subgrupos de pacientes con un estado normal (OCic $< 20\%$), insuficiente (OCic de 20-50%) o deficiente (OCic $> 50\%$) con respecto a la vitamina K se evaluaron con una prueba de ANOVA (en el caso de una distribución gaussiana) o la prueba de Kruskal-Wallis (en el caso de una distribución no gaussiana). Se implementó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de la distribución de los datos. Se estimó la frecuencia de la deficiencia de vitamina K con la prueba χ^2 (para la PIVKA-II) o la prueba de Fisher-Freeman-Halton (para la OCic). Se realizaron análisis de regresión múltiple lineal y de regresión múltiple escalonada hacia adelante para estimar el efecto potencial de todos los parámetros del estudio sobre la ocurrencia de deficiencia de vitamina K en dos modelos con diferentes

distribuciones de las mutaciones en el gen *CFTR*. En los modelos de regresión se incluyeron todas las variables independientes. La decisión sobre incluir o excluir los factores de predicción que eran estadísticamente no significativos se tomó con base en el análisis de los coeficientes de correlación parcial o semiparcial y en la colinealidad de los factores de predicción con el coeficiente de tolerancia. El nivel de significancia se estableció en $p < 0,05$. Los análisis estadísticos

se realizaron con el programa StatSoft, Inc (2014) STATISTICA (sistema de análisis de datos, versión 12).

El estudio se llevó a cabo de conformidad con la declaración de Helsinki revisada. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes de 16 años o más o de los padres de los pacientes menores de 16 años. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Ciencias Médicas de Poznan (resolución n.º 640/2009) y el Comité de Ética del Centro Médico Infantil Especializado de la Región occidental de Ucrania, en Lviv (resolución n.º 9a/2012).

TABLA 1. Parámetros clínicos de los pacientes del estudio (N=79)

Parámetros clínicos	Mediana (1 ^{er} -3 ^{er} cuartil)
Edad (años)	8,5 (5,1-13,6)
Peso corporal (puntaje Z)	-1,1 (-1,5- -0,7)
Talla corporal (puntaje Z)	-1,0 (-1,9- -0,2)
Albúmina [g/l]	39,0 (37,0-41,0)
VEF ₁ [%] ¹	77,0 (58,5-88,0)
GGT [U/l]	14,7 (13,0-16,8)
ALT [U/l]	22,0 (17,5-33,5)
AST [U/l]	31,0 (24,0-37,5)
TP [s]	16,2 (15,1-17,4)

VEF₁: volumen de espiración forzada en el primer segundo, GGT: gamma-glutamyl transferasa, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, TP: tiempo de protrombina. ¹El VEF₁ se evaluó en 59 pacientes. La edad de los participantes (menores de 6 años) determinó la posibilidad de realizar la prueba.

RESULTADOS

Se seleccionó a 100 pacientes con FQ disponibles. Se excluyó a 3 pacientes con FQ debido a que tenían un VEF₁ < 20%. Cuatro sujetos recibieron aporte suplementario de vitamina K y 14 sujetos inscritos en la etapa preliminar abandonaron el estudio debido a la pérdida de las muestras de sangre durante el transporte. Por último, se incluyó en el grupo del estudio a 79 pacientes con FQ de entre 0,4 y 25,3 años (35 [44,3%] niñas y 44 [55,7%] niños) que nunca habían recibido vitamina K. En la *Tabla 1*, se resumen las características clínicas, bioquímicas y funcionales

TABLA 2. Parámetros clínicos, bioquímicos y funcionales de los pacientes con fibrosis quística con concentraciones normales y patológicas de PIVKA-II (N= 79)

Parámetros Mediana (1. ^{er} -3. ^{er} cuartil)	PIVKA-II [ng/ml]			Parámetros (N)	Parámetros		
	< 2 N = 23	≥ 2 N = 56	p		< 2 N = 23	≥ 2 N = 56	p
Edad [años]	7,8 (4,3-12,2)	11,4 (7,8-14,8)	0,0184	Peso corporal (puntaje Z)	< -1 > -1	6 28	0,0512
Peso corporal (puntaje Z)	-1,0 (-1,4 - -0,6)	-1,3 (-1,9 - -1,0)	0,0297	Talla corporal (puntaje Z)	< -1 > -1	8 15	0,0966
Talla corporal (puntaje Z)	-0,8 (-1,7 - -0,1)	-1,4 (-2,5 - -0,4)	0,1422	Albúmina [g/L]	< 35 ≥ 35	3 20	0,6872
Albúmina [g/dl]	39,0 (36,4-41,3)	39,0 (37,5-41,0)	0,7578	VEF ₁ [%]	< 80 % > 80 %	6 15	0,1593
VEF ₁ [%]	79,0 (59,9-90,3)	68,0 (58,0-81,0)	0,1732	Suficiencia pancreática	Sí No	2 21	0,9641
TP [s]	16,5 (15,6-17,3)	16,0 (15,1-17,3)	0,5524	Colonización por <i>Ps. aeruginosa</i>	Sí No	18 5	0,5490
ALT [u/L]	24,0 (18,0-33,0)	22,0 (17,0-33,5)	0,5855	Cirrosis hepática	Sí No	0 23	0,3310
AST [u/L]	34,0 (22,0-35,5)	30,5 (24,0-38,5)	0,9612	Diabetes	Sí No	0 23	0,6436
GGT [u/L]	14,0 (11,8-17,3)	14,9 (13,0-16,5)	0,4038	Mutaciones en el gen <i>CFTR</i>	F508del/F508del otra/otra grave/grave otra/otra	5 18 15 8	0,1756 0,0395

PIVKA-II: protrombina inducida por ausencia de vitamina K, VEF₁: volumen de espiración forzada en el primer segundo, TP: tiempo de protrombina, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, GGT: gamma-glutamyl transferasa, *CFTR*: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

¹ El VEF₁ se evaluó en 59 pacientes. La edad de los participantes (menores de 6 años) determinó la posibilidad de realizar la prueba.

de los pacientes del estudio.

Cinco (6,3%) pacientes tenían suficiencia pancreática y los otros 74 (93,7%), esteatorrea. Se observó colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en 65 (82,3%) pacientes. Solamente 1 (1,3%) paciente con FQ tenía diabetes y 5 (6,3%) tenían cirrosis hepática.

Se identificaron mutaciones en uno o ambos alelos del gen *CFTR* en todos los pacientes (las mutaciones en el gen *CFTR* en negrita se consideran mutaciones graves). Los siguientes fueron los genotipos de los pacientes estudiados: **F508del/F508del** (n= 26), **F508del/-** (n= 11), **F508del/2184insA** (n= 9), **F508del/N1303K** (n= 7), **F508del/1898+1G-A** (n= 4), **F508del/G542X** (n= 4), **F508del/CFTR dele2,3(21kb)** (n= 3), **F508del/3849+10kbC/T** (n= 2), **F508del/W1282X** (n= 2), **F508del/185+1G>T** (n= 1), **F508del/2143delT** (n= 1), **F508del/621-1G>T** (n= 1), **F508del/R347H** (n= 1), **F508del/R553X** (n= 1), **2184insA/2184insA** (n= 1), **2184insA/N1303K** (n= 1), **3272-11A>G/3272-11A>G** (n= 1), **621-1G>T/3849+10kbC>T** (n= 1), **G542X/N1303K** (n= 1), **N1303K/2183AA-G** (n= 1).

Se observaron concentraciones patológicas de PIVKA-II y un porcentaje anómalo de OCic en 56 (70,9%) y 45 (57,0%) pacientes con FQ que no recibían vitamina K.

Se observaron diferencias significativas en los subgrupos del estudio con concentraciones normales y patológicas de PIVKA-II en cuanto a la edad ($p= 0,0184$) y el peso corporal estandarizado ($p= 0,0297$). Sin embargo, los pacientes con un estado normal y patológico respecto de la vitamina K sobre la base del porcentaje de OCic no mostraron diferencias significativas (Tabla 2 y Tabla 3).

La deficiencia de vitamina K según la PIVKA-II y la OCic se informó más frecuentemente en los sujetos con FQ con dos mutaciones graves en ambos alelos del gen *CFTR* y con un peso corporal estandarizado por debajo de una desviación estándar (Tabla 2 y Tabla 3).

Según el análisis de regresión múltiple lineal en los modelos definidos respecto de la mutación **F508del/otra** y **grave/otra**, se definió a la GGT como un determinante potencial de la concentración de PIVKA-II (Tabla 4). El modelo de regresión de la OCic no fue estadísticamente significativo.

Según el análisis de regresión múltiple escalonada hacia adelante, la GGT, la AST, el VEF₁ y la albúmina (en ambos modelos de regresión) representaron, en conjunto, el 58,3% de la varianza en la concentración de PIVKA-II (Tabla 5).

TABLA 3. Parámetros clínicos, bioquímicos y funcionales de los pacientes con fibrosis quística con porcentajes normales y patológicos de osteocalcina infracarboxilada (N= 79).

Parámetros Mediana (1.º-3.º cuartil)	OCic [%]				p	Parámetros (N)	OCic [%]				p
	< 20 (N = 34)	20-50 (N = 29)	≥ 50 (N = 16)				< 20 (N = 34)	20-50 (N = 29)	≥ 50 (N = 16)		
Edad [años]	9,9 (5,0-14,3)	7,8 (5,1-12,1)	9,2 (5,7-11,9)		0,9631	Peso corporal (puntaje Z)	< -1 > -1	14 20	20 9	11 5	0,0480
Peso corporal (puntaje Z)	-0,9 (-1,5 - -0,5)	-1,1 (-1,4 - -0,9)	-1,3 (-1,8 - -0,9)		0,1630	Talla corporal (puntaje Z)	< -1 > -1	16 18	16 13	8 8	0,8105
Talla corporal (puntaje Z)	-0,9 (-1,7 - -0,2)	-1,1 (-2,3 - -0,5)	-1,1 (-2,4 - -0,0)		0,8962	Albúmina [g/L]	< 35 ≥ 35	3 31	4 25	0 16	0,4023
Albúmina [g/dl]	40,5 (38,1-43,0)	39,0 (37,0-40,0)	39,5 (36,4-41,7)		0,2655	VEF ₁ [%]	< 80 % > 80 %	13 12	14 7	8 5	0,5915
VEF ₁ [%]	79,9 (65,0-88,0)	70,0 (49,0-88,0)	77 (61,4-85,0)		0,9098	Suficiencia pancreática	Sí No	1 33	2 27	2 14	0,3415
TP [s]	16,0 (15,2-17,1)	16,3 (15,0-17,5)	16,5 (15,4-17,2)		0,9662	Colonización por <i>Ps. aeruginosa</i>	Sí No	30 4	24 5	11 5	0,2417
ALT [u/L]	22,5 (17,0-30,0)	22,0 (19,0-29,0)	26,0 (20,0-37,3)		0,5350	Cirrosis hepática	Sí No	2 32	3 26	0 16	0,6073
AST [u/L]	28,5 (23,3-35,0)	35,0 (26,0-40,0)	33,5 (24,0-38,5)		0,2679	Diabetes	Sí No	1 33	0 29	0 16	> 0,9999
GGT [u/L]	14,0 (13,0-17,0)	15,0 (13,7-16,0)	14,9 (13,0-17,6)		0,8775	Mutaciones en el gen <i>CFTR</i>	F508del/F508del otra/otra grave/grave otra/otra	13 21 30 4	11 18 23 6	2 14 10 6	0,1503 0,1069

OCic: osteocalcina infracarboxilada, VEF₁: volumen de espiración forzada en el primer segundo, TP: tiempo de protrombina, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, GGT: gamma-glutamyl transferasa, CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

¹ El VEF₁ se evaluó en 59 pacientes. La edad de los participantes (menores de 6 años) determinó la posibilidad de realizar la prueba.

DISCUSIÓN

En este estudio, se observó una prevalencia elevada de deficiencia de vitamina K en los pacientes con FQ. Fue más frecuente en los sujetos con dos mutaciones graves en el

gen *CFTR* y un estado nutricional deficiente. Además, la concentración de PIVKA-II dependió significativamente de la actividad de la GGT. Esto podría indicar que la actividad de la GGT sería un factor de predicción sólido del estado con respecto

TABLA 4. Análisis de regresión lineal múltiple (N= 55)

Parámetros clínicos	Primer modelo ¹ (N= 55) ³ PIVKA-II [ng/ml]	Segundo modelo ² (N= 55) ³ PIVKA-II [ng/ml]
Modelo de p	0,00036	0,00037
R ² del modelo	0,59611957	0,59607034
R2 ajustado para el modelo	0,44078094	0,44071278
Edad	0,852330 {-1,120 ± 5,9753} ⁴	0,848371 {-1,148 ± 5,9622}
Sexo	0,948066 {3,283 ± 50,0720}	0,953523 {2,921 ± 49,8039}
Peso corporal (puntaje Z)	0,458950 {-45,349 ± 60,6275}	0,458970 {-46,029 ± 61,5391}
Talla corporal (puntaje Z)	0,723354 {12,968 ± 36,3711}	0,719490 {13,245 ± 36,6145}
Albumina [g/L]	0,495537 {-4,058 ± 5,8987}	0,518373 {-3,830 ± 5,8759}
VEF ₁ [%]	0,195707 {1,497 ± 1,1368}	0,207399 {1,511 ± 1,1790}
TP [s]	0,709356 {-4,834 ± 12,8757}	0,698906 {-5,124 ± 13,1486}
GGT [U/L]	0,000941 {9,868 ± 2,7570}	0,001153 {9,853 ± 2,8084}
ALT [U/L]	0,780313 {0,812 ± 2,8917}	0,782390 {0,822 ± 2,9559}
AST [U/L]	0,465931 {3,051 ± 4,1435}	0,455000 {3,096 ± 4,1021}
Diabetes	0,912137 {-20,484 ± 184,4372}	0,900524 {-24,792 ± 197,0522}
Cirrosis hepática	0,733231 {-40,866 ± 119,0469}	0,755672 {-38,720 ± 123,5607}
Insuficiencia/suficiencia pancreática	0,553867 {57,521 ± 96,3284}	0,573268 {54,703 ± 96,3021}
Colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,988139 {1,186 ± 79,2976}	0,981113 {1,930 ± 80,9913}
Mutación en el gen <i>CFTR</i>	0,936988 {-4,263 ± 53,5715}	0,968525 {2,639 ± 66,4497}

PIVKA-II: protrombina inducida por ausencia de vitamina K, VEF1: volumen de espiración forzada en el primer segundo,

TP: tiempo de protrombina, GGT: gamma-glutamil transferasa, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, *CFTR*: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

R²: R2 ajustado, el coeficiente de la pendiente de regresión ± el error estándar del coeficiente de la pendiente de regresión se presentaron solamente para el modelo estadísticamente significativo.

¹ Las mutaciones en el gen *CFTR* se dividieron de la siguiente manera: F508del/F508del, otra/otra.

² Las mutaciones en el gen *CFTR* se dividieron de la siguiente manera: grave/grave, otra/otra.

³ El análisis de regresión lineal múltiple se estimó en 55 pacientes porque 24 participantes no contaban con datos completos (en 20 sujetos, falta de VEF1 y en 4, falta de actividad de la GGT).

⁴ Coeficiente de la pendiente de regresión ± error estándar del coeficiente de la pendiente de regresión.

TABLA 5. Análisis de regresión múltiple escalonada hacia adelante (N= 55)

Modelo de p	R ²	R2 ajustado para el modelo	Variable dependiente	Variable independiente	b ± error estándar ⁴	p
Primer modelo¹ (N= 55)³						
<0.00000	0.58337112	0.55004081	PIVKA-II [ng/ml]	GGT [U/L]	8,727 ± 1,8992	0,000030
				AST [U/L]	4,091 ± 2,2035	0,069267
				FEV1 [%]	0,998 ± 0,7793	0,206195
				Albumin [g/L]	-4,538 ± 4,4977	0,317808
Segundo modelo² (N= 55)³						
<0.00000	0.58337112	0.55004081	PIVKA-II [ng/ml]	GGT [U/L]	8,727 ± 1,8992	0,000030
				AST [U/L]	4,091 ± 2,2035	0,069267
				FEV1 [%]	0,998 ± 0,7793	0,206195
				Albumin [g/L]	-4,538 ± 4,4977	0,317808

PIVKA-II: protrombina inducida por ausencia de vitamina K, VEF1: volumen de espiración forzada en el primer segundo,

AST: aspartato aminotransferasa, GGT: gamma-glutamil transferasa.

R²: R2 ajustado, el coeficiente de la pendiente de regresión ± el error estándar del coeficiente de la pendiente de regresión se presentaron solamente para el modelo estadísticamente significativo.

¹ Las mutaciones en el gen *CFTR* se dividieron de la siguiente manera: F508del/F508del, otra/otra.

² Las mutaciones en el gen *CFTR* se dividieron de la siguiente manera: grave/grave, otra/otra.

³ El análisis de regresión lineal múltiple se estimó en 55 pacientes porque 24 participantes no contaban con datos completos (en 20 sujetos, falta de VEF1 y en 4, falta de actividad de la GGT).

⁴ Coeficiente de la pendiente de regresión ± error estándar del coeficiente de la pendiente de regresión.

a la vitamina K. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la actividad de la GGT estaba dentro del intervalo de referencia. Por lo tanto, aunque este hallazgo es estadísticamente significativo, no parece tener relevancia clínica.

Considerando la función biológica de la vitamina K, el aporte suplementario parece ser muy importante en los pacientes con FQ que tienen riesgo de deficiencia de vitamina K. Además, es necesario realizar estudios para explicar la existencia de deficiencia de vitamina K en los pacientes con FQ a pesar del aporte suplementario.¹⁶⁻²¹ Por lo tanto, los determinantes endógenos y exógenos de la deficiencia de vitamina K podrían servir para precisar la posología de vitamina K adecuada para mantener la fuente corporal normal en los pacientes con FQ. Este es el primer estudio que incluyó a un gran grupo de pacientes con FQ que no recibían aporte suplementario de vitamina K para poder analizar los determinantes potenciales de deficiencia de esta vitamina. Cabe destacar que, en muchos países, la suplementación con vitamina K en los pacientes con FQ es obligatoria. Por lo tanto, haber reclutado a un grupo homogéneo tan grande de pacientes con FQ no resulta fácil. Se incluyó solamente a los sujetos con FQ que nunca recibieron vitamina K, que es la ventaja metodológica principal de este estudio. Este es un estudio exploratorio sin cálculo del tamaño de la muestra, lo que es una desventaja. Una limitación de este estudio es la medición indirecta de la vitamina K mediante la concentración de PIVKA-II y el porcentaje de OCic. Por otro lado, sin embargo, la PIVKA-II y la OCic reflejan la función biológica de la vitamina K.

La evidencia disponible indica algunos factores de riesgo asociados con una disminución de la vitamina K en los pacientes con FQ que recibían y que no recibían aporte suplementario. Se ha indicado que la insuficiencia pancreática exocrina y la hipoabsorción de grasas y sales biliares en los pacientes con FQ pueden provocar deficiencia de vitaminas liposolubles, incluida la vitamina K.^{14,29,30} Rashid y col. hallaron valores significativamente mayores de PIVKA-II en los pacientes con FQ e insuficiencia pancreática sin suplementación con vitamina K (n= 83) en comparación con los sujetos con función pancreática normal (n= 15).³¹ Nicolaidou y col., encontraron diferencias significativas en la OCic (mediana de 4,0 frente a 8,1 ng/ml, $p= 0,017$) y en la osteocalcina carboxilada (mediana de 22,0 frente a 13,8 ng/ml, $p= 0,002$) entre los sujetos sanos (n= 25) y los pacientes con FQ e

insuficiencia pancreática sin suplementación con vitamina K (n= 20).³² De manera similar, Hoorn y col. documentaron concentraciones significativamente más altas de PIVKA-II en los pacientes con FQ e insuficiencia pancreática que no recibían vitamina K (n= 10) o que recibían una dosis baja (< 0,25 mg/día) (n= 6) en comparación con los sujetos sanos (n= 19).³³

La hepatopatía también está indicada como uno de los factores de riesgo de deficiencia de vitamina K en los pacientes con FQ.¹⁴ Mosler y col. demostraron concentraciones normales de PIVKA-II solamente en dos de 15 sujetos con FQ con hepatopatía que recibían ácido ursodesoxicólico por vía oral debido a una actividad elevada de la GGT.¹³ Rashid y col. y Wilson y col., documentaron concentraciones patológicas de PIVKA-II en todos los pacientes con FQ y hepatopatía (n= 8 y n= 6, respectivamente).^{31,34} Recientemente, se halló evidencia de que la deficiencia de vitamina K era más frecuente en los pacientes con FQ y cirrosis hepática que en aquellos que no la tenían. Sin embargo, no se documentó que la cirrosis hepática fuera un factor de riesgo independiente de la deficiencia de vitamina K en la FQ.³⁵ En el pasado, también se consideraba que el uso prolongado de antibióticos era un factor de riesgo potencial de deficiencia de vitamina K debido a que podría reducir la producción de vitamina K en la microflora del colon.¹⁷ Sin embargo, Beker y col. y Rashid y col. no hallaron una correlación significativa entre la antibioticoterapia y las concentraciones de PIVKA-II en los pacientes con FQ.^{16,31}

En nuestro otro estudio reciente,²¹ se documentó que las concentraciones patológicas de PIVKA-II eran más frecuentes en los pacientes con FQ con insuficiencia pancreática y en aquellos con dos mutaciones graves en ambos alelos del gen *CFTR*. El porcentaje patológico de OCic fue más frecuente en los pacientes adultos con FQ y en aquellos que no recibían vitamina K.²¹ El análisis de regresión lineal múltiple mostró que ninguna de las variables independientes (edad, puntajes Z de peso y estatura corporales, VEF₁, concentración de albúmina, dosis de mg/semana de vitamina K, diabetes, hepatopatía, insuficiencia pancreática, colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, antibioticoterapia inhalada o por vía oral permanente, antibioticoterapia intravenosa y oral en los tres meses previos, terapia con glucocorticoides inhalados, mutación en el gen *CFTR*) fueron relevantes para predecir el estado con respecto a la PIVKA-II o la OCic. No obstante,

según el análisis de regresión múltiple escalonada hacia adelante, se demostró que la hepatopatía, la diabetes y la terapia con glucocorticoides fueron determinantes potenciales de las concentraciones de PIVKA-II y que la dosis de vitamina K era un determinante potencial del porcentaje de OCic en los pacientes con FQ.²¹ Dougherty y col., también presentaron modelos de regresión lineal múltiple que predecían el estado con respecto a la vitamina K en los sujetos con FQ que recibían aporte suplementario, que se representaron por separado como porcentajes de OCic en mujeres y varones. Documentaron que el aporte suplementario de vitamina K con 25(OH)D₃, la edad en los varones y el aporte suplementario de vitamina K solamente en las mujeres eran factores de predicción significativos del porcentaje de OCic.¹⁹

A modo de conclusión, la deficiencia de vitamina K es altamente prevalente durante la evolución natural de la fibrosis quística. No se hallaron determinantes clínicos fiables para precisar su ocurrencia. ■

REFERENCIAS

- McCann JC, Ames BN. Vitamin K, an example of triage theory: is a micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *Am J Clin Nutr* 2009;90(4):889-907.
- Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phyloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis* 2000;30(6):298-307.
- Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100(4):530-47.
- Booth SL. Roles for Vitamin K beyond coagulation. *Annu Rev Nutr* 2009;29:89-110.
- Greer FR. Vitamin K the basics - What's new? *Early Hum Dev* 2010;86(Suppl 1):S43-7.
- Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost* 2007;98(1):120-5.
- Wu FY, Liao WC, Chang HM. Comparison of antitumor activity of vitamins K1, K2 and K3 on human tumor cells by two (MTT and SRB) cell viability assays. *Life Sci* 1993;52(22):1797-804.
- Koshihara Y, Hoshi K. Vitamin K2 enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res* 1997;12(3):431-8.
- Shiraki M, Shiraki Y, Aoki Ch, et al. Vitamin K2 (Menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15(3):515-21.
- DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. The health benefits of vitamin K. *Open Heart* 2015;2(1):e000300.
- Conway SP. Vitamin K in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2004;97(Suppl 44):48-51.
- Krzyżanowska P, Walkowiak J. Vitamin K status in cystic fibrosis patients. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2010;9(4):463-7.
- Mosler K, von Kries R, Vermeer C, et al. Assessment of vitamin K deficiency in CF - how much sophistication is useful? *J Cyst Fibros* 2003;2(2):91-6.
- Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, et al. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008482.
- Cottam ST, Connett GJ. Routine use of daily oral vitamin K to treat infants with cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev* 2015;165(Suppl 1):22-4.
- Beker LT, Ahrens RA, Fink RJ, et al. Effect of vitamin K1 supplementation on vitamin K status in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24(5):512-7.
- Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005;115(5):1325-31.
- Drury D, Grey VL, Ferland G, et al. Efficacy of high dose phyloquinone in correcting vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7(5):457-9.
- Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2010;92(3):660-7.
- Krzyżanowska P, Lisowska A, Woś H, et al. Vitamin K status in young children with cystic fibrosis. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2011;10(3):399-406.
- Krzyżanowska P, Pogorzelski A, Skorupa W, et al. Exogenous and endogenous determinants of vitamin K status in cystic fibrosis. *Sci Rep* 2015;5:12000.
- Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009;8(3):153-73.
- Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta* 1971;31(1):87-96.
- Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Cade A, et al. Fecal elastase-1 cut-off levels in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002;1(4):260-4.
- Walkowiak J, Lisowska A, Przyslawski J, et al. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Acta Pediatr* 2004;93(8):1042-5.
- Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczyński M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20(3):157-60.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(7):718-38.
- Quick AJ. The thromboplastin reagent for the determination of prothrombin. *Science*. 1940;92(2379):113-4.
- Borgo G, Mastella G, Gasparini P, et al. Pancreatic function and gene deletion F508 in cystic fibrosis. *J Med Genet* 1990;27(11):665-9.
- Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14(6):574-81.
- Rashid M, Durie P, Andrew M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1999;70(3):378-82.
- Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2006;165(8):540-5.
- van Hoorn JH, Hendriks JJE, Vermeer C, et al. Vitamin K supplementation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2003;88(11):974-5.
- Wilson DC, Rashid M, Durie PR, et al. Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis: Effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. *J Pediatr* 2001;138(6):851-5.
- Krzyżanowska P, Drzymala-Czyż S, Pogorzelski A, et al. Vitamin K status in cystic fibrosis patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2017;49(6):672-5.

Prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients

Patrycja Krzyżanowska, Ph.D.,^a Sławomira Drzymala-Czyż, Ph.D.,^a
Nataliya Rohovyk, MSc,^b Lyudmyla Bober, Ph.D.,^b Jerzy Moczko, Prof.,^c
Marta Rachel, Ph.D.,^d and Jarosław Walkowiak, Prof.^a

ABSTRACT

Introduction. Vitamin K deficiency is highly prevalent in cystic fibrosis (CF) patients despite supplementation. Moreover, no reliable risk factors for its occurrence are known. The aim was to assess the prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented CF patients.

Methods. Prothrombin concentration induced by vitamin K absence (PIVKA-II) and the undercarboxylated osteocalcin percentage (u-OC) were determined. In all patients clinical status was assessed and its relation to vitamin K deficiency determined. The following tests were used for statistical analysis: Mann-Whitney test, ANOVA test or the Kruskal Wallis test, the chi-squared test or the Fisher-Freeman-Halton test, and multiple linear and multiple forward stepwise logistic regression analysis.

Results. The study group comprised 79 CF patients aged 0.4-25.3 years. PIVKA-II and u-OC were abnormal in 56 (70.9%) and 45 (57.0%) patients. Patients with elevated PIVKA-II were significantly older ($p=0.0184$) and had lower Z-score values for body weight ($p=0.0297$) than those with normal concentrations. Patients with normal or pathological u-OC percentage did not differ. Abnormal PIVKA-II and u-OC were reported more frequently in subjects with two severe *CFTR* mutations and with worse/poor nutritional status. Multiple linear and forward stepwise regression analyses did not reveal strong predictive factors of vitamin K deficiency.

Conclusion. Vitamin K deficiency is highly prevalent in the natural course of cystic fibrosis. There are no reliable clinical determinants of its occurrence.

Key words: PIVKA-II (prothrombin induced by vitamin K absence), undercarboxylated osteocalcin, gastrointestinal diseases, child, adolescent.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e19>

To cite: Krzyżanowska P, Drzymala S, Rohovyk N, et al. Prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e19-e25.

- a. Department of Pediatric Gastroenterology and Metabolic Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland.
- b. Lviv Cystic Fibrosis Centre, Lviv, Ukraine.
- c. Department of Informatics and Statistics, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland.
- d. Allergology Outpatient Department, Provincial Hospital No 2, Rzeszow, Poland.

E-mail address:
Prof. Jarosław Walkowiak:
jarwalk@ump.edu.pl

Funding:
Supported by the Ministry of Sciences and Higher Education (grant No. N N407 531238).

Conflict of interest:
None.

Received: 12-22-2016
Accepted: 8-15-2017

GLOSSARY

ALT: alanine transaminase
ANOVA: analysis of variance
AST: aspartate transaminase
Body height (Z-score): standardized value of body height
Body weight (Z-score): standardized value of body weight
CF: cystic fibrosis
CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
FEV1: forced expiratory volume in 1 second
GGT: gamma-glutamyl transferase
K1: vitamin K1 (phyloquinone)
K2: vitamin K2 (menaquinone)
MK: menaquinone
PCR: polymerase chain reaction
PIVKA-II: prothrombin induced by vitamin K absence
PT: prothrombin time
RFLP: restriction fragment length polymorphism
u-OC: undercarboxylated osteocalcin.

INTRODUCTION

Vitamin K, a fat-soluble vitamin, exists in two natural forms as vitamin K1 (phyloquinone) and K2 (menaquinone). Vitamin K1 is found in large amounts in green leafy vegetables and vegetable oil. The primary source of vitamin K2 is fermented food.¹⁻³ Moreover, long-chain menaquinones, such as MK-7, MK-8, MK-9, MK-10, MK-11 and MK-12 are synthesized by colonic flora (*Bacteroides*).³

Vitamin K is essential for gamma-carboxylation of vitamin K-dependent proteins, such as coagulation factors (II, VII, IX, X, protein S and C), osteocalcin, matrix-Gla protein, kidney Gla protein and growth-arrest-

specific-6 protein.^{4,6} Data indicates that vitamin K plays several biological roles. In addition to its participation in blood coagulation, vitamin K is important for bone mineralization, the regulation of vascular calcification, cancer prevention and improved insulin sensitivity.^{4,7-10}

Vitamin K deficiency in patients with cystic fibrosis (CF) is thought to be caused by intestinal malabsorption due to pancreatic insufficiency and bile salt deficiency, liver disease, bowel resection, antibiotic treatments and inadequate dietary intake.^{11,12} Vitamin K deficiency predisposes CF patients to easy bruising and bleeding (especially among infants), defective bone mineralization and osteoporosis.¹³⁻¹⁵

Routine vitamin K supplementation in CF patients is recommended in many countries.¹⁴ However, vitamin K deficiency is frequently reported in CF subjects despite supplementation.¹⁶⁻²¹ Therefore, identifying potential risk factors for vitamin K deficiency in CF patients seems to be very important. Nevertheless, reliable predictive factors have not been determined for CF subjects receiving vitamin K.²¹ Hence, the aim of the present study was to assess the prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients.

POPULATION AND METHODS

Participants were recruited from December 2010 to December 2012. All patients who were treated in Lviv Cystic Fibrosis Centre were selected in routine follow-up visits. The main inclusion criteria were CF diagnosis and written consent for the study. Individuals were excluded if they had serious medical conditions (end-stage pulmonary disease with EV1 <20%) or if they had received vitamin K supplementation. CF diagnosis was based on generally accepted guidelines.²² Data on participants were collected on a regular basis throughout the study.

Nutritional status (standardized body height and weight, albumin concentration²³), clinical expression of disease (lung function, spirometry, exocrine pancreatic function, fecal elastase-1,²⁴⁻²⁶ *Pseudomonas aeruginosa* colonization, and biochemical markers of liver damage - ALT, AST, GGT²⁷, PT²⁸) were assessed at the time of blood sample collection in all CF patients. Additionally, information about coexisting diabetes and liver cirrhosis was collected. *Pseudomonas aeruginosa* colonization refers to isolation of the bacteria from the sputum at least once within a 6-month period

prior to the study. The most common *CFTR* gene mutations in Western Ukraine were identified earlier in both alleles to confirm the cystic fibrosis diagnosis using polymerase chain reaction (PCR) and heteroduplex analysis or RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism).

Vitamin K status was estimated by measuring both the concentration of prothrombin induced by vitamin K absence (PIVKA-II) and the percentage of undercarboxylated osteocalcin (u-OC) using immunoassay kits (DeCarboxy Prothrombin, Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France; Gla-type Osteocalcin EIA Takara BIO INC. Otsu, Shiga, Japan; Glu-type Osteocalcin EIA Takara BIO INC. Otsu, Shiga, Japan) as described earlier.²¹

The differences between the subgroups with normal (PIVKA-II <2 ng/ml) and abnormal (PIVKA-II ≥2 ng/ml) vitamin K status were assessed using the Mann-Whitney test. In turn, differences between subgroups of patients with normal (u-OC <20%), insufficient (u-OC 20-50%) and deficient (u-OC >50%) vitamin K status were assessed using the ANOVA test (for Gaussian distribution) or the Kruskal Wallis test (for non-Gaussian distribution). The Shapiro-Wilk test was applied to determine the normality of data distribution. The frequency of vitamin K deficiency was estimated using the chi-squared test (for PIVKA-II) or the Fisher-Freeman-Halton test (for u-OC). Multiple linear regression analysis and multiple forward stepwise logistic regression analysis were used to estimate the potential influence of all studied parameters on the occurrence of vitamin K deficiency in two models with different distributions of *CFTR* gene mutations. All independent variables were included in the regression models. The decision on including or excluding predictors which were statistically not significant was taken by analyzing partial and semi-partial correlation coefficients and by examining the collinearity of predictors using the tolerance coefficient. The level of significance was set at $p < 0.05$. Statistical analyses were carried out using StatSoft. Inc (2014) STATISTICA (data analysis software system version 12).

The study was conducted in accordance with the revised Declaration of Helsinki. Informed written consent was obtained from adult patients who were 16 years old or older or from patients' parents when the patients were younger than 16. The study was approved by the Bioethical Committee at Poznan University of Medical Sciences (Resolution No 640/2009) and the Ethical

Committee of the Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre in Lviv (Resolution No 9a/2012).

RESULTS

One hundred available CF patients were screened. Three CF patients were excluded because they had FEV1 under 20%. Four subjects received vitamin K supplementation, and 14 subjects enrolled at the preliminary stage dropped out

of the study due to the loss of blood samples in transport. Finally, 79 CF patients aged 0.4-25.3 years (35 [44.3%] females and 44 [55.7%] males) who have never received vitamin K were included to the study group. Clinical, biochemical and functional characteristics of the studied patients are summarized in *Table 1*.

Five (6.3%) patients were pancreatic sufficient, while the remaining 74 (93.7%) subjects presented steatorrhea. Sixty-five (82.3%) patients were colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. Only one (1.3%) CF patient had diabetes and 5 (6.3%) patients had liver cirrhosis.

Mutations in one or both alleles of *CFTR* gene were identified in all patients - *CFTR* gene mutations in bold refer to severe mutations. The genotypes of the studied patients were as follows: **F508del/F508del** (n= 26), **F508del/-** (n= 11), **F508del/2184insA** (n= 9), **F508del/N1303K** (n= 7), **F508del/1898+1G-A** (n= 4), **F508del/G542X** (n= 4), **F508del/CFTR dele2,3(21kb)** (n= 3), **F508del/3849+10kbC/T** (n= 2), **F508del/W1282X** (n= 2), **F508del/185+1G>T** (n= 1), **F508del/2143delT** (n= 1), **F508del/621-1G>T** (n= 1), **F508del/R347H** (n= 1), **F508del/R553X** (n= 1), **2184insA/2184insA** (n= 1), **2184insA/N1303K** (n= 1), **3272-11A>G/3272-11A>G** (n= 1),

TABLE 1. Clinical parameters of study patients (N= 79)

Clinical parameters	Median (1 st -3 rd quartile)
Age [years]	8.5 (5.1-13.6)
Body weight (Z-score)	-1.1 (-1.5- -0.7)
Body height (Z-score)	-1.0 (-1.9- -0.2)
Albumin [g/L]	39.0 (37.0-41.0)
FEV1 [%] [†]	77.0 (58.5-88.0)
GGT [U/L]	14.7 (13.0-16.8)
ALT [U/L]	22.0 (17.5-33.5)
AST [U/L]	31.0 (24.0-37.5)
PT [s]	16.2 (15.1-17.4)

FEV1: forced expiratory volume in 1 second, GGT: gamma-glutamyl transferase, ALT: alanine transaminase, AST: aspartate transaminase, PT: prothrombin time, [†]FEV1 was assessed in 59 patients. Age of the participants (below 6 years old) determined the possibility of performing the test.

TABLE 2. Clinical, biochemical and functional parameters in CF patients with normal and pathological PIVKA-II concentration (N= 79)

Parameters Median (1 st -3 rd quartile)	PIVKA-II [ng/ml]			Parameters (N)	PIVKA-II [ng/ml]			p
	<2 N=23	≥2 N=56	p		<2 N=23	≥2 N=56	p	
Age [years]	7.8 (4.3-12.2)	11.4 (7.8-14.8)	0.0184	Body weight (Z-score)	<-1 >-1	6 17	28 28	0.0512
Body weight (Z-score)	-1.0 (-1.4- -0.6)	-1.3 (-1.9- -1.0)	0.0297	Body height (Z-score)	<-1 >-1	8 15	31 25	0.0966
Body height (Z-score)	-0.8 (-1.7- -0.1)	-1.4 (-2.5- -0.4)	0.1422	Albumin [g/l]	<35 ≥35	3 20	4 52	0.6872
Albumin [g/dl]	39.0 (36.4-41.3)	39.0 (37.5-41.0)	0.7578	FEV1 [%]	<80% >80%	6 15	18 20	0.1593
FEV1 [%]	79.0 (59.9-90.3)	68.0 (58.0-81.0)	0.1732	Pancreatic sufficiency	Yes No	2 21	3 53	0.9641
PT [s]	16.5 (15.6-17.3)	16.0 (15.1-17.3)	0.5524	<i>Ps. aeruginosa</i> colonization	Yes No	18 5	47 9	0.5490
ALT [U/L]	24.0 (18.0-33.0)	22.0 (17.0-33.5)	0.5855	Liver cirrhosis	Yes No	0 23	5 51	0.3310
AST [U/L]	34.0 (22.0-35.5)	30.5 (24.0-38.5)	0.9612	Diabetes	Yes No	0 23	1 55	0.6436
GGT [U/L]	14.0 (11.8-17.3)	14.9 (13.0-16.5)	0.4038	<i>CFTR</i> gene mutations	F508del/F508del other/other severe/severe other/other	5 18 15 8	21 35 48 8	0.1756 0.0395

PIVKA-II: prothrombin induced by vitamin K absence, FEV1: forced expiratory volume in 1 second, PT: prothrombin time, ALT: alanine transaminase, AST: aspartate transaminase, GGT: gamma-glutamyl transferase, CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

[†]FEV1 was assessed in 59 patients. Age of the participants (below 6 years old) determined the possibility of perform the test.

621-1G>T/3849+10kbC>T (n= 1), **G542X/N1303K** (n= 1), **N1303K/2183AA-G** (n= 1).

Pathological PIVKA-II concentrations and abnormal percentage of u-OC were found in 56 (70.9%) and 45 (57.0%) CF patients who were not receiving vitamin K.

The study subgroups with normal and pathological PIVKA-II concentrations differed significantly in terms of age ($p= 0.0184$) and standardized body weight ($p= 0.0297$). However, patients with normal and pathological vitamin K status based on the percentage of u-OC did not differ significantly (Table 2 and Table 3).

Vitamin K deficiency based on PIVKA-II and u-OC was more frequently reported in CF subjects with two severe mutations in both alleles of *CFTR* gene and with standardized body weight below one standard deviation (Table 2 and Table 3).

According to the multiple linear regression analysis in models defined in relation to F508del/other and severe/other, GGT was potentially defined as a determinant of PIVKA-II concentration (Table 4). The regression model for u-OC was not statistically significant.

Based on the multiple forward stepwise logistic regression analysis, GGT, AST, FEV1 and albumin concentration (in both regression models) together explained 58.3% of PIVKA-II concentration variance (Table 5).

DISCUSSION

In the present study we found a high prevalence of vitamin K deficiency in CF patients. It was more frequent in subjects with two severe *CFTR* gene mutations and with worse nutritional status. Moreover, PIVKA-II concentration was significantly dependent on GGT activity. This may suggest that GGT activity could be a strong predictor of vitamin K status. However, in most patients, GGT activity was within the reference range. Therefore, this finding - although statistically significant - does not seem to have any clinical importance.

Considering the biological role of vitamin K, its supplementation seems to be very important in CF patients who are at risk of its deficiency. Moreover, it is necessary to carry out studies which could explain the existence of vitamin K deficiency in CF patients despite its supplementation.¹⁶⁻²¹ Therefore, finding endogenous and exogenous determinants of vitamin K deficiency could help to determine the appropriate vitamin K dosage in order to maintain its normal body resources in CF patients. This study is the first to recruit a large group of CF patients without vitamin K supplementation in order to analyze potential determinants of its deficiency. It is worth emphasizing that vitamin K supplementation in CF patients is mandatory

TABLE 3. Clinical, biochemical and functional parameters in CF patients with normal and pathological u-OC percentage (N= 79).

Parameters Median (1 st -3 rd quartile)	u-OC [%]				Parameters (N)	u-OC [%]			
	<20 (N=34)	20-50 (N=29)	≥50 (N=16)	<i>p</i>		<20 (N=34)	20-50 (N=29)	≥50 (N=16)	<i>p</i>
Age [years]	9.9 (5.0-14.3)	7.8 (5.1-12.1)	9.2 (5.7-11.9)	0.9631	Body weight (Z-score)	<-1 14	20	11	0.0480
Body weight (Z-score)	-0.9 (-1.5- -0.5)	-1.1 (-1.4- -0.9)	-1.3 (-1.8- -0.9)	0.1630	Body height (Z-score)	<-1 16	16	8	0.8105
Body height (Z-score)	-0.9 (-1.7- -0.2)	-1.1 (-2.3- -0.5)	-1.1 (-2.4- -0.0)	0.8962	Albumin [g/l]	<35 3	4	0	0.4023
Albumin [g/dl]	40.5 (38.1-43.0)	39.0 (37.0-40.0)	39.5 (36.4-41.7)	0.2655	FEV1 [%]	<80% 12	14	8	0.5915
FEV1 [%]	79.9 (65.0-88.0)	70.0 (49.0-88.0)	77 (61.4-85.0)	0.9098	Pancreatic sufficiency	Yes 1	2	2	0.3415
PT [s]	16.0 (15.2-17.1)	16.3 (15.0-17.5)	16.5 (15.4-17.2)	0.9662	<i>Ps. aeruginosa</i> colonization	No 30	27	14	0.2417
ALT [U/L]	22.5 (17.0-30.0)	22.0 (19.0-29.0)	26.0 (20.0-37.3)	0.5350	Liver cirrhosis	Yes 4	3	0	0.6073
AST [U/L]	28.5 (23.3-35.0)	35.0 (26.0-40.0)	33.5 (24.0-38.5)	0.2679	Diabetes	No 32	26	16	>0.9999
GGT [U/L]	14.0 (13.0-17.0)	15.0 (13.7-16.0)	14.9 (13.0-17.6)	0.8775	F508del/F508del	13	11	2	0.1503
					other/other	21	18	14	
					severe/severe	30	23	10	0.1069
					other/other	4	6	6	

u-OC: undercarboxylated osteocalcin, FEV1: forced expiratory volume in 1 second, PT: prothrombin time, ALT: alanine transaminase, AST: aspartate transaminase, GGT: gamma-glutamyl transferase, CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

¹ FEV1 was assessed in 59 patients. Age of the participants (below 6 years old) determined the possibility of perform the test.

in most countries. Therefore, recruiting such a large, homogenous group of CF patients is not easy. Only CF subjects who had never received vitamin K were included, which is the main

methodological advantage of the present study. The present study is an exploratory study without calculation of sample size, which constitutes its disadvantage. The limitation of the present study

TABLE 4. Multiple linear regression analysis (N= 55)

Clinical parameters	First model ¹ (N= 55) ³	Second model ² (N= 55) ³
	PIVKA-II [ng/ml]	PIVKA-II [ng/ml]
p model	0.00036	0.00037
R ² for model	0.59611957	0.59607034
Adjusted R2 for model	0.44078094	0.44071278
Age	0.852330 {-1.120 ± 5.9753} ⁴	0.848371 {-1.148 ± 5.9622}
Gender	0.948066 {3.283 ± 50.0720}	0.953523 {2.921 ± 49.8039}
Body weight (Z-score)	0.458950 {-45.349 ± 60.6275}	0.458970 {-46.029 ± 61.5391}
Body height (Z-score)	0.723354 {12.968 ± 36.3711}	0.719490 {13.245 ± 36.6145}
Albumin [g/L]	0.495537 {-4.058 ± 5.8987}	0.518373 {-3.830 ± 5.8759}
FEV1 [%]	0.195707 {1.497 ± 1.1368}	0.207399 {1.511 ± 1.1790}
PT [s]	0.709356 {-4.834 ± 12.8757}	0.698906 {-5.124 ± 13.1486}
GGT [U/L]	0.000941 {9.868 ± 2.7570}	0.001153 {9.853 ± 2.8084}
ALT [U/L]	0.780313 {0.812 ± 2.8917}	0.782390 {0.822 ± 2.9559}
AST [U/L]	0.465931 {3.051 ± 4.1435}	0.455000 {3.096 ± 4.1021}
Diabetes	0.912137 {-20.484 ± 184.4372}	0.900524 {-24.792 ± 197.0522}
Liver cirrhosis	0.733231 {-40.866 ± 119.0469}	0.755672 {-38.720 ± 123.5607}
Pancreatic insufficiency / sufficiency	0.553867 {57.521 ± 96.3284}	0.573268 {54.703 ± 96.3021}
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> colonization	0.988139 {1.186 ± 79.2976}	0.981113 {1.930 ± 80.9913}
CFTR gene mutation	0.936988 {-4.263 ± 53.5715}	0.968525 {2.639 ± 66.4497}

PIVKA-II: prothrombin induced by vitamin K absence, FEV1: forced expiratory volume in 1 second, PT: prothrombin time, GGT: gamma-glutamyl transferase, ALT: alanine transaminase, AST: aspartate transaminase, CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

R²: adjusted R2, regression slope coefficient ± standard error of regression slope coefficient were presented only for statistically significant model.

¹ CFTR gene mutations were divided as follows: F508del / F508del, other / other.

² CFTR gene mutations were divided as follows: severe / severe, other / other.

³ Multiple linear regression analysis was estimated in 55 patients because 24 participants did not have complete data (in 20 subjects a lack of FEV1 and in 4 a lack of GGT activity).

TABLE 5. Multiple forward stepwise logistic regression analysis (N= 55)

p model	R ²	Adjusted R2 for model	Dependent variable	Independent variable	b ± standard error ⁴	p
First model¹ (N= 55)³						
<0.00000	0.58337112	0.55004081	PIVKA-II [ng/ml]	GGT [U/L]	8.727±1.8992	0.000030
				AST [U/L]	4.091±2.2035	0.069267
				FEV1 [%]	0.998±0.7793	0.206195
				Albumin [g/L]	-4.538±4.4977	0.317808
Second model² (N= 55)³						
<0.00000	0.58337112	0.55004081	PIVKA-II [ng/ml]	GGT [U/L]	8.727±1.8992	0.000030
				AST [U/L]	4.091±2.2035	0.069267
				FEV1 [%]	0.998±0.7793	0.206195
				Albumin [g/L]	-4.538±4.4977	0.317808

PIVKA-II: prothrombin induced by vitamin K absence, FEV1: forced expiratory volume in 1 second, AST: aspartate transaminase, GGT: gamma-glutamyl transferase.

R², adjusted R2, regression slope coefficient ± standard error of regression slope coefficient were presented only for statistically significant model.

¹ CFTR gene mutations were divided as follows: F508del / F508del, other / other.

² CFTR gene mutations were divided as follows: severe / severe, other / other.

³ Multiple linear regression analysis was estimated in 55 patients because 24 participants did not have complete data (in 20 subjects a lack of FEV1 and in 4 a lack of GGT activity).

⁴ regression slope coefficient ± standard error of regression slope coefficient.

is an indirect measurement of vitamin K using PIVKA-II concentration and u-OC percentage. On the other hand, however, PIVKA-II and u-OC reflect the biological role of vitamin K.

Available evidence indicates some risk factors associated with decreased vitamin K in both supplemented and non-supplemented CF patients. It has been suggested that exocrine pancreatic insufficiency and malabsorption of fats and bile salts in CF patients can lead to fat-soluble vitamin deficiency, including vitamin K.^{14,29,30} Rashid et al., found significantly higher levels of PIVKA-II in CF patients with pancreatic insufficiency without vitamin K supplementation (n= 83) compared with subjects with normal pancreatic function (n= 15).³¹ Nicolaidou et al., found significant differences in u-OC (median 4.0 vs. 8.1 ng/ml, $p= 0.017$) and c-OC concentrations (median 22.0 vs. 13.8 ng/ml, $p= 0.002$) among healthy individuals (n= 25) and CF patients with pancreatic insufficiency without vitamin K supplementation (n= 20).³² Similarly, Hoorn et al., documented significantly higher PIVKA-II concentrations in pancreatic insufficient CF patients who were not receiving vitamin K (n= 10) or were receiving a low dose (<0.25 mg/day) (n= 6) compared with healthy subjects (n= 9).³³

Liver disease is also listed as one of the risk factors of vitamin K deficiency in CF patients.¹⁴ Mosler et al., demonstrated normal PIVKA-II concentrations only in two cases among 15 CF subjects with liver disease who were receiving oral ursodeoxycholic acid due to high GGT activity.¹³ Rashid et al., and Wilson et al., documented pathological PIVKA-II concentrations in all CF patients with liver disease (n= 8 and n= 6, respectively).^{31,34} Recently, we found evidence that vitamin K deficiency is more frequent in CF patients with liver cirrhosis than in those without. However, liver cirrhosis was not documented to be an independent risk factor of vitamin K deficiency in CF.³⁵ In the past, long-term use of antibiotics was also considered a potential risk factor of vitamin K deficiency because it could decrease vitamin K production by colonic flora¹⁷. However, Beker et al. and Rashid et al., did not find significant correlation between antibiotic treatment and PIVKA-II concentrations in CF patients.^{16,31}

In our another recent study,²¹ we documented that pathological concentrations of PIVKA-II occurred more frequently in CF patients with pancreatic insufficiency and those who have

two severe mutations in both alleles of the *CFTR* gene. The pathological percentage of u-OC was found more frequently in adult CF patients and those who were not receiving vitamin K.²¹ Multiple linear regression analysis showed that none of the independent variables (age, Z-score for body weight and height, FEV1, albumin concentration, vitamin K dose mg/week, diabetes, liver disease, pancreatic insufficiency, *Pseudomonas aeruginosa* colonization, inhaled and oral permanent antibiotic therapy, intravenous and oral antibiotic therapy in the preceding three months, inhaled glucocorticoids therapy, *CFTR* mutation) were important for predicting PIVKA-II or u-OC status. However, based on multiple stepwise logistic regression analysis, we demonstrated that liver disease, diabetes and glucocorticoid therapy were potential determinants of PIVKA-II concentrations and that the dose of vitamin K was a potential determinant of u-OC percentage in CF patients.²¹ Dougherty et al., also presented multiple linear regression models predicting vitamin K status in supplemented CF subjects, which were separately represented as u-OC percentages for females and males. They documented that vitamin K supplementation, 25(OH)D₃, age for males, and vitamin K supplementation only for females were significant predictors of u-OC percentage.¹⁹

In conclusion, vitamin K deficiency is highly prevalent in the natural course of cystic fibrosis. There are no reliable clinical determinants of its occurrence. ■

REFERENCES

- McCann JC, Ames BN. Vitamin K, an example of triage theory: is a micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *Am J Clin Nutr.* 2009;90(4):889-907.
- Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phyloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis.* 2000;30(6):298-307.
- Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost.* 2008;100(4):530-47.
- Booth SL. Roles for Vitamin K beyond coagulation. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:89-110.
- Greer FR. Vitamin K the basics - What's new? *Early Hum Dev.* 2010;86 (Suppl 1):S43-7.
- Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost.* 2007;98(1):120-5.
- Wu FY, Liao WC, Chang HM. Comparison of antitumor activity of vitamins K1, K2 and K3 on human tumor cells by two (MTT and SRB) cell viability assays. *Life Sci.* 1993;52(22):1797-804.
- Koshihara Y, Hoshi K. Vitamin K2 enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res.* 1997;12(3):431-8.

9. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki Ch, et al. Vitamin K2 (Menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2000;15(3):515-21.
10. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. The health benefits of vitamin K. *Open Heart.* 2015;2(1):e000300.
11. Conway SP. Vitamin K in cystic fibrosis. *JR Soc Med.* 2004;97 Suppl 44:48-51.
12. Krzyżanowska P, Walkowiak J. Vitamin K status in cystic fibrosis patients. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2010;9(4):463-7.
13. Mosler K, von Kries R, Vermeer C, et al. Assessment of vitamin K deficiency in CF - how much sophistication is useful? *J Cyst Fibros.* 2003;2(2):91-6.
14. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, et al. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD008482.
15. Cottam ST, Connett GJ. Routine use of daily oral vitamin K to treat infants with cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev.* 2015;165 Suppl 1:22-4.
16. Beker LT, Ahrens RA, Fink RJ, et al. Effect of vitamin K1 supplementation on vitamin K status in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(5):512-7.
17. Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics.* 2005;115(5):1325-31.
18. Drury D, Grey VL, Ferland G, et al. Efficacy of high dose phylloquinone in correcting vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):457-9.
19. Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):660-7.
20. Krzyżanowska P, Lisowska A, Woś H, et al. Vitamin K status in young children with cystic fibrosis. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2011;10(3):399-406.
21. Krzyżanowska P, Pogorzelski A, Skorupa W, et al. Exogenous and endogenous determinants of vitamin K status in cystic fibrosis. *Sci Rep.* 2015;5:12000.
22. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros.* 2009;8(3):153-73.
23. Dumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta.* 1971;31(1):87-96.
24. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Cade A, et al. Faecal elastase-1 cut-off levels in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2002;1(4):260-4.
25. Walkowiak J, Lisowska A, Przyslawski J, et al. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2004;93(8):1042-5.
26. Walkowiak J, Lisowska A, Błaszczyński M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(3):157-60.
27. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(7):718-38.
28. Quick AJ. The thromboplastin reagent for the determination of prothrombin. *Science.* 1940;92(2379):113-4.
29. Borgo G, Mastella G, Gasparini P, et al. Pancreatic function and gene deletion F508 in cystic fibrosis. *J Med Genet.* 1990;27(11):665-9.
30. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(6):574-81.
31. Rashid M, Durie P, Andrew M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3):378-82.
32. Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2006;165(8):540-5.
33. van Hoorn JH, Hendriks JJE, Vermeer C, et al. Vitamin K supplementation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2003;88(11):974-5.
34. Wilson DC, Rashid M, Durie PR, et al. Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis: Effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. *J Pediatr.* 2001;138(6):851-5.
35. Krzyżanowska P, Drzymała-Czyż S, Pogorzelski A, et al. Vitamin K status in cystic fibrosis patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(6):672-5.

Red nacional para la atención de niños/as con fisuras orales: organización, funcionamiento y primeros resultados

National Health Care Network for children with oral clefts: organization, functioning, and preliminary outcomes

Lic. Agustina Cassinelli^a, Dra. Nadia Pauselli^a, Estud. Agustina Piola^a,
Od. Claudia Martinelli^b, Dr. José L. Alves de Azevedo^b, Dra. María P. Bidondo^a,
Dr. Boris Groisman^a, Dr. Pablo Barbero^a, Dra. Rosa Liascovich^a y Dra. Ana Sala^b

RESUMEN

Introducción. Las fisuras orales son anomalías congénitas mayores que comprometen la integridad del labio y/o paladar, y pueden también afectar la nariz y las fosas nasales. La prevalencia en Argentina es de, aproximadamente, 15 afectados cada 10 000 nacimientos. El Ministerio de Salud de la Nación implementó, a partir del año 2015, una red nacional para la atención de niños/as con fisuras orales en Argentina a través de un trabajo conjunto entre la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC) (centro coordinador de la red nacional) y el Programa SUMAR. El objetivo de este trabajo es describir la red de atención y sus primeros resultados.

Población y métodos. Se identificaron y acreditaron 61 instituciones que realizaban el tratamiento de fisuras orales de manera integral o articuladamente con otras instituciones. Se conectaron las maternidades con las instituciones tratantes, que se agruparon en nodos de la red de atención.

Resultados. En el período entre marzo de 2015 y febrero de 2016, se identificaron 550 recién nacidos con cobertura exclusiva del sector público de salud. De ellos, un 18% presentó fisura de labio; 62%, fisura de labio y paladar; y 20%, fisura de paladar únicamente; en un 75% se presentaron de forma aislada y, en un 25%, asociadas a otras anomalías congénitas.

Conclusión. Un 70% de los niños fue evaluado por una institución tratante acreditada y se encuentran en tratamiento. Se busca mejorar la sistematización de los datos, incorporar mayor cantidad de instituciones, fortalecer el trabajo interdisciplinario de los equipos y promover estándares de calidad para los tratamientos.

Palabras clave: salud pública, redes, anomalías congénitas, fisura orofacial.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e26>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e26>

- a. Red Nacional de Anomalías Congénitas, Centro Nacional de Genética Médica (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud –ANLIS–, Malbrán), Ministerio de Salud de la Nación, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- b. Programa SUMAR, Ministerio de Salud de la Nación, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Nadia Pauselli:
napauselli@gmail.com

Financiamiento:
El trabajo ha sido financiado parcialmente por la Dirección de Investigación para la Salud, a través de una Beca Salud Investiga “Abraam Sonis” convocatoria 2016, y por el Programa SUMAR, Ministerio de Salud de la Nación.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 23-4-2017
Aceptado: 22-8-2017

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, tuvo lugar un proceso conocido como transición epidemiológica, caracterizado por la disminución de la morbimortalidad por desnutrición y enfermedades infectocontagiosas y el incremento relativo de la mortalidad y la morbilidad por afecciones crónico-degenerativas.¹ Dentro de esta última categoría, se encuentran las anomalías congénitas (AC), que son alteraciones estructurales o funcionales, esporádicas o hereditarias, presentes desde el nacimiento.²

Estas enfermedades influyen en las condiciones de salud de la población, pues pueden implicar secuelas crónicas o invalidantes, con un alto impacto para los afectados y sus familias. En Argentina, la prevalencia al nacer de las anomalías estructurales mayores (con consecuencias médicas y/o sociales graves y que requieren tratamiento o apoyo psicosocial)³ es de 1,53%⁴ y explican el 28% de las defunciones infantiles.⁵ Como una de las respuestas a esta problemática, en 2009, se creó en Argentina la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC), que depende del Centro Nacional de Genética Médica (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud –ANLIS–) y es un componente del Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas del Ministerio de Salud. La RENAC reúne las principales maternidades del país y está conformada por

Cómo citar: Cassinelli A, Pauselli N, Piola A, et al. Red nacional para la atención de niños/as con fisuras orales: organización, funcionamiento y primeros resultados. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e26-e33.

neonatólogos y pediatras que detectan y reportan sistemáticamente a los recién nacidos (RN) con AC mayores.⁶

Las fisuras orales (FO) son AC mayores que comprometen la integridad del labio y/o paladar, y pueden también afectar la nariz y las fosas nasales. Las personas afectadas pueden presentar alteraciones en el habla, la audición, la deglución, la respiración y la apariencia física, y requieren cuidados y atención por parte de un equipo interdisciplinario de profesionales de la salud desde la etapa prenatal y hasta los 18 años de vida aproximadamente.^{7,8} Las FO pueden presentarse de forma aislada, asociadas a otras AC o formar parte de síndromes. La prevalencia de FO en Argentina es de alrededor de 15 afectados cada 10 000 nacimientos. Son más frecuentes las fisuras de labio con o sin paladar hendido (12 por 10 000 nacimientos) y menos frecuente la fisura de paladar (3 por 10 000 nacimientos). Sobre la base de esta prevalencia, se esperan alrededor de 800 nacidos vivos afectados por año en todo el país.⁹

Debido a las características del problema de salud y del tratamiento requerido, es necesario considerar las implicancias de largo plazo en las diferentes dimensiones de la vida cotidiana de

los niños/as afectados y sus familias (sociales, psicológicas, vinculares, económicas, etc.). Se debe considerar el contexto social como parte inherente de la situación de salud de cada niño/a. Con el propósito de favorecer la derivación temprana, la atención oportuna y de calidad de los RN con FO, en el año 2014, el Programa SUMAR convocó a la RENAC para coordinar una red de atención de RN con esta anomalía. El objetivo de este trabajo es describir la red de atención y sus primeros resultados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal. Se presentan las actividades realizadas para la implementación de la red de atención y las instituciones participantes, según su distribución geográfica y complejidad. Se clasifican los niños/as afectados según tipo de fisura, AC asociadas, lugar de residencia y detección prenatal de la anomalía.

Los profesionales involucrados en la red de atención son los siguientes: a) los neonatólogos o pediatras de las maternidades que detectan a los RN afectados; b) los especialistas de las instituciones tratantes que llevan a cabo el tratamiento y seguimiento de los afectados;

TABLA 1. Plan de servicios de la red de atención de recién nacidos con fisuras orales

Etapa prenatal
Ecografía obstétrica diagnóstica, consulta prenatal con equipo interdisciplinario de FO (1) y consulta con Psicología (1).
Etapa 0-5 años
Primer año de vida
Notificación o denuncia del recién nacido con FO para su incorporación a la red de atención, referencia del recién nacido al equipo interdisciplinario, evaluación inicial por el equipo interdisciplinario, consultas con Pediatría (mensual), Odontopediatría y Fonoaudiología (quincenal), Cirugía especializada en FO pre- y posquirúrgicas (7), Otorrinolaringología (3), Nutrición (2), Psicología (mensual durante el primer año), Trabajo Social (trimestral), Kinesiología (1), Genética (1), Terapia Ocupacional (mensual), equipo interdisciplinario (pre- y posquirúrgico). Prácticas: impedanciometría (3), ortopedia pre- y posquirúrgica. Cirugías: cierre nasolabial. Tiempo óptimo hasta la primera cirugía: antes de los 6 meses de vida (180 días).
De 12 meses a 5 años
Consultas con las especialidades citadas, ortodoncia infantil a partir de los 3 años de edad. Prácticas de evaluación auditiva, terapia del lenguaje, ortopedia posquirúrgica, ortopedia en dentición primaria, videofonación y videonasoscopia, cirugías de cierre de paladar blando, faringoplastia primaria, cierre de paladar duro y blando, faringoplastia secundaria, colocación de diábolos. Tiempo óptimo hasta la segunda cirugía: antes del año de vida.
Etapa 6-9 años
Consultas con Pediatría, Odontopediatría, Ortodoncia Infantil, Fonoaudiología, Psicología, Trabajo Social, Cirugía especializada en FLAP, Nutrición, Otorrinolaringología, equipo interdisciplinario de FO. Prácticas: terapia del lenguaje, ortopedia en dentición mixta, radiografía panorámica, videofonación y videonasoscopia, cirugía de injerto óseo y de velo faríngeo.
Etapa 10-15 años
Consultas con Pediatría, Odontopediatría, Ortodoncia Infantil, Fonoaudiología, Psicología, Trabajo Social, Cirugía especializada en FO, Nutrición, Otorrinolaringología, equipo interdisciplinario de FO. Prácticas: terapia del lenguaje, ortodoncia en dentición permanente, radiografía panorámica, videofonación y videonasoscopia, telerradiografía de perfil con cefalograma, cirugía de injerto óseo y de velo faríngeo.

FO: fisuras orales; FLAP: fisura labio-alvéolo-palatina. (n): número de consultas.

c) integrantes del centro coordinador de la red de atención en la RENAC (pediatras, trabajadora social, genetistas, epidemiólogos); d) equipo de gestión del Programa SUMAR nacional y de las unidades de gestión de las jurisdicciones.

A través de consultas con expertos realizadas durante 2014, se diseñó un plan de servicios que tuvo en cuenta criterios de calidad y oportunidad en el proceso de atención de los niños/as afectados y que incluyó diferentes prestaciones (Tabla 1). El cumplimiento de las diversas etapas del proceso de atención se verifica a través de una secuencia de reportes que los profesionales de la red envían a la coordinación. El primer reporte, que se realiza en las maternidades, es la denuncia o notificación de los RN con FO dentro de las primeras 48 horas después del nacimiento. Esto desencadena un proceso de referencia del RN a una institución tratante acreditada, según el lugar de residencia de la familia y la complejidad de la situación de salud. Una vez que el niño/a tiene un turno asignado y es atendido por la institución tratante, esta lleva a cabo la confirmación diagnóstica y el plan de seguimiento, que se reflejan en reportes posteriores. En la atención de

FO, las especialidades consideradas básicas para la atención son odontología, fonoaudiología y cirugía. Si bien se considera “equipo completo” a los conformados por las tres especialidades mencionadas y de acuerdo con las características del tratamiento requerido en esta patología, la red incluye profesionales de la salud de otras disciplinas (pediatría, otorrinolaringología, trabajo social, enfermería, psicología, genética, cardiología, entre otros).

Las instituciones tratantes fueron previamente acreditadas a nivel de cada jurisdicción y por el Ministerio de Salud de la Nación. Para el análisis, se clasificaron en cuatro grupos: 1) instituciones con equipo completo, aquellas que contaban con las 3 especialidades consideradas básicas; 2) instituciones que no contaban con las 3 especialidades básicas, pero que completaban el equipo con profesionales de otra institución acreditada y de la misma localidad; 3) instituciones que no contaban con las 3 especialidades básicas, pero que completaban el equipo con profesionales de otra institución acreditada y de diferente localidad; 4) instituciones que no contaban con

TABLA 2. Actividades de la red de atención de niños/as con fisuras orales

Organización de la red de atención

- Se formalizó la alianza entre la RENAC y el Programa SUMAR.
- Se incorporaron a la RENAC profesionales para integrar la coordinación de la red de atención.
- Se identificaron las instituciones tratantes de niños/as con FO, las cuales fueron acreditadas por las autoridades jurisdiccionales y nacionales.
- Se estableció la comunicación entre la coordinación de la red de atención y las 24 unidades de gestión jurisdiccionales del Programa SUMAR para compartir estrategias de fortalecimiento de las redes intraprovinciales.

Diseño de las etapas de la detección y seguimiento de los niños/as con FO

- Con el asesoramiento de especialistas en el tratamiento de estas anomalías, se estableció un plan de servicios con prestaciones específicas y por etapas, diseñado en conjunto con el Programa SUMAR.
- Se estableció una secuencia de reportes que se correspondían a las etapas de detección, derivación, diagnóstico y tratamiento.

Capacitación de los profesionales

- Se realizó un manual operativo para la carga de los reportes en la página web de la RENAC, que se acompañó con un video *on line*.
- Se realizaron capacitaciones presenciales y virtuales destinadas a los neonatólogos y los profesionales de las instituciones tratantes. A los neonatólogos se los instruyó para que realizaran la notificación de los recién nacidos con FO dentro de las 48 horas del nacimiento.

Detección y derivación de los recién nacidos con FO

- Se monitorearon todas las etapas desde la detección, derivación, diagnóstico y tratamiento.
- A medida que los neonatólogos denunciaban los casos, la coordinación contactaba a los equipos de las instituciones tratantes y gestionaba un primer turno de las familias con los equipos.
- En algunas situaciones específicas que presentaban mayor dificultad, la coordinación realizó el contacto con las familias para asegurar el acceso a las instituciones tratantes y la adherencia a los tratamientos, articulando con los equipos de salud.
- Con el propósito de facilitar el cumplimiento del cronograma de consultas con los especialistas, se produjo una “Agenda para las familias”, material que fue entregado a cada familia por los neonatólogos antes del alta de la maternidad o por los equipos de las instituciones tratantes.

las 3 especialidades básicas y no completaban el equipo dentro de la jurisdicción. Para el funcionamiento de la red, las instituciones tratantes fueron agrupadas en nodos, que eran los que enviaban los reportes al centro coordinador.

La definición de caso para este estudio correspondió a los RN con fisura de labio, fisura de labio y paladar, y fisura de paladar, en asociación o no con otras AC, nacidos desde el 1 de marzo de 2015 hasta el 29 de febrero de 2016 y que estuvieran vivos al momento de la notificación a la RENAC. Se excluyeron los fetos muertos o fallecidos antes de la notificación y los afectados que contaban con cobertura de salud de obra social y/o prepaga por no formar parte de la población destinataria del Programa SUMAR.

RESULTADOS

Las actividades realizadas para la organización de la red de atención de FO se

describen en la *Tabla 2*. La red está integrada por 146 maternidades del subsector público y 61 instituciones tratantes acreditadas en todo el país. De estas últimas, 33 (54,1%) tienen equipo completo; 18 (29,5%) se completan con profesionales de instituciones de la misma localidad; 8 (13,1%) se completan con profesionales de instituciones de diferente localidad; y 2 (3,3%) son instituciones que no cuentan con las 3 especialidades y no completan el equipo dentro de la jurisdicción (provincias de Chaco y Tucumán) (*Tabla 3*). Tierra del Fuego es la única jurisdicción que no cuenta con una institución tratante acreditada. Las instituciones tratantes se agrupan en 39 nodos de la red, de los cuales 29 (74%) enviaron reportes regularmente, mientras que los 10 (26%) restantes no reportaron sus actividades al centro coordinador en el período del presente estudio. Las maternidades de todas las jurisdicciones reportaron casos,

TABLA 3. Maternidades e instituciones de salud acreditadas para el tratamiento de fisuras orales por jurisdicción

Jurisdicción	Maternidades	Instituciones acreditadas para el tratamiento de FO				Nodos de la red		
		Con todas las especialidades básicas	Sin todas las especialidades básicas			Total	Totales	Reportaron al centro coordinador
Con especialidades básicas en diferentes instituciones de la misma localidad	Las especialidades básicas en diferentes instituciones de distintas localidades		No cuenta con las especialidades básicas y no completa con otra institución en la jurisdicción					
Buenos Aires	50	6	4	0	0	10	7	6
CABA	12	2	1	0	0	3	3	0
Catamarca	1	1	0	0	0	1	1	1
Chaco	4	0	0	0	1	1	1	1
Chubut	5	2	0	0	0	2	2	2
Córdoba	10	2	3	0	0	5	2	1
Corrientes	4	1	0	0	0	1	1	1
Entre Ríos	5	1	0	0	0	1	1	1
Formosa	1	1	0	0	0	1	1	1
Jujuy	4	1	0	0	0	1	1	1
La Pampa	2	1	0	0	0	1	1	1
La Rioja	2	1	0	0	0	1	1	1
Mendoza	5	2	1	0	0	3	2	2
Misiones	5	1	0	0	0	1	1	1
Neuquén	6	1	0	4	0	5	1	1
Río Negro	5	3	0	1	0	4	3	2
Salta	3	1	0	0	0	1	1	1
San Juan	1	0	3	0	0	3	1	1
San Luis	2	1	0	0	0	1	1	0
Santa Cruz	3	2	0	0	0	2	2	0
Santa Fe	9	2	6	3	0	11	3	2
Santiago del Estero	1	1	0	0	0	1	1	1
Tierra del Fuego	2	0	0	0	0	0	0	0
Tucumán	4	0	0	0	1	1	1	1
Total	146	33	18	8	2	61	39	29

FO: fisuras orales; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

excepto Tierra del Fuego, que no tuvo RN con FO en el período del estudio (Tabla 4).

El total de RN vivos afectados fue de 550, de los cuales 98 (18%) presentaron fisura de labio; 339 (62%), fisura de labio y paladar; y 113 (20%), fisura de paladar. Se observaron 414 RN con FO aisladas, 135 con FO asociadas a otras anomalías y 1 caso en el que no se especificó si la fisura era aislada o asociada. Las FO aisladas fueron detectadas por diagnóstico prenatal ecográfico en 81/414 (20%) casos, mientras que las FO asociadas a otras anomalías fueron detectadas en 39/135 (29%) casos.

Del total de 550 afectados, 46 (8%) no estaban en condiciones clínicas de ser derivados a los equipos tratantes por las siguientes causas: prematuridad, bajo peso, coexistencia de anomalías mayores graves (aquellas que representaban riesgo de vida y requerían tratamiento prioritario). De los 504 restantes, 28 (6%) fueron derivados desde las maternidades a instituciones no acreditadas y 476 (94%) fueron derivados a las instituciones acreditadas que conformaban la red. Según los reportes recibidos en la coordinación, 332/476 niños (70%) fueron evaluados y

comenzaron un plan de tratamiento y seguimiento, de los cuales 286 (86%) tenían una edad oportuna para ser operados dentro del período del estudio. El 41% de estos niños ya fue operado (116/286), mientras que los restantes continúan en seguimiento (Figura 1). De los niños operados, la edad media de la primera cirugía fue de 197 días. En el período comprendido entre el nacimiento y la primera cirugía, hubo un promedio de 7 consultas con Odontología, 5 con Fonoaudiología y 3 con Cirugía (consultas prequirúrgicas). Para Pediatría, se registró un promedio de 5 consultas. En relación con los casos referidos a otras especialidades para su evaluación, 231/332 (70%) fueron referidos a Cardiología; 188 (57%), a Genética; 195 (59%), a Psicología; 160 (48%), a Nutrición; y 216 (65%), a Trabajo Social.

DISCUSIÓN

El presente trabajo describe la red de atención de RN con FO en Argentina, coordinada por la RENAC desde su inicio en marzo de 2015. La RENAC es un sistema de vigilancia de AC preexistentes, que monitorea sistemáticamente las variaciones en las prevalencias al nacer e

Tabla 4. Recién nacidos con fisuras orales detectados en la Red Nacional de Anomalías Congénitas por jurisdicción de residencia, según tipo de fisura y presentación clínica, entre el 1 de marzo de 2015 y el 29 de febrero de 2016

Jurisdicción	Total de pacientes reportados (n)	Tipo de fisura oral			Presentación clínica	
		Fisura de labio	Fisura de labio y paladar	Fisura de paladar	Aisladas	Asociadas a otras anomalías
Buenos Aires	172	36	97	39	129	43
CABA	18	2	11	5	15	3
Catamarca	7	2	5	0	7	0
Chaco	34	4	23	7	26	8
Chubut	7	0	4	3	5	2
Córdoba	26	1	17	8	16	10
Corrientes	20	2	12	6	19	1
Entre Ríos	16	4	8	4	11	5
Formosa	15	0	12	3	12	3
Jujuy	13	4	7	2	7	6
La Pampa	3	1	2	0	2	1
La Rioja	5	0	5	0	4	1
Mendoza	36	9	23	4	31	5
Misiones	24	6	15	3	17	7
Neuquén	11	5	4	2	4	7
Río Negro	4	0	4	0	3	1
Salta	39	9	20	10	25	14
San Juan	16	3	8	5	13	3
San Luis	7	2	5	0	5	2
Santa Cruz	2	0	2	0	2	0
Santa Fe	27	4	18	5	21	6
Santiago del Estero	27	3	20	4	26	1
Tucumán	21	1	17	3	15	6
Total	550	98 (18%)	339 (62%)	113 (20%)	414 (75%)	135 (25%)

investiga sobre sus causas.^{9,10} La red de atención responde a uno de los objetivos ampliados de la RENAC, que es contribuir al acceso de los pacientes y sus familias a los servicios de atención y cuidado, así como al asesoramiento genético.¹¹ Es importante considerar que los plazos para la notificación y referencia de los RN con FO, dentro de las primeras 48 horas posteriores al nacimiento, modificaron la rutina de envío mensual de datos de la RENAC. Esto representó un desafío para el sistema de vigilancia, que incorporó nuevos actores –los equipos de las instituciones tratantes– y necesitó de un mayor esfuerzo de los profesionales de las maternidades.

Una experiencia similar a la organizada en nuestro país existe en Chile desde 2005, año en que las FO fueron incorporadas al Régimen de Garantías Explícitas en Salud, programa que garantiza y organiza la atención de ciertas patologías.¹² En ese país, la atención está organizada en 9 centros quirúrgicos seleccionados a partir de criterios de especialización, geografía e infraestructura, que dan respuesta a la atención desde el nacimiento hasta los 15 años.¹³

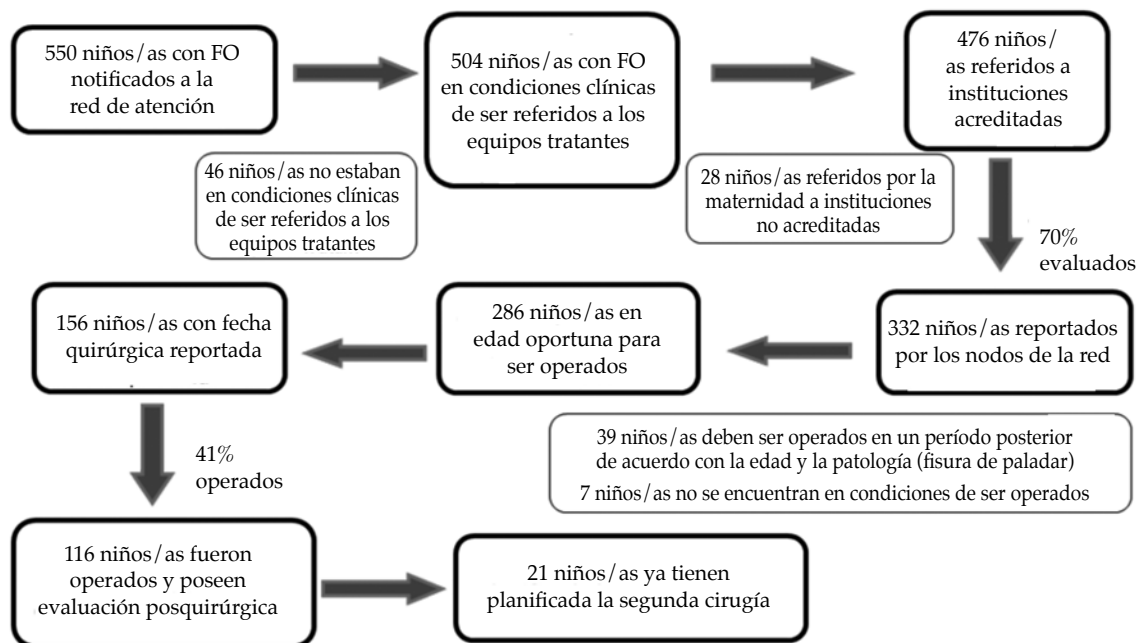
En el Reino Unido, se centralizó la atención en 11 centros con equipos multidisciplinarios de acuerdo con estándares de calidad. Un estudio de ese país muestra que los resultados de tratamiento

han mejorado a partir de la introducción de servicios multidisciplinarios centralizados.¹⁴

En nuestro país, un antecedente muy importante es la labor realizada por la Sociedad Argentina de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora (SACPER) a través de un trabajo a nivel nacional para el diagnóstico y tratamiento interdisciplinario de pacientes con FO, la normalización y la promoción de la atención regionalizada.^{15,16} Un estudio previo realizado en Argentina con 970 pacientes mostró que un 43,5% de ellos carecía de cobertura de salud y un 41% no contaba con recursos económicos para solventar el tratamiento. En el mismo estudio, se observó que el 30% de los afectados requería más de 2 horas para trasladarse desde su domicilio al servicio de atención.¹⁷

En nuestro país, un antecedente similar a la red de atención de FO es el Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas (PCC), que, desde 2010, ha favorecido el acceso a las cirugías, la reducción de la lista de espera y la regionalización de los servicios. Asimismo, el Paquete Perinatal de Alta Complejidad (PPAC) promueve, desde 2013, el acceso al tratamiento quirúrgico de RN con hidrocefalia, espina bífida, gastrosquisis, onfalocelo o atresias digestivas. Así como ambas iniciativas buscan reducir la mortalidad

FIGURA 1. Flujograma del proceso de atención recibido por los pacientes con fisuras orales detectados en las maternidades



FO: fisuras orales.

infantil por estas causas, la red de atención de FO se organizó para minimizar su impacto en la morbilidad. Estas no implican compromiso de vida, pero requieren de tratamientos multidisciplinarios prolongados, que pueden dejar secuelas funcionales, morfológicas y estéticas dependiendo de la gravedad del defecto y, en especial, del acceso a una atención oportuna y de calidad.

La organización de la red en Argentina se inició con la identificación de los profesionales o equipos dedicados al tratamiento de las FO que se hallaban dispersos por todo el territorio nacional. Un relevamiento realizado en 2011 por la Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad Nacional de La Plata –en articulación con especialistas de la Facultad de Ciencias Médicas– evaluó la oferta brindada por el sector público para el tratamiento de las FO. Este estudio reveló que cada jurisdicción resolvía la atención en forma fragmentada e informal, con escasa nominalización de la población, sin una red organizada y que predominaba la referencia sin contrarreferencia.

Entre las conclusiones se planteaba que, por la complejidad de esta patología, resultaba necesario articular los efectores en una estructura que garantizara un tratamiento oportuno y lo más completo posible, lo que minimizaría costos y brindaría efectividad médica.¹⁸

Los resultados de nuestro trabajo muestran que, en esta primera etapa, se articularon las maternidades con las instituciones tratantes. Del total de RN detectados en las maternidades, se logró que un alto porcentaje (94%) fuera derivado a efectores de la red y que un 70% comenzara un plan de tratamiento y seguimiento. Fueron operados más de 100 niños, que, además, accedieron a las consultas requeridas con distintos especialistas. En los pacientes operados, el tiempo transcurrido hasta la primera cirugía fue cercano al óptimo de 180 días. Con respecto al perfil epidemiológico de los pacientes detectados, la anomalía más frecuente fue la fisura de labio y paladar (62%) y de presentación aislada (75%), lo cual coincidió con lo reportado por la literatura.^{8,19} Se observó una baja tasa de detección prenatal, coincidente con lo reportado antes para Latinoamérica,²⁰ aunque, en otras regiones, se observaron tasas mayores de detección.²¹

El trabajo realizado en este período presenta algunas limitaciones. El proceso de acreditación inicial de las instituciones tratantes estuvo a cargo de las autoridades sanitarias provinciales

y fueron avaladas por la Dirección Nacional de Regulación Sanitaria y Calidad en Servicios de Salud. Algunas instituciones fueron auditadas en terreno durante 2016 y 2017 por el Programa SUMAR, y se observaron distintas modalidades de atención y escasos registros del tratamiento multidisciplinario. Muchas de las instituciones todavía no han sido evaluadas, así como tampoco se han comparado aún los protocolos de tratamiento que coexisten dentro de la red ni se han evaluado diferentes resultados terapéuticos. La American Cleft Palate-Craniofacial Association (ACPA), organización supranacional que agrupa a miembros de 60 países y más de 30 disciplinas de la salud, publicó estándares para la clasificación y acreditación de equipos tratantes en Estados Unidos y Canadá.²² Según nuestro conocimiento, en Argentina, no hay publicados estándares similares, por lo que se podrían adaptar los estándares internacionales y definir estándares argentinos adecuados al contexto local.

Está planificado iniciar capacitaciones específicas a fin de homogeneizar procedimientos y mejorar la pericia de los equipos. Se han detectado instituciones tratantes que aún no se han incorporado a la red. Su incorporación permitirá la realización de algunos aspectos del tratamiento de manera más próxima al domicilio de cada familia para articularlo con el equipo interdisciplinario de cada jurisdicción. Asimismo, como la carga de reportes resulta laboriosa para los equipos de salud, se ha coordinado la incorporación de la red al Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA). SISA ofrece un mayor dinamismo para la carga de datos y la organización de la información de seguimiento de cada paciente a modo de registro unificado, que facilita la articulación entre las instituciones que participan del tratamiento.

CONCLUSIÓN

Se ha avanzado en la creación y consolidación de una red nacional de atención de FO que contempla la detección, derivación oportuna y seguimiento de los niños, e involucra múltiples profesionales e instituciones interconectados de las 24 jurisdicciones del país. Está pendiente acreditar instituciones aún no incorporadas a la red, trasladar el sistema de registro de datos a SISA para facilitar el seguimiento de la información, fortalecer el trabajo interdisciplinario e impulsar capacitaciones para promover protocolos de trabajo comunes que conduzcan a estándares de calidad en la atención. ■

Agradecimientos

Al Dr. Martín Sabignoso, ex coordinador nacional del Programa SUMAR, y a todos los profesionales que forman parte de la RENAC en las 24 jurisdicciones.

REFERENCIAS

- Frenk J, Frejka T, Bobadilla J, et al. La transición epidemiológica en América Latina. *Bol Oficina Sanit Panam* 1991;111(6):485-96.
- Asamblea Mundial de la Salud, 63. Defectos congénitos: informe de la secretaría. Ginebra: Organización mundial de la Salud; 2010. [Acceso: 23 de agosto de 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/4849/1/A63_10-sp.pdf.
- Stevenson R, Hall J, Goodman R. Human malformation and related Anomalies. Oxford Monographs on Medical Genetics. New York: Oxford University Press; 1993.
- Liascovich R, Barbero P, Groisman B, et al. RENAC 2016. Reporte anual 2016. Análisis epidemiológico de las anomalías congénitas en recién nacidos, registradas en el año 2015 en la República Argentina. Buenos Aires: Ministerio Salud de la Nación; 2016. [Acceso: 20 de febrero de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000924cnt-report_e_renac_2016.pdf.
- Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales, Información Básica 2015. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2016. [Acceso: 10 de febrero de 2017]. Disponible en <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf>.
- Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, et al. RENAC: Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(6):484-94.
- Habel A, Sell D, Mars M. Management of cleft lip and palate. *Arch Dis Child* 1996;74(4):360-6.
- Mossey P, Little J, Munger R, et al. Cleft lip and palate. *Lancet* 2009;374(9703):1773-85.
- Bidondo MP, Groisman B, Gili J, et al. Prevalencia de anomalías congénitas en Argentina y su potencial impacto en los servicios de salud. *Rev Argent Salud Pública* 2014;5(21):38-44.
- Groisman B, Gili J, Giménez L, et al. Geographic clusters of congenital anomalies in Argentina. *J Community Genet* 2017;8(1):1-7.
- Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, et al. La Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC): objetivos ampliados de la vigilancia. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(4):295-7.
- Cordero Carrasco E, Correa Hernández S, Pantoja Parada R. Prevalence of Patients with cleft lip and palate who were treated at the San Borja Arriarán Clinical Hospital in Santiago Chile, within the AUGE healthcare Plan. *Int J Odontostomat* 2015;9(3):469-73.
- Chile. Ministerio de Salud. Guía clínica de Fisura labio palatina. Santiago: MinSal; 2009. [Acceso: 10 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/it em/7220f6b9b01b4176e04001011f0113b7.pdf>.
- Ness AR, Wills AK, Waylen A, et al. Centralization of cleft care in the UK. Part 6: a tale of two studies. *Orthod Craniofac Res* 2015;18(Suppl 2):56-62.
- Normalización de tratamiento FLAP. *Rev Argent Cir Plást* 2007;13(1):41-3.
- Mogliani M. Doce años de la creación del Centro de referencia y contrarreferencia nacional para el tratamiento de niños con fisura labio nasolabioalveolar y malformaciones asociadas. *Rev Argent Cir Plást* 2013;19(4):108-11.
- Andrade J, Chuit R, Consoli N, et al. Análisis Epidemiológico de 970 pacientes con fisuras labio alveolo palatina con tratamiento prequirúrgico. *Bol Acad Nac Med B Aires* 2009;87(2):261-72.
- Garriga M, Rosales W. Atención de malformaciones y deformaciones congénitas: Fisura labio alvéolo palatina - Displasia de desarrollo de cadera - Pie equino varo congénito. En: Sabignoso M, Silva H, Zerbino M, et al, eds. *Lecciones aprendidas y desafíos futuros bajo nuevos esquemas de gestión de la salud en la Argentina: la experiencia conjunta Plan Nacer y Programa SUMAR del Ministerio de Salud de la Nación y Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad Nacional de la Plata, UNLP*. Buenos Aires: MINSAL-Programa SUMAR-UNLP, 2014. [Acceso: 17 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/sumar/images/stories/pdf/lecciones-aprendidas-desafios-futuros.pdf>.
- Dixon M, Marazita M, Beaty T, et al. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet* 2011;12(3):167-78.
- Campaña H, Ermini M, Aiello HA, et al. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. *J Ultrasound Med* 2010;29(2):203-12.
- Steinberg JP, Gosain AK. Thirty Years of Prenatal Cleft Diagnosis: What have we learned? *Plast Reconstr Surg* 2015;136(3):550-7.
- Strauss RP. Cleft palate and craniofacial teams in the United States and Canada: a national survey of team organization and standards of care. The American Cleft Palate-Craniofacial Association (ACPA) Team Standards Committee. *Cleft Palate Craniofac J* 1998;35(6):473-80.

National Health Care Network for children with oral clefts: organization, functioning, and preliminary outcomes

Agustina Cassinelli, B.S.^a, Nadia Pauselli, M.D.^a, Agustina Piola, Student^a,
Claudia Martinelli, Dentist^b, José L. Alves de Azevedo, M.D.^b, María P. Bidondo, M.D.^a,
Boris Groisman, M.D.^a, Pablo Barbero, M.D.^a, Rosa Liascovich, M.D.^a and Ana Sala, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction. Oral clefts are major congenital anomalies that may affect the lip and/or palate, and that may also involve the nose and nostrils. In Argentina, their prevalence is approximately 15 per 10 000 births. In 2015, the Ministry of Health of Argentina created a national health care network for children with oral clefts in Argentina through the joint work with the National Registry of Congenital Anomalies (Red Nacional de Anomalías Congénitas, RENAC) (coordinating center for the national network) and the SUMAR Program. The objective of this study was to describe the health care network and its preliminary outcomes.

Population and methods. A total of 61 centers that provided a comprehensive treatment for oral clefts or in collaboration with other centers were identified and accredited. Maternity centers were connected with treating centers grouped in health care network nodes.

Results. In the period between March 2015 and February 2016, 550 newborn infants who were exclusively covered by the public health care system were identified. Among these, 18% had a cleft lip; 62%, cleft lip and palate; and 20%, cleft palate only; 75% were isolated cases and 25%, in association with other congenital anomalies.

Conclusion. Approximately 70% of children were assessed by a certified treating institution and are receiving treatment. The network seeks to improve data systematization, include the largest number of centers possible, strengthen interdisciplinary team work, and promote high-quality standards for treatments.

Key words: public health, networks, congenital anomalies, orofacial cleft.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e26>

To cite: Cassinelli A, Pauselli N, Piola A, et al. National Health Care Network for children with oral clefts: organization, functioning, and preliminary outcomes. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e26-e33.

- a. Registro Nacional de Anomalías Congénitas (National Registry of Congenital Anomalies), Centro Nacional de Genética Médica (National Center for Genetic Medicine), Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, (National Administration of Labs and Health Institutes), Autonomous City of Buenos Aires.
- b. SUMAR Program, Ministry of Health of Argentina, Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:
Nadia Pauselli, M.D.:
napauselli@gmail.com

Funding:
This study was partially funded by the Department of Health Research through the Health Research Scholarship "Abraam Sonis" (2016) and the SUMAR Program, Ministry of Health of Argentina.

Conflict of interest:
None.

Received: 4-23-2017
Accepted: 8-22-2017

INTRODUCTION

In the past decades, a process known as epidemiological transition has taken place, which is characterized by a reduction in morbidity and mortality caused by malnutrition and infectious diseases and by a relative increase of morbidity and mortality caused by chronic and degenerative conditions.¹ The last category includes congenital anomalies (CAs), which are structural or functional alterations present at birth and that may be sporadic or inherited.²

These diseases affect the population's health conditions because they may cause chronic or disabling consequences and have a great impact on individuals and their families. In Argentina, the prevalence of major congenital structural anomalies (having severe medical and/or social consequences and requiring psychosocial support or treatment)³ is 1.53%⁴ and they account for 28% of infant deaths.⁵ In response to such problem, in 2009 Argentina created the National Registry of Congenital Anomalies (Red Nacional de Anomalías Congénitas, RENAC), which is dependent on the National Genetic Medicine Center (Centro Nacional de Genética Médica) and the National Administration of Labs and Health Institutes (*Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud*, ANLIS) and is a component of the Program for Uncommon Diseases and Congenital Anomalies (*Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas*) established by the Ministry of Health. The RENAC covers the main maternity centers of Argentina and is made up of

neonatologists and pediatricians who detect and systematically report newborn infants (NBIs) with major CAs.⁶

Oral clefts (OCs) are major CAs that may affect the lip and/or palate, and that may also involve the nose and nostrils. Individuals affected by cleft lip and palate may have speech, hearing, swallowing, breathing, and physical appearance alterations and require care from an interdisciplinary team of health care providers since the antenatal period until approximately 18 years of life.^{7,8} OCs may occur in an isolated manner, in association with other CAs or as part of a syndrome. In Argentina, the prevalence of OCs is approximately 15 per 10 000 births. The most common OCs are cleft lip with or without cleft palate (12 per 10 000 births) whereas cleft palate is less common (3 per 10 000 births). Based on such prevalence, approximately 800 live births will be affected every year throughout the Argentina.⁹

Given the characteristics of this health problem and the required management, it is necessary to consider long-term consequences across all domains of children's daily lives and that of their families (social, psychological, bonding, financial aspects, etc.). The social context should

be considered an inherent part of every child's health status. For the purpose of favoring early referrals and a timely and high-quality care service for NBIs with OCs, the SUMAR Program contacted the RENAC in 2014 to coordinate a health care network for NBIs with OCs. The objective of this study was to describe the health care network and its preliminary outcomes.

MATERIAL AND METHODS

This was a descriptive, observational, and cross-sectional study. In this article we describe the activities conducted to implement the health care network and participating centers, by geographic distribution and type of care provided. Children affected by some type of cleft, associated CAs, place of residence, and antenatal detection were classified.

The following health care providers are part of the health care network: a) neonatologists or pediatricians working at the maternity centers and who detect NBIs affected by this anomaly; b) specialists working at the specialized treating centers and who are responsible for treatment and follow-up of affected children; c) members of the coordinating center for the health care network at RENAC (pediatricians, social worker, geneticists,

TABLE 1. Health care network services for newborn infants with oral clefts

Antenatal stage
Diagnostic ultrasound, antenatal care visit with the OC interdisciplinary team (1) and visit to the Psychology Department (1).
From 0 to 5 years old
First year of life
Report or notification of a NBI with OC for inclusion in the health care network, referral of NBI to the interdisciplinary team, initial assessment by the interdisciplinary team, visit to the Pediatrics Department (once a month), Pediatric Dentistry and Speech Therapy Departments (every two weeks), Specialized Surgery in OCs before and after the surgery (7), Otolaryngology Department (3), Nutrition Department (2), Psychology Department (once a month during the first year), Social Work Department (every three months), Physical Therapy Department (1), Genetics Department (1), Occupational Therapy Department (once a month), interdisciplinary team (before and after the surgery). Activities: impedance analysis (3), orthopedics before and after the surgery. Surgeries: nasolabial closure. Optimal time until first surgery: before 6 months old (180 days).
From 12 months to 5 years old
Visits to the specialists mentioned above; with the dentist, as of 3 years old. Hearing, speech therapy, post-surgery orthopedics, primary dentofacial orthopedics, video phonation, video nasoendoscopy, soft palate closure surgeries, primary pharyngoplasty, soft and hard palate closure, secondary pharyngoplasty, grommet placement. Optimal time until second surgery: before 1 year old.
From 6 to 9 years old
Visits to the Pediatrics, Pediatric Dentistry, Speech Therapy, Psychology, Social Work, Specialized Alveolar Cleft Lip and Palate Surgery, Nutrition, Otolaryngology Departments and with the OC interdisciplinary team. Activities: speech therapy, mixed dentofacial orthopedics, panoramic X-ray, video phonation and video nasoendoscopy, bone graft and velopharyngeal surgery.
From 10 to 15 years old
Visits to the Pediatrics, Pediatric Dentistry, Speech Therapy, Psychology, Social Work, Specialized OC Surgery, Nutrition, Otolaryngology Departments and with the OC interdisciplinary team. Activities: speech therapy, permanent orthodontics, panoramic X-ray, video phonation and video nasoendoscopy, cephalometric lateral telerradiography, bone graft and velopharyngeal surgery.

OCs: oral clefts; (n): number of visits; NBI: newborn infant.

epidemiologists); d) management team of the SUMAR Program at a national level and of the jurisdictional management units.

After consulting experts during 2014, a health care plan was designed considering quality and opportunity criteria in the care process provided to children with OCs; it included different services (Table 1). Compliance with the different stages of the health care process is verified through a series of reports sent by the network providers to the coordinating center. The first report, made at the level of maternity centers, consists of a notification or report of NBIs with OCs in the first 48 hours after birth. This triggers a referral process of NBIs to an accredited treating center, based on their family's place of residence and the severity of their health status. Once a child has an appointment and is seen by the treating center, the center confirms diagnosis and establishes a follow-up plan, reflected in subsequent reports. The specialties considered basic for OC care are dentistry, speech therapy, and surgery. Although teams made up of these three specialties and in accordance with the characteristics of the management required for this pathology are considered "complete," the network includes health care providers from other specialties

(pediatrics, otolaryngology, social work, nursing, psychology, genetics, cardiology, etc.).

Treating centers were accredited in advance at the level of each jurisdiction and by the Ministry of Health of Argentina. For analysis purposes, centers were classified into four groups: 1) centers with a complete team, including the three specialties considered basic; 2) centers that did not offer the three basic specialties but complemented their team with providers from a different accredited local center; 3) centers that did not offer the three basic specialties but complemented their team with providers from a different accredited center from another town; 4) centers that did not offer the three basic specialties and did not complement their team with providers from the same jurisdiction. For network functioning purposes, treating centers were grouped into nodes, which sent reports to the coordinating center.

In this study, a case was defined as a NBI with cleft lip, cleft lip and palate, and cleft palate, in association or not with other CAs, born between March 1st, 2015 and February 29th, 2016 and who was alive at the time of reporting to the RENAC. Stillbirths or infants deceased before reporting and those who had health coverage through a social

TABLE 2. *Activities of the health care network for children with oral clefts*

Organization of the health care network

- A formal alliance was celebrated between the RENAC y the SUMAR Program.
 - Health care providers joined the RENAC as part of the health care network coordination.
 - Treating centers for children with OCs were identified and accredited by national and jurisdictional authorities.
 - The health care network coordinating center and the 24 jurisdictional management units of the SUMAR Program came into contact to share strengthening strategies of intraprovincial networks.
-

Design of detection and follow-up of children with oral clefts

- With the advice of specialists in these anomalies, a specific and stepwise health care service plan was established and designed together with the SUMAR Program.
 - A series of reports were made corresponding to the detection, referral, diagnosis, and treatment stages.
-

Health care providers' training

- An operational manual was developed to upload reports to the RENAC's website, together with an online video.
 - Face-to-face and online training sessions were held for neonatologists and other health care providers from the treating centers. Neonatologists were instructed to report NBIs with OCs in the first 48 hours after birth.
-

Detection and referral of newborn infants with oral clefts

- All stages, i.e. detection, referral, diagnosis, and treatment, were monitored.
 - As neonatologists reported cases, the coordinating center contacted the teams at the treating centers and scheduled an initial appointment with the families.
 - In some specific, more complex situations, the coordinating center contacted the families to ensure their access to treating centers and treatment adherence, in interaction with health care teams.
 - In order to promote compliance with the schedule of appointments to see the specialists, a "Family Appointment Book" was designed and handed to each family by neonatologists before discharge from the maternity center or by teams at the treating centers.
-

insurance program or a managed care organization were excluded because they were not part of the target population of the SUMAR Program.

RESULTS

The activities carried out to organize the health care network for children with OCs are described in *Table 2*. The network is made up of 146 maternity centers from the public subsector and 61 accredited treating centers from across the country. Among the latter, 33 (54.1%) have a complete team working there; 18 (29.5%) are complemented by providers from other local centers; 8 (13.1%) are complemented by providers from centers located in a different town; and 2 (3.3%) do not provide services from the three specialties and are not complemented by other providers from the same jurisdiction (Chaco and Tucumán) (*Table 3*). Tierra del Fuego was the only jurisdiction where there was no accredited

treating center. Treating centers are grouped into 39 network nodes; of these, 29 (74%) sent reports regularly and the other 10 (26%) centers did not report their activities to the coordinating center in the study period. Maternity centers from all jurisdictions reported cases except for Tierra del Fuego, where there were no NBIs with OCs in the study period (*Table 4*).

A total of 550 live NBIs had OCs; of these, 98 (18%) had cleft lip; 339 (62%), cleft lip and palate; and 113 (20%), cleft palate. A total of 414 NBIs had isolated OC; 135, OC associated with other CAs; and for 1 case it was not specified whether it was isolated or in association with other CAs. Isolated OCs were detected by antenatal ultrasound in 81/414 (20%) cases, and OCs associated with other CAs, in 39/135 (29%) cases.

Out of the 550 NBIs with OCs, 46 (8%) were in poor clinical condition to be referred

TABLE 3. Maternity centers and accredited health care centers for the management of oral clefts by jurisdiction

Jurisdiction	Maternity centers	Accredited centers for the management of OCs				Network nodes		
		All basic	Not all basic specialties			Total	Totales	Reported to the coordinating center
			Basic specialties in different local centers	Basic specialties in different centers from another town	Not all basic specialties and no complementation with a different center in the same jurisdiction			
Buenos Aires	50	6	4	0	0	10	7	6
CABA	12	2	1	0	0	3	3	0
Catamarca	1	1	0	0	0	1	1	1
Chaco	4	0	0	0	1	1	1	1
Chubut	5	2	0	0	0	2	2	2
Córdoba	10	2	3	0	0	5	2	1
Corrientes	4	1	0	0	0	1	1	1
Entre Ríos	5	1	0	0	0	1	1	1
Formosa	1	1	0	0	0	1	1	1
Jujuy	4	1	0	0	0	1	1	1
La Pampa	2	1	0	0	0	1	1	1
La Rioja	2	1	0	0	0	1	1	1
Mendoza	5	2	1	0	0	3	2	2
Misiones	5	1	0	0	0	1	1	1
Neuquén	6	1	0	4	0	5	1	1
Río Negro	5	3	0	1	0	4	3	2
Salta	3	1	0	0	0	1	1	1
San Juan	1	0	3	0	0	3	1	1
San Luis	2	1	0	0	0	1	1	0
Santa Cruz	3	2	0	0	0	2	2	0
Santa Fe	9	2	6	3	0	11	3	2
Santiago del Estero	1	1	0	0	0	1	1	1
Tierra del Fuego	2	0	0	0	0	0	0	0
Tucumán	4	0	0	0	1	1	1	1
Total	146	33	18	8	2	61	39	29

OCs: oral clefts; CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

to treating teams because of the following causes: prematurity, low birth weight, and coexistence of severe major anomalies (i.e., life-threatening anomalies and those requiring priority treatment). Among the remaining 504 NBIs, 28 (6%) were referred from the maternity center to non-accredited centers and 476 (94%) were referred to the centers accredited by the network. According to reports received by the coordinating center, 332/476 children (70%) were assessed and started a treatment and follow-up plan; of these, 286 (86%) were old enough to have the surgery in the study period. At the time, 41% of these children have already undergone surgery (116/286), whereas the rest are still in follow-up (Figure 1). Among children who had surgery, their median age at the time of the first surgery was 197 days. In the period between birth and the first surgery, children had an average of 7 visits to the Dentistry Department, 5 to the Speech Therapy Department, and 3 to the Surgery Department (pre-surgery visits). An average of 5 visits were made to the pediatrician. In relation to cases referred to other specialties for assessment, 231/332 (70%)

were referred to the Cardiology Department; 188 (57%), to the Genetics Department; 195 (59%), to the Psychology Department; 160 (48%), to the Nutrition Department; and 216 (65%), to the Social Work Department.

DISCUSSION

This study describes the Argentine health care network for NBIs with OCs, coordinated by the RENAC since it was launched in March 2015. The RENAC is a preexisting CA surveillance system that systematically monitors variations in CA prevalence and conducts research on their causes.^{9,10} The health care network is the result of one of the RENAC's extended goals: helping patients and their families to access health care services and genetic counseling.¹¹ It is important to consider that reporting and referral deadlines for NBIs with OCs in the first 48 hours after birth have altered the monthly reporting routine to the RENAC. This was a challenge for the surveillance system, which introduced new participants –teams working at the treating centers– and required a greater effort from health care providers at the maternity centers.

TABLE 4. Newborn infants with oral clefts detected by the National Registry of Congenital Anomalies by jurisdiction of residence, based on the type of cleft and clinical presentation, between March 1st, 2015 and February 29th, 2016

Jurisdiction	Total number of reported patients (n)	Type of oral cleft			Clinical presentation	
		Cleft lip	Cleft lip and palate	Cleft palate	Isolated	Associated with other anomalies
Buenos Aires	172	36	97	39	129	43
CABA	18	2	11	5	15	3
Catamarca	7	2	5	0	7	0
Chaco	34	4	23	7	26	8
Chubut	7	0	4	3	5	2
Córdoba	26	1	17	8	16	10
Corrientes	20	2	12	6	19	1
Entre Ríos	16	4	8	4	11	5
Formosa	15	0	12	3	12	3
Jujuy	13	4	7	2	7	6
La Pampa	3	1	2	0	2	1
La Rioja	5	0	5	0	4	1
Mendoza	36	9	23	4	31	5
Misiones	24	6	15	3	17	7
Neuquén	11	5	4	2	4	7
Río Negro	4	0	4	0	3	1
Salta	39	9	20	10	25	14
San Juan	16	3	8	5	13	3
San Luis	7	2	5	0	5	2
Santa Cruz	2	0	2	0	2	0
Santa Fe	27	4	18	5	21	6
Santiago del Estero	27	3	20	4	26	1
Tucumán	21	1	17	3	15	6
Total	550	98 (18%)	339 (62%)	113 (20%)	414 (75%)	135 (25%)

CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

A similar experience has been in place in Chile since 2005, when OCs were included in the Explicit Health Guarantees System, which guarantees and organizes care for certain diseases.¹² In Chile, health care is organized into 9 surgery centers selected based on specialization, geographic, and infrastructural criteria, which meet health care demands since birth until 15 years old.¹³

In the United Kingdom, health care concentrated into 11 centers with multidisciplinary teams working in accordance with high-quality standards. A study conducted in the United Kingdom showed that treatment results had improved based on the introduction of centralized multidisciplinary services.¹⁴

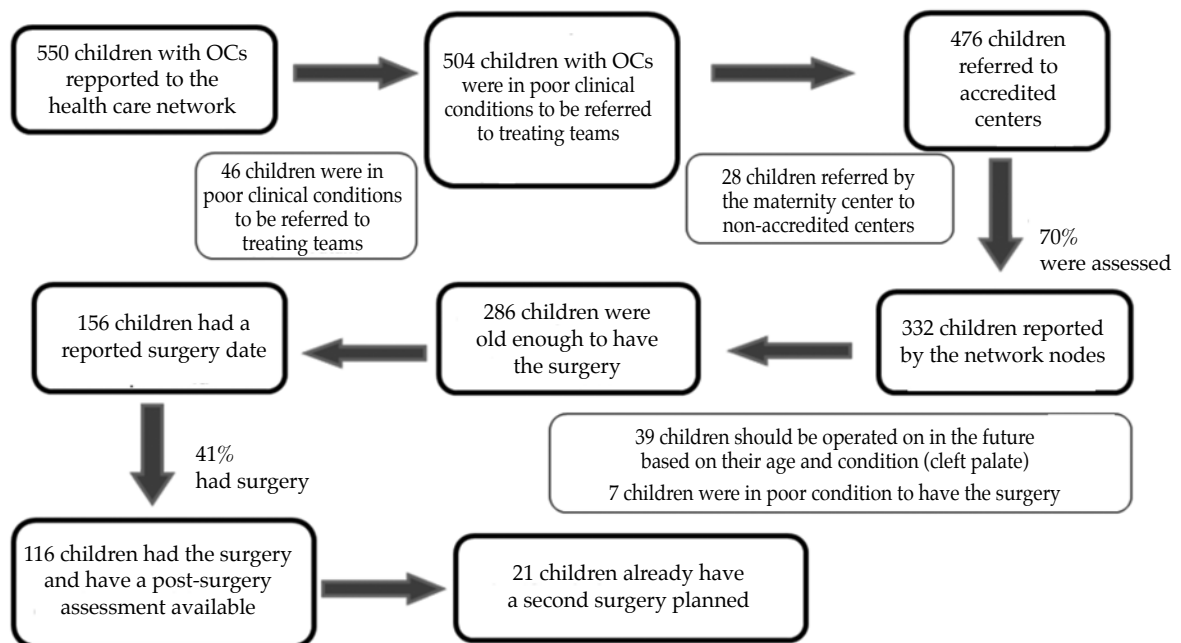
In Argentina, a very important precedent is that of the Argentine Society of Plastic, Cosmetic and Reconstructive Surgery (Sociedad Argentina de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, SACPER), which has worked at a national level for the diagnosis and interdisciplinary treatment of patients with OCs and for the standardization and promotion of regional health care.^{15,16} A prior study conducted in Argentina in 970 patients showed that 43.5% of them lacked health insurance coverage and 41% did not have the financial resources to pay for treatment. In the

same study, it was observed that 30% of patients lived more than 2 hours away from the health care center.¹⁷

Similarly to the health care network for OCs, another Argentine precedent is the National Heart Disease Program (Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas, PCC), which was launched in 2010 and has favored access to surgeries, a reduction in waiting lists, and health care service regionalization. In addition, since 2013, the Tertiary Care Perinatal Package (Paquete Perinatal de Alta Complejidad, PPAC) has promoted access to surgical treatment for NBIs with hydrocephalus, spina bifida, gastroschisis, omphalocele or intestinal atresias. As these two initiatives seek to reduce infant mortality due to these causes, the health care network for OCs was organized to minimize their impact on morbidity. OCs are not life-threatening but require a multidisciplinary long-term management, which may have functional, morphological, and aesthetic sequelae, depending on the severity of the anomaly, especially in relation to accessing a timely and high-quality care service.

The network's organization in Argentina started with the identification of health care providers or teams specialized in OCs available across the national territory. A survey conducted

FIGURE 1. Flow chart of the health care process for patients with oral clefts detected at maternity centers



OCs: oral clefts.

in 2011 by the School of Economic Sciences of Universidad Nacional de La Plata –coordinated with the specialists of the School of Medical Sciences– assessed the services offered by the public sector for OC management. This study revealed that each jurisdiction resolved health care in a fragmented and informal manner, with scarce population nominalization, without an organized network and with referrals made without counter-referrals.

The conclusions proposed that, given the complexity of this condition, it was necessary to coordinate health care providers into a structure that guaranteed a timely and practically comprehensive treatment, which would minimize costs and be medically effective.¹⁸

The results of this study show that, first of all, maternity centers and treating centers were brought together. Out of all NBIs detected in the maternity centers, a high percentage (94%) were referred to the networks' providers and approximately 70% started a treatment and follow-up plan. More than 100 children had a surgery; in addition, they had access to visits to different specialists. Among operated patients, the time elapsed until the first surgery was close to an optimal 180-day period. In relation to the epidemiological profile of detected patients, the most common anomaly was cleft lip and palate (62%) and the isolated presentation (75%), which was consistent with what has been reported in the bibliography.^{8,19} A low rate of antenatal detection was observed, which coincides with what has been reported before for Latin America,²⁰ although other regions show higher detection rates.²¹

The study conducted in this period has certain limitations. The initial accreditation process for treating centers was carried out by the provincial health authorities and were validated by the National Board of Health Regulations and High-Quality Health Care Services. Some centers were accredited in the field during 2016 and 2017 by the SUMAR Program, and different health care modalities and scarce registries of multidisciplinary treatment were observed. Many centers have not been assessed yet, and treatment protocols have not been compared to those existing in the network; besides, the different therapeutic results have not been assessed. The American Cleft Palate-Craniofacial Association (ACPA), a supranational organization that groups members from 60 countries and more than 30 health care fields, published standards

for the classification and accreditation of treating teams in the United States and Canada.²² To our knowledge, in Argentina, no similar standards have been published, so the international standards could be adapted and Argentine standards adequate for the local context should be defined.

Specific training sessions are planned for the purpose of harmonizing procedures and improving teams' expertise. Treating centers have been detected that are not part of the network yet. Their inclusion will allow to complete certain aspects of treatment closer to the families' homes and coordinate them with the interdisciplinary team of each jurisdiction. In addition, uploading reports is an arduous task for health care teams so it has been decided to incorporate the Argentine Integrated Health Care Information System (Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino, SISA) to the network. SISA offers a more dynamic data uploading and follow-up information organization for each patient as a unified registry, facilitating coordination among the centers involved in treatment.

CONCLUSION

Advances have been made in the creation and consolidation of a national health care network for OCs that cover the detection, timely referral, and follow-up of children and involves multiple health care providers and interconnected centers from the 24 jurisdictions of Argentina. The following is still pending: the accreditation of some centers that have not yet been included in the network, transferring the data registration system to SISA to facilitate data follow-up, strengthening interdisciplinary work, and fostering training to promote common work leading to high-quality standards in health care. ■

Acknowledgments

We would like to thank Martín Sabignoso, M.D., former national coordinator of the SUMAR Program, and to the health care providers from the 24 jurisdictions of the RENAC.

REFERENCES

1. Frenk J, Frejka T, Bobadilla J, et al. La transición epidemiológica en América Latina. *Bol Oficina Sanit Panam* 1991;111(6):485-96.
2. Asamblea Mundial de la Salud, 63. Defectos congénitos: informe de la secretaría. Ginebra: Organización mundial de la Salud; 2010. [Accessed on: August 23th, 2017]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/4849/1/A63_10-sp.pdf.

3. Stevenson R, Hall J, Goodman R. Human malformation and related anomalies. Oxford Monographs on Medical Genetics. New York: Oxford University Press; 1993.
4. Liascovich R, Barbero P, Groisman B, et al. RENAC 2016. Reporte anual 2016. Análisis epidemiológico de las anomalías congénitas en recién nacidos, registradas en el año 2015 en la República Argentina. Buenos Aires: Ministerio Salud de la Nación; 2016. [Accessed on: February 20th, 2017]. Available at: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000924cnt-reporte_renac_2016.pdf.
5. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales, Información Básica 2015. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2016. [Accessed on: February 10th, 2017]. Available at <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf>.
6. Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, et al. RENAC: Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(6):484-94.
7. Habel A, Sell D, Mars M. Management of cleft lip and palate. *Arch Dis Child* 1996;74(4):360-6.
8. Mossey P, Little J, Munger R, et al. Cleft lip and palate. *Lancet* 2009;374(9703):1773-85.
9. Bidondo MP, Groisman B, Gili J, et al. Prevalencia de anomalías congénitas en Argentina y su potencial impacto en los servicios de salud. *Rev Argent Salud Pública* 2014;5(21):38-44.
10. Groisman B, Gili J, Giménez L, et al. Geographic clusters of congenital anomalies in Argentina. *J Community Genet* 2017;8(1):1-7.
11. Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, et al. La Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC): objetivos ampliados de la vigilancia. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(4):295-7.
12. Cordero Carrasco E, Correa Hernández S, Pantoja Parada R. Prevalence of Patients with cleft lip and palate who were treated at the San Borja Arriarán Clinical Hospital in Santiago Chile, within the AUGE healthcare Plan. *Int J Odontostomat* 2015;9(3):469-73.
13. Chile. Ministerio de Salud. Guía clínica de Fisura labio palatina. Santiago: MinSal; 2009. [Accessed on: February 10th, 2017]. Available at: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/7220f6b9b01b4176e04001011f0113b7.pdf>.
14. Ness AR, Wills AK, Waylen A, et al. Centralization of cleft care in the UK. Part 6: a tale of two studies. *Orthod Craniofac Res* 2015;18(Suppl 2):56-62.
15. Normatización de tratamiento FLAP. *Rev Argent Cir Plást* 2007;13(1):41-3.
16. Mogliani M. Doce años de la creación del Centro de referencia y contrarreferencia nacional para el tratamiento de niños con fisura labio nasolabioalveolar y malformaciones asociadas. *Rev Argent Cir Plást* 2013;19(4):108-11.
17. Andrade J, Chuit R, Consoli N, et al. Análisis Epidemiológico de 970 pacientes con fisuras labio alveolo palatina con tratamiento prequirúrgico. *Bol Acad Nac Med B Aires* 2009;87(2):261-72.
18. Garriga M, Rosales W. Atención de malformaciones y deformaciones congénitas: Fisura labio alvéolo palatina - Displasia de desarrollo de cadera - Pie equino varo congénito. In: Sabignoso M, Silva H, Zerbino M, et al, eds. Lecciones aprendidas y desafíos futuros bajo nuevos esquemas de gestión de la salud en la Argentina: la experiencia conjunta Plan Nacer y SUMAR Program del Ministerio de Salud de la Nación y Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad Nacional de la Plata, UNLP. Buenos Aires: MINSAL-SUMAR Program-UNLP, 2014. [Accessed on: April 17th, 2017]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/sumar/images/stories/pdf/lecciones-aprendidas-desafios-futuros.pdf>.
19. Dixon M, Marazita M, Beaty T, et al. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet* 2011;12(3):167-78.
20. Campaña H, Ermini M, Aiello HA, et al. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. *J Ultrasound Med* 2010;29(2):203-12.
21. Steinberg JP, Gosain AK. Thirty Years of Prenatal Cleft Diagnosis: What have we learned? *Plast Reconstr Surg* 2015;136(3):550-7.
22. Strauss RP. Cleft palate and craniofacial teams in the United States and Canada: a national survey of team organization and standards of care. The American Cleft Palate-Craniofacial Association (ACPA) Team Standards Committee. *Cleft Palate Craniofac J* 1998;35(6):473-80.

Estado nutricional antropométrico, bioquímico e ingesta alimentaria en niños escolares de 6 a 14 años, General Pueyrredón, Buenos Aires, Argentina

Anthropometric and biochemical assessment of nutritional status and dietary intake in school children aged 6-14 years, Province of Buenos Aires, Argentina

Lic. Lorena Lázaro Cuesta,^a Dra. Analía Rearte,^a Dr. Sergio Rodríguez,^a
Lic. Melina Niglia,^a Lic. Horacio Scipioni,^a Bioq. Diego Rodríguez,^a
Lic. Rosalía Salinas,^a Sra. Claudia Sosa^a y Dra. Stella Rasse.^a

RESUMEN

Introducción: La obesidad infantil es una epidemia global. La edad escolar y la adolescencia son etapas cruciales para la implementación de hábitos alimentarios y estilo de vida.

Objetivo: Evaluar el estado nutricional, antropométrico, bioquímico e ingesta alimentaria de niños, su relación con factores socioeconómicos y georreferenciación.

Métodos: Estudio transversal en escolares de 6 a 14 años, del Partido de General Pueyrredón, durante agosto-noviembre de 2013. Se evaluó la ingesta por recordatorio de 24 horas; se georreferenció con el programa gvSIG.

Resultados: Se incluyeron 1296 niños para evaluación antropométrica y socioeconómica. Una sub muestra incluyó 362 niños para parámetros bioquímicos e ingesta. El 42,97% (IC 95%: 40,3-45,7) presentó exceso de peso y el 18,5% (IC 95%: 16,3-20,5), obesidad. Desayunar se relacionó con menor riesgo de exceso de peso (OR: 0,7; IC 95%: 0,5-0,9) y obesidad (OR: 0,7; IC 95%: 0,5-0,9). Concurrir al secundario se asoció a menor prevalencia de exceso de peso (OR: 0,45; IC 95%: 0,3-0,7); el sexo masculino presentó mayor riesgo de obesidad (OR: 1,7; IC 95%: 1,3-2,3). Presentaron anemia 4,44%, hipercolesterolemia 19,6% e hipertrigliceridemia 21,3%. La ingesta de lípidos y grasas saturadas fue alta y de colesterol dietario y fibra, baja. La distribución geográfica fue homogénea.

Conclusiones: La prevalencia de exceso de peso fue elevada. El riesgo de obesidad fue mayor en varones; el desayuno surgió como factor protector para sobrepeso/obesidad. La baja ingesta de fibras y elevada de grasas, y los niveles altos de colesterol y triglicéridos en sangre, reflejan que la malnutrición por exceso es un problema de salud pública prevalente.

Palabras clave: estado nutricional, obesidad, sobrepeso, nutrición del niño, nutrición del adolescente.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e34>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e34>

Cómo citar: Lázaro Cuesta L, Rearte A, Rodríguez S, et al. Estado nutricional antropométrico, bioquímico e ingesta alimentaria en niños escolares de 6 a 14 años, General Pueyrredón, Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e34-e46.

a. Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI) "Don Victorio Tetamanti", Mar del Plata, provincia de Buenos Aires.

Correspondencia:
Lic. Lorena Lázaro Cuesta:
nutrilazarocuesta@yahoo.com.ar.

Financiamiento:
Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires (PBA). Para la realización del estudio, se firmó un Convenio de Colaboración entre el Ministerio de Salud de la PBA, la Dirección General de Cultura y Educación (DGCE) de la PBA y la Secretaría de Salud y Educación de General Pueyrredón.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 3-11-2016
Aceptado: 22-8-2017

INTRODUCCIÓN

En las últimas tres décadas, la obesidad infantil se ha convertido en una epidemia global.¹⁻³ La edad escolar y la adolescencia son etapas cruciales para la configuración de los hábitos alimentarios y estilo de vida que persistirán en etapas posteriores, con repercusiones en la edad adulta e, incluso, en la senectud.⁴

La deficiencia de vitamina A constituye un problema de salud mundial, especialmente, en países en desarrollo. El hierro y el zinc son nutrientes preponderantes para el crecimiento y desarrollo adecuado.⁵ Las formas más frecuentes de malnutrición en población infantil son las carencias específicas de micronutrientes, que no pueden diagnosticarse a partir de antropometría.⁶ Estas deficiencias afectan el aprendizaje, crecimiento y desarrollo del niño.⁵

En la actualidad, América Latina se encuentra en una etapa de transición nutricional, fenómeno por el cual coexisten tanto la desnutrición como el sobrepeso, la obesidad y las carencias de micronutrientes.⁷ En Argentina, los últimos estudios han demostrado que, al menos, 3/10 niños o adolescentes tienen exceso de peso,⁸⁻¹⁰ con un aumento sostenido en los últimos años, en coincidencia con el resto del mundo.¹¹ La mayoría de los estudios sobre estado nutricional están focalizados en niños preescolares y adolescentes, por lo que nuestro objetivo fue evaluar el estado nutricional antropométrico,

bioquímico e ingesta alimentaria en niños escolarizados de 6 a 14 años del Partido de General Pueyrredón (PGP), su relación con factores socioeconómicos y georreferenciar los niños según el domicilio.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, analítico, transversal entre agosto y noviembre de 2013 en el PGP (provincia de Buenos Aires –PBA–), que tenía 618 989 habitantes, 81 911 de 6-14 años (13,23%).¹² En 2013, el PGP contó con 323 unidades educativas. La tasa de escolaridad fue 94% en el año 2006.

Se incluyeron, en la muestra, escolares de 6-14 años. Se solicitaron 12 horas de ayuno a los alumnos seleccionados para la submuestra. Se excluyeron niños con enfermedades crónicas e inmunosupresión primaria o secundaria.

El tamaño muestral calculado para la evaluación antropométrica fue de 1197 alumnos, considerando el evento menos prevalente (emaciación: 1,4%),⁸ con una confianza del 95%. Se dividió el PGP en tres zonas; se agruparon las ocho divisiones del consejo escolar; se seleccionaron aleatoriamente 22 escuelas y se respetó el porcentaje de públicas y privadas (60%/40%, respectivamente) y la proporción de cada grupo etario. El muestreo de los grados también fue aleatorio.

Se tomó una submuestra para la evaluación de parámetros bioquímicos e ingesta alimentaria. El tamaño calculado fue de 300 niños, considerando una prevalencia del evento del 25% (prevalencia de anemia), con una confianza del 95%.¹³ De cada grado, se eligieron, al azar, de 5 a 6 niños para esta determinación.

Se recolectaron datos socioeconómicos mediante un cuestionario *ad hoc*, que fue completado por los padres, supervisados por personal entrenado (ver *Anexo 1*).

Los datos antropométricos se recolectaron en cada institución, por personal capacitado (ver *Anexo 2*). Para la medición de peso, se utilizaron balanzas portátiles marca CAM, código P-1001-PCADOBLE. Para la talla, cinta métrica inextensible sujeta sobre un plano vertical y una superficie rígida como plano horizontal. Las técnicas utilizadas se basaron en las guías de crecimiento y desarrollo de la Sociedad Argentina de Pediatría.¹⁴ La medición de la cintura se realizó en el borde superior de la cresta ilíaca con la "técnica de manos cruzadas", empleando una cinta metálica tipo Lufkin. Se utilizó la referencia de J. R. Fernández y col., con punto de corte en

el percentilo 90.¹⁵ Se tomaron 2 mediciones y se calculó el promedio entre ellas.

Las muestras de laboratorio fueron tomadas por enfermeros entrenados y procesadas dentro de las 3 horas de su extracción. Se utilizaron tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (hemoglobina y hematocrito) y un contenedor sin anticoagulante para el resto de los analitos.

Las muestras fueron analizadas en el laboratorio del Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI). Vitamina A, zinc y folato, en el laboratorio del Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas "Prof. F. E. Viteri", Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata.

Para datos de la ingesta, se capacitaron 11 nutricionistas con metodología estandarizada, que emplearon un recordatorio de 24 h de un día, modelos visuales y cartillas de alimentos.^{16,17} Se contabilizó la proporción de días de semana y fines de semana o feriados para evaluar la ingesta.

Se contó con dos equipos de 10 personas (enfermeros, nutricionistas, médicos, promotoras y asistentes sociales). Se completaron 2 escuelas por semana, con 3 visitas semanales a cada una. La devolución se realizó a cada alumno. Aquellos con alteraciones nutricionales se contactaron para la derivación a Pediatría.

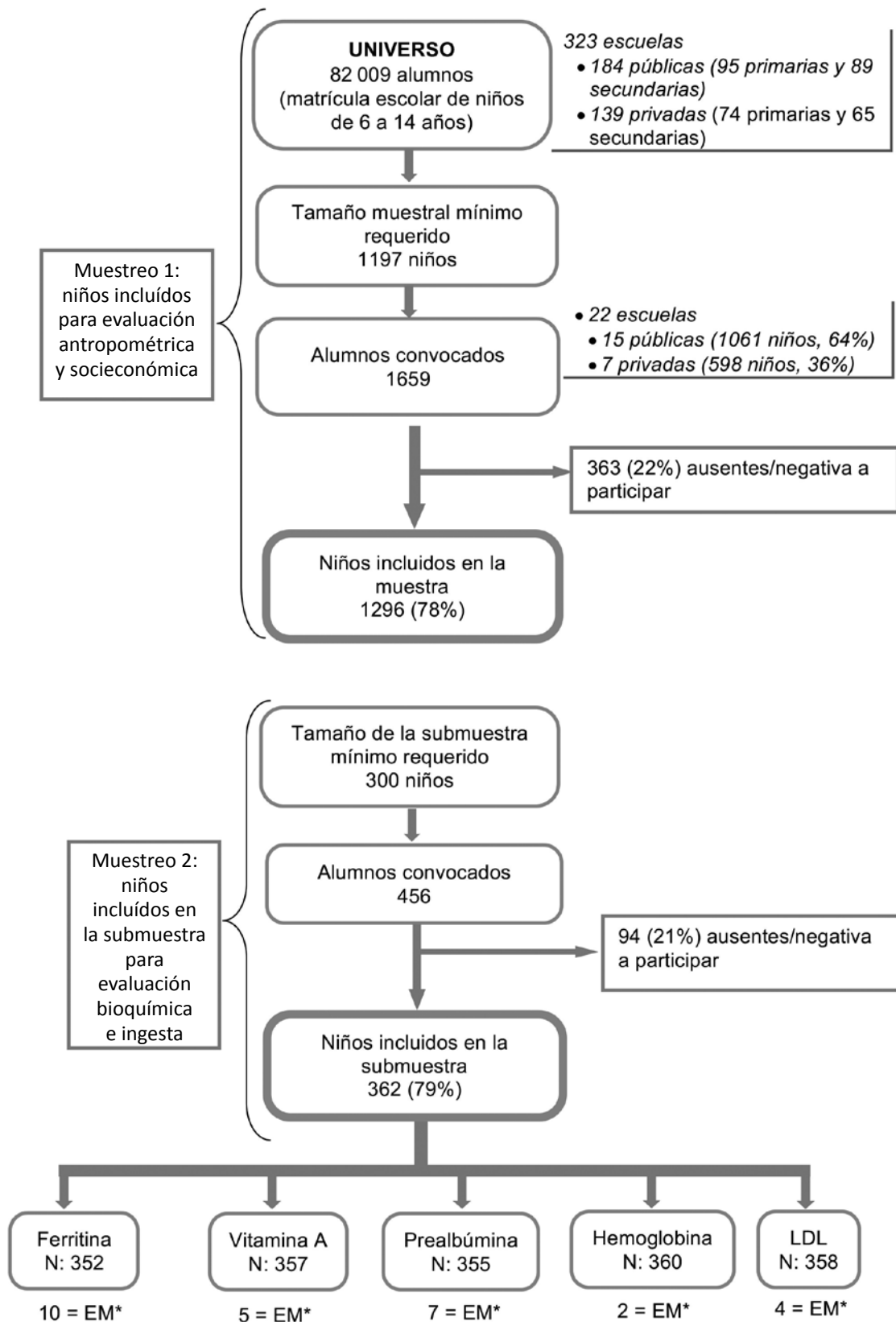
Se incluyeron variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo de la madre, cobertura de salud, tipo de escuela privada/pública, nivel de escolaridad primario/secundario, cantidad de comidas diarias, hábito de desayunar, almorzar y cenar: ≥ 4 veces por semana).

Variables antropométricas: clasificación y patrón de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹⁸

El estado nutricional (índice de masa corporal –IMC–)^{15,19} se clasificó en muy bajo peso: ≤ -3 desvíos estándar (DE); bajo: ≤ -2 DE / > -3 DE; adecuado: > -2 DE / $< +1$ DE; sobrepeso: $\geq +1$ DE / $< +2$ DE; obesidad: $\geq +2$ DE / $< +3$ DE; obesidad grave: $\geq +3$ DE. Se consideró exceso de peso a niños con sobrepeso, obesidad y obesidad grave. La circunferencia de cintura (CC) se consideró normal: $<$ percentilo 90; y aumentada: \geq percentilo 90.

Se midieron variables bioquímicas: hematocrito y hemoglobina (bajo: < -2 DE de la media para edad y sexo como indicador de anemia), perfil lipídico, prealbúmina (nefelometría), ferritina (quimioluminiscencia), vitamina A, zinc (espectrofotometría de absorción

FIGURA 1. Selección de la muestra. Muestreo 1 y 2



* EM: escasa muestra.

atómica por llama, 213,9 nm) y folato.

Se evaluó la ingesta de calorías, proteínas, grasas, colesterol, hidratos de carbono, fibra, vitamina A, calcio, hierro, zinc y folatos.

La ingesta de grasas trans se calculó por diferencia respecto de las grasas totales como porcentaje respecto de la mediana de la energía consumida.

Consideraciones éticas: el estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del HIEMI y la Comisión Conjunta de Investigación en Salud del Ministerio de Salud de la PBA.

Se solicitó el consentimiento informado firmado por padre, madre o tutor y el asentimiento a los alumnos.

Análisis estadístico

Para antropometría, se empleó el programa AnthroPlus (OMS); para la ingesta, el programa SARA (sistema de análisis y registro de alimentos) y, para análisis estadístico, Epi Info 7.

Se calculó mediana y rango intercuartílicos o media y DE para variables continuas y proporciones para datos categóricos con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para

datos continuos, se utilizó *t test* o *Wilcoxon rank sum* y χ^2 para proporciones. Se realizó un análisis multivariado mediante el modelo de regresión logística múltiple y se evaluaron variables asociadas a presentar exceso de peso y obesidad. Se utilizó como medida de asociación el *odds ratio* (OR) con IC 95%. Se aceptó un error alfa del 5%.

Para la ingesta, se calculó la mediana de nutrientes, de ingesta calórica y del porcentaje de macronutrientes respecto del valor calórico total (VCT). Se compararon los resultados con la ingesta dietaria de referencia (IDR).²⁰

Para georreferenciar, se utilizó el programa gvSIG, para el manejo de información geográfica con precisión cartográfica, que permitió visualizar la distribución de la muestra. No se aplicaron test estadísticos.

RESULTADOS

Se realizó la evaluación antropométrica y encuesta a 1296 alumnos de 70 grados de 22 escuelas y a 362 se les realizó extracción de sangre (Figura 1).

En la Tabla 1, se describen las características de la población.

Tabla 1. Descripción de la población, n= 1296

Variable	Frecuencia (%)	Porcentaje de sobrepeso	p	Porcentaje de obesidad	p	Porcentaje de exceso de peso (sobrepeso + obesidad)	p
Grupo de edad							
De 6 a 8 años	387 (29,8)	23	0,4	18,4	0,9	41,3	0,4
De 9 a 14 años	909 (70,1)	25,2		18,5		43,7	
Tipo de escuela							
Pública	818 (63,1)	23,6	0,3	19,9	0,07	43,5	0,6
Privada	478 (35)	26,2		15,9		42,1	
Sexo							
Masculino	627 (48,4)	23	0,2	22,3	0,0004	45,3	0,1
Femenino	669 (51,6)	26		14,8		40,8	
Nivel de escolaridad							
Primaria	998 (77)	25,9	0,03	19,6	0,04	45,6	0,0005
Secundaria	298 (23)	19,8		14,3		34,2	
Convivencia con < 5 años							
No	1219 (95,5)	24,9	0,2	18,3	0,3	43,2	0,8
Sí	58 (4,5)	17,2		24,1		41,4	
Escolaridad de la madre							
Hasta secundario incompleto	635 (49)	25	0,6	19,4	0,4	44,4	0,3
Secundario completo o más	661 (51)	24,1		17,6		41,6	
Cobertura médica							
O. social / prepaga	780 (60,8)	24,9	0,2	18,5	0,9	43,3	0,5
Sector público	501 (39,1)	24		19		42,9	
Desayuno							
Sí	1044 (81,6)	24	0,5	17,7	0,06	41,8	0,03
No	235 (18,4)	26,4		23		49,4	

Antropometría

El 43% (IC 95%: 40,3-45,7) de los niños presentó exceso de peso (Figura 2).

La CC estuvo aumentada en el 19,1% (IC 95%: 16,91-21,19). La proporción varió según el estado nutricional, que fue 78,2% (IC 95%: 71,9-83,6) en obesos, 100% (IC 95%: 73,54-100) en obesos graves, 15,8% (IC 95%: 12,2-20,2) en sobrepeso y 0,28% (IC 95%: 0,08-1) en aquellos con peso adecuado.

En relación con los hábitos alimentarios, el 76,84% (IC 95%: 74,5-79,1) realizó las cuatro comidas diarias; el 97,7% (IC 95%: 96,8-98,4), dos comidas, y el 0,39% (IC 95%: 0,2-0,9), solo 1 comida.

Análisis multivariado

Se realizaron dos modelos de análisis multivariado para evaluar variables asociadas por presentar: a) exceso de peso (sobrepeso + obesidad) y b) obesidad. Las variables edad, nivel educativo de la madre, habitantes por hogar, cobertura de salud, tipo de escuela o hábito de almorzar y cenar no se asociaron a exceso de peso ni a obesidad.

Desayunar estuvo relacionado con menor riesgo de exceso de peso (OR 0,7; IC 95%: 0,5-0,9) y de obesidad (OR 0,7; IC 95%: 0,5-0,9). Concurrir al secundario se asoció a menor prevalencia de exceso de peso (OR 0,45; IC 95%: 0,3-0,7). El sexo masculino se relacionó con mayor riesgo de obesidad (OR 1,7; IC 95%: 1,3-2,3).

Laboratorio

Las características sociodemográficas

de la submuestra no mostraron diferencias significativas con la muestra total, por lo que resultó representativa de esta. El porcentaje de niños con obesidad fue 18,5% (IC 95%: 14,9-22,8) y de exceso de peso, 41,2% (IC 95%: 36,2-46,3).

El 100% de los niños evaluados presentaron valores normales de zinc y ácido fólico; 2 niños tuvieron déficit de vitamina A; 3, ferritina baja y 2, prealbúmina baja.

Se observó que 16 niños presentaron anemia (4,4%; (IC 95%: 2,7-7,1), 13 varones y 3 mujeres (OR 4,6; IC 95%: 1,3-16,4; p: 0,01). Diez pertenecían al grupo de 12-14 años y 14 tenían peso adecuado para la edad.

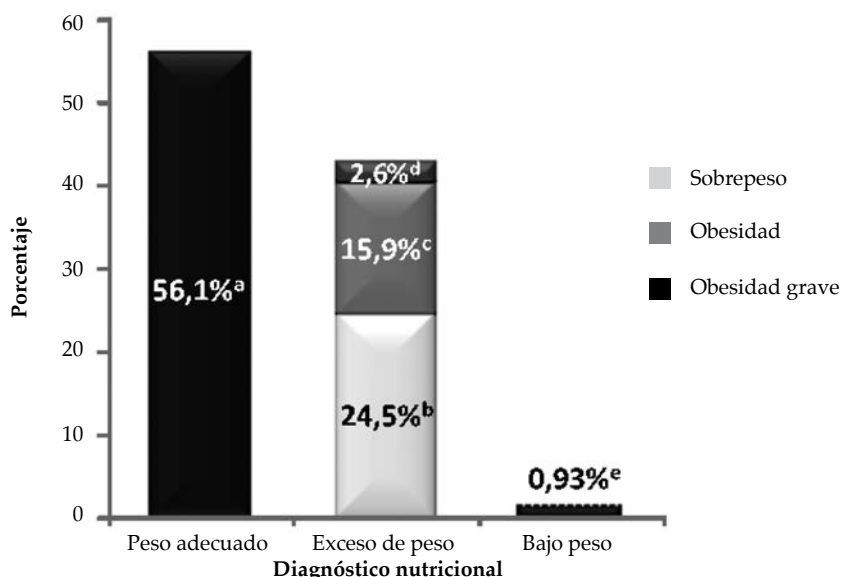
Los resultados de las mediciones bioquímicas para lípidos se describen en la Tabla 2.

TABLA 2. Resultados de determinaciones bioquímicas del perfil lipídico, n= 362

Variable	Porcentaje	IC 95%		
Colesterol	Alto	3,9	2,2	6,6
	Limítrofe	15,8	12,2	20,0
	Normal	80,4	75,8	84,3
LDL	Alto	9,8	7,1	13,3
	Normal	90,2	86,7	92,9
HDL	Bajo	8,8	6,3	12,2
	Normal	91,2	87,8	93,7
Triglicéridos	Alto	21,3	17,2	25,9
	Bajo	14,1	10,8	18,2
	Normal	64,6	59,4	69,5

IC: intervalo de confianza; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

FIGURA 2. Distribución (%) según el diagnóstico final del estado nutricional, n= 1296



^a (IC 95%: 53,4-58,8); ^b (IC 95%: 22,1-26,8); ^c (IC 95%: 13,9-17,9); ^d (IC 95%: 1,7-3,5); ^e (IC 95%: 0,9-3,9)

El 19,6% presentó valores de colesterol elevados, que variaron entre un 25,5% en niños obesos y un 17,5% en niños con peso adecuado. Esta diferencia no fue significativa.

Un 21,3% tuvieron triglicéridos altos. Este porcentaje varió al 30,2% (IC 95%: 23,4-30,7) en niños con exceso de peso y al 15,02% (IC 95%: 10,2-20,1) en aquellos con peso adecuado (OR 2,4; IC 95%: 1,5-4,1; p: < 0,001).

Entre los niños con exceso de peso, los obesos presentaron prevalencias mayores de triglicéridos altos (sobrepeso: 21,95%; obesos: 40%; obesidad grave: 41,67%), y cuando se comparó a los niños no obesos con los obesos, estos últimos tuvieron más del triple de riesgo de presentar triglicéridos elevados que los no obesos (OR 3,3; IC 95%: 1,86-5,9; p: < 0,001).

Ingesta

La mediana de la energía consumida fue de 2136 kcal. La mediana del porcentaje de proteínas respecto del VCT fue del 13,2%; para hidratos de carbono, del 51,6% y, para lípidos, del 35,5% (Tabla 3). La mediana del porcentaje de lípidos respecto del VCT fue mayor que la recomendación (< 10%), como así también la ingesta de grasas saturadas, mientras que el colesterol dietario y la ingesta de fibra fue menor

que lo recomendado. La ingesta de grasas trans representó, aproximadamente, el 2,69% del VCT, superior a la recomendación (1%).

Georreferenciación

La distribución de los niños fue homogénea en todo el PGP tanto en parámetros bioquímicos como antropométricos. No se encontraron zonas predominantes en ninguna de las variables estudiadas (ver Anexo 3).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio mostraron una elevada prevalencia de niños con exceso de peso, mayor que la de otros estudios nacionales.^{8,9,10} Estos resultados son esperables, ya que reflejan la tendencia creciente del sobrepeso y la obesidad y la magnitud de la problemática en el grupo etario seleccionado.

En el informe técnico de la OMS "Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: informe de una consulta mixta de expertos OMS/FAO", se presenta esta temática como un problema de salud pública de cada vez mayor prevalencia, lo que requiere de una estrategia integral para su abordaje. Por ello, se recomienda para prevenir la obesidad en niños y adolescentes un estilo de vida activo, el fomento del consumo

TABLA 3. Ingesta calórica según sexo y edad. Comparación con la ingesta dietaria de referencia**

Nutriente	De 6 a 8 años						De 9 a 14 años					
	Mujeres			Varones			Mujeres			Varones		
	IDR	Percentil		IDR	Percentil		IDR	Percentil		IDR	Percentil	
	50	25-75	50	25-75	50	25-75	50	25-75	50	25-75	50	25-75
Energía 24 h calorías/día (kcal)	1519	2024	1722-2315	1614	2075	1548-2404	1856	1945	1844-2790	2082	2394	1582-2532
Proteínas (g/día)	38-114	69,9	50-80	40-212	72,5	46-92	46-139	65,4	50-80	52-156	75,6	58-103
Hidratos de carbono (g/día)	171-247	253,9	202-323	182-262	239,1	198-303	209-302	254	204-329	234-338	307	229-383
Lípidos (g/día)	42-59	82,5	47-104	45-63	86,7	50-106	52-72	79,4	54-109	58-81	87,2	63-126
Ác. g. saturados (g/día)	*	25,6	16-38	*	30,2	20-41	*	24,9	16-35	*	29,6	19-44
Ác. g. poliinsaturados (g/día)	9-19	22,3	12-31	10-20	17,6	10-27	12-23	20,3	12-31	13-26	20,1	12-33
Ác. grasos monoinsaturados (g/día)	----	34,4	18-34	-----	30,8	18-37	-----	26,2	18-36	-----	29,6	21-42
Colesterol (mg/día)	*	233,3	145-385	*	252,9	133-397	*	249,9	146-378	*	292,7	190-432
Fibras (g/día)	25	8,7	5,4-11,9	25	9,6	6-11	26	8,7	6-12	31-38	10,6	8-14
Calcio (mg/día)	800	690,6	468-1006	800	929,4	543-1231	1100	647,7	407-1034	1100	775,5	320-1115
Vitamina A (ug/día)	275	478,6	291-801	275	564,1	332-897	420	411	246-712	445	502,2	281-768
Hierro (mg/día)	4,1	12	9,5-17	4,1	13,3	9-17	5,7	12,7	10-16	5,9	15,3	12-21
Zinc (mg/día)	4	9,8	6,5-13	4	9,9	7-14	7	9,2	7-12	7	11,1	8-14
Folatos (ug/día)	160	496,5	343-626	160	469,6	302-626	250	509,5	299-706	250	631	381-857

* As low as possible while consuming a nutritionally adequate diet. (Tan bajo como sea posible, siempre y cuando consuma una dieta nutricionalmente adecuada).

** Ingesta dietaria de referencia Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. National Academy of Sciences 2002-2005.

RI: rango intercuartílico; IDR: ingesta dietaria de referencia.

de frutas y verduras, la reducción de las horas frente al televisor y la restricción del consumo de bebidas azucaradas y de sal.²¹

De las variables socioeconómicas incluidas en los modelos multivariantes, el sexo masculino resultó la única asociada a mayor riesgo de obesidad. Esta asociación está descrita en la literatura.²²

Además, el hábito de desayunar (al menos, 4 veces por semana) resultó ser un factor protector tanto para exceso de peso como para obesidad; esto fue demostrado en distintos estudios.^{23,24} En una revisión sistemática, H. Szajewska y col. describieron que aquellos niños que no desayunaban presentaban mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad. Desayunar lleva a hábitos alimentarios regulares, ingesta energética adecuada y de alimentos más saludables. Se ha demostrado que quienes no desayunan tienen tendencia a consumir a media mañana alimentos con alto contenido en azúcares y/o grasas.²⁵⁻²⁷

También, independientemente de las variables mencionadas, concurrir a la secundaria se asoció con menos riesgo de presentar exceso de peso. Esto podría deberse a los hábitos alimentarios y a la práctica de actividad física en los escolares de secundaria.^{28,29} No se ha encontrado bibliografía que asocie el nivel de escolaridad con el estado nutricional; se deberán desarrollar nuevos estudios para confirmar esta asociación y evaluar las posibles causas. En este sentido, en relación con la ingesta, se observó que los niños de 6 a 8 años registraban una ingesta superior a la IDR y se notó el exceso en hidratos de carbono y grasas. Esto, vinculado a la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad relacionada con la escuela primaria, permitiría pensar en la influencia del entorno obesogénico en dicho nivel.

No se encontraron diferencias en prevalencia de exceso de peso u obesidad en relación con edad, sexo, tipo de escuela (pública/privada), escolaridad de la madre o cobertura de salud. Tampoco se halló relación con otros factores del ambiente frecuentemente asociados a déficits en el estado nutricional infantil, como edad de la madre o hermanos menores de 5 años.⁶

Un porcentaje importante de niños, principalmente, obesos graves, presentó CC > P 90. El aumento de grasa abdominal está descrito como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV). El estudio Bogalusa Heart Study, en niños de 5 a 17 años, mostró asociación entre la distribución central de grasa determinada por CC, con concentraciones anormales de

triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein*; LDL, por sus siglas en inglés), lipoproteínas de alta densidad (*high density lipoprotein*; HDL, por sus siglas en inglés) e insulina.³⁰ Hirschler y col. describieron, en estudiantes argentinos de 6 a 13 años, una prevalencia de CC > P 90 del 0% (peso adecuado), 28,6% (sobrepeso) y 87,5% (obesidad), similar a nuestros resultados, con el 51% de los niños con CC > P 90 que presentaban, al menos, un factor de riesgo para ECV.³¹

Del análisis de los datos de laboratorio, se destaca la proporción importante de niños con niveles elevados de colesterol, incluso en niños con peso normal. Algunos estudios refieren que el exceso de peso se asocia con mayor colesterol total, LDL y triglicéridos (TG), a la vez que menor HDL.³²

De acuerdo con nuestros hallazgos, efectuar dosaje de TG en niños obesos permitiría detectar, aproximadamente, el 40% de quienes tienen este parámetro aumentado. No obstante, ello deja de lado a los niños con peso adecuado, quienes tienen, probablemente, la mayor representación del componente genético y pueden tener riesgo cardiovascular futuro.

Casi no se detectó déficit de vitaminas y minerales.

La prevalencia de anemia encontrada fue muy baja. Esto es esperable para el grupo etario incluido en el estudio. Se ha descrito una menor prevalencia de anemia en niños escolares, respecto de la primera infancia y la adolescencia,⁸ dada la mayor adecuación entre ingesta y requerimientos nutricionales. La fortificación de harinas según la Ley N.º 25630 (2002) puede haber contribuido a la disminución de la anemia en nuestro país. No obstante, se requieren estudios específicos que permitan explicar este hallazgo.

La distribución geográfica de los niños con exceso de peso mostró homogeneidad en todo el PGP. Esto demuestra que esta problemática de salud no es exclusiva de ningún sector ni zonas geográficas en particular.

Para el análisis de la ingesta alimentaria, se utilizó un "recordatorio de 24 h". Esta herramienta presenta como desventaja el subregistro. No obstante, es el instrumento recomendado para estudios poblacionales. Por esto, se complementó con cartillas de alimentos, modelos visuales y formulario de recordatorio estandarizado con alimentos generalmente omitidos. Dada la monotonía de las comidas consumidas, en el programa SARA, se pudo

analizar la totalidad de los alimentos.

La ingesta de calcio fue insuficiente comparada con la IDR, especialmente, en el grupo de 9 a 14 años, lo que puede explicarse por el aumento en los requerimientos y una inadecuada ingesta de lácteos.³³

La ingesta de fibras fue baja en todos los grupos. El consumo de grasas totales fue alto a expensas de grasas saturadas; la ingesta de grasas trans duplicó los valores recomendados y el consumo de colesterol fue bajo respecto a la recomendación.

Los niveles elevados de colesterol y triglicéridos en sangre concuerdan con la ingesta excesiva de grasas totales, trans y saturadas observadas, situación que puede aumentar el riesgo de ECV.^{21,34}

Este estudio se ha realizado con metodología confiable en las mediciones de peso, talla, cintura y parámetros bioquímicos. Dentro de las limitaciones, puede describirse la falta de datos en lo que respecta a variables como actividad física, tiempo de pantalla, entre otros factores vinculados al exceso de peso.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de exceso de peso fue mayor que lo reportado previamente. El riesgo de obesidad fue mayor en varones y el desayuno surgió como factor protector tanto para sobrepeso como para obesidad. Se reportaron, a su vez, ingesta baja de fibras y elevada de grasas junto con niveles altos de colesterol y triglicéridos en sangre, lo que, en conjunto, refleja que la malnutrición por exceso es un problema de salud pública prevalente. ■

Agradecimientos

Al Dr. Hugo Casarsa, Director del HIEMI "V. Tetamanti", por hacer posible la realización del estudio.

A las autoridades de Salud y de Educación del Municipio de General Pueyrredón y de la PBA.

A los Servicios de Gestión y Docencia en Enfermería, Pediatría, Laboratorio, Servicio Social, a la Sala de Soporte Nutricional, al Área de Alimentación y Dietoterapia y a la Jefatura de Consultorios Externos del HIEMI "V. Tetamanti", por proporcionar sus saberes técnicos en la Consulta Interna del Diseño Conceptual.

A las coordinadoras y docentes de la Tecnicatura en Enfermería del "Programa Eva Perón" del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires por facilitar el recurso humano.

A los padres y a los alumnos que participaron desinteresadamente.

A los colaboradores que aportaron sus conocimientos y experiencia para el desarrollo del estudio (ver Anexo 4).

REFERENCIAS

1. Sánchez Echenique M. Aspectos epidemiológicos de la obesidad infantil. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2012;14(Supl 21):9-14.
2. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: WHO, 2004. [Consulta: 19 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/goals/en/index.html>
3. Ballesteros Arribas JM, Dal-Re Saavedra M, Pérez-Farinós N, et al. La estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad (estrategia NAOS). *Rev Esp Salud Pública* 2007;81(5):443-9.
4. Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Ribas Barba L, et al. Epidemiología y factores determinantes de la obesidad infantil y juvenil en España. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005;7(Supl 1):S13-20.
5. Grandy G, Weisstaub G, López de Romaña D. Deficiencia de hierro y zinc en niños. *Rev Bol Ped* 2010;49(1):25-31.
6. Calvo EB, Aguirre P. Crisis de la seguridad alimentaria en la Argentina y estado nutricional en una población vulnerable. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(1):77-90.
7. Rivera JA, Barquera S, González-Cossio T, et al. Nutrition transition in Mexico and in other Latin American countries. *Nutr Rev* 2004;62(7 Pt 2):S149-57.
8. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, ENNyS. Documento de Resultados, 2007. Buenos Aires: Ministerio de Salud. [Consulta: septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.ms.sal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000257cnt-a08-ennys-documento-de-resultados-2007.pdf>.
9. Ferrante D, Linetzky B, Ponce M, et al. Prevalencia de sobrepeso, obesidad, actividad física y tabaquismo en adolescentes argentinos: Encuestas Mundiales de Salud Escolar y de Tabaco en Jóvenes, 2007-2012. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):496-503.
10. Kovalskys I, Indart Rougier P, Amigo MP, et al. Ingesta alimentaria y evaluación antropométrica en niños escolares de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(1):9-14.
11. Duelo Marcos M, Escribano Ceruelo E, Muñoz Velasco F. Obesidad. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009;11(Supl 16):239-257.
12. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Argentina. [Consulta: septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.indec.gov.ar/>.
13. Benoist B, McLean E, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Base de datos mundial sobre la anemia de la OMS, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008. [Consulta: 23 de agosto de 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9789241596657_eng.pdf.
14. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Sociedad Argentina de Pediatría. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 2013. [Consulta: marzo de 2013]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf.
15. Comité Nacional de Nutrición. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):198-203.
16. Gil Hernández A. Métodos para la evaluación de la ingesta de alimentos. En *Tratado de Nutrición. Composición y calidad Nutritiva de los Alimentos*. 2.ª ed. Madrid: Panamericana; 2010:594-6.
17. López BL, Longo NE, Carballido PM, et al. Validación del uso de modelos fotográficos para cuantificar el tamaño de las porciones de alimentos. *Rev Chil Nutr* 2006;33(3):480-7.
18. Patrones Internacionales de Crecimiento Infantil de la OMS. Buenos Aires: Ministerio de Salud. [Consulta: septiembre de

- 2012]. Disponible en: http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/maternoinfantil/files/2012/05/1-evaluacion_curvas_final1.pdf.
19. Torresani ME. Manual Práctico de Dietoterapia del Niño. 1ª Cátedra de Dietoterapia del Niño. Carrera de Nutrición de la Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires: Akadia; 2011.
 20. Dietary Reference Intakes (DRIs): Estimated Average Requirements. [Consulta: agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.nap.edu/read/13050/chapter/24#1105>.
 21. Organización Mundial de la Salud. Dieta, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas: informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. Ginebra: OMS, 2003. Serie de Documentos Técnicos: 916. [Consulta: 12 de marzo de 2014]. Disponible en: www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_916_spa.pdf.
 22. Goldberg L, Ferrante D, Konfino J, et al. 2.ª Encuesta Mundial de Salud Escolar. Argentina 2012. Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud. Noviembre de 2013. [Consulta: febrero de 2014]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-09_informe-EMSE-2012.pdf.
 23. Berta E, Fugas V, Walz F, et al. Estado nutricional de escolares y su relación con el hábito y calidad del desayuno. *Rev Chil Nutr* 2015;42(1):45-52.
 24. Henríquez Sánchez P, Doreste Alonso J, Laínez Sevillano P, et al. Prevalencia de obesidad y sobrepeso en adolescentes canarios: relación con el desayuno y la actividad física. *Med Clin* 2008;130(16):606-10.
 25. Nicklas TA, Reger C, Myers L, et al. Breakfast consumption with and without vitamin mineral supplement use favorably impacts daily nutrient intake of ninth-grade students. *J Adolesc Health* 2000;27(5):314-21.
 26. Wyatt HR, Grunwald GK, Mosca CL, et al. Long-term weight loss and breakfast in subjects in the National Weight Control Registry. *Obes Res* 2002;10(2):78-82.
 27. Szajewska H, Ruszczyński M. Systematic review demonstrating that breakfast consumption influences body weight outcomes in children and adolescents in Europe. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50(2):113-9.
 28. Arriscado Alsina D, Muros Molina JJ, Zabala Díaz M, et al. Influencia del sexo y el tipo de escuela sobre los índices de sobrepeso y obesidad. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2014;16(64):e139-46.
 29. Poletti HO, Barrios L. Sobrepeso, obesidad, hábitos alimentarios, actividad física y uso del tiempo libre en escolares de Corrientes (Argentina). *Rev Cubana Pediatr* 2007;79(1). [Consulta: 14 de octubre de 2016]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000100006&lng=es.
 30. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103(6 Pt 1):1175-82.
 31. Hirschler V, Delfino AM, Clemente G, et al. ¿Es la circunferencia de cintura un componente del síndrome metabólico en la infancia? *Arch Argent Pediatr* 2005;103(1):7-13.
 32. Barja S, Barrios X, Arnaiz P, et al. Niveles de lípidos sanguíneos en escolares chilenos de 10 a 14 años de edad. *Nutr Hosp* 2013;28(3):719-25.
 33. Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. Estudio de patrones de consumo de lácteos y calcio en población argentina – CESNI 2012. [Consulta: 13 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.cesni.org.ar/archivos/observatorio/PAPGCL.pdf>.
 34. Ballesteros-Vásquez M, Valenzuela-Calvillo L, Artalejo-Ochoa E, et al. Ácidos grasos trans: un análisis del efecto de su consumo en la salud humana, regulación del contenido en alimentos y alternativas para disminuirlos. *Nutr Hosp* 2012;27(1):54-64.

ANEXO 1

Planilla de recolección de datos socioeconómicos

Esta **encuesta** forma parte del estudio para conocer el estado nutricional de los niños en edad escolar del Partido de Gral. Pueyrredón. Recuerde que los datos **no serán usados para otros fines ni se darán a conocer los nombres y datos de los niños en los informes.**
Le pedimos que por favor se tome 10 minutos para completarla, ¡muchas gracias!

FECHA DE ENCUESTA ____/____/____ ID

Apellido y nombre del niño/a: _____

DNI: _____

Fecha de nacimiento: ____/____/____ Sexo: Masculino Femenino

Lugar de nacimiento: _____

Domicilio: _____

Escuela: _____ Grado y División: _____

1. **¿Qué comidas realiza el niño/niña habitualmente? (puede marcar más de una opción)** por lo menos 4 veces por semana

Desayuno Almuerzo Merienda Cena

2. **¿Cuál es la edad de la madre o cuidador?** Edad: _____ años.

3. **Nivel de instrucción de la madre o cuidador: (marque solo el último nivel alcanzado).**

Ninguna Primario incompleto Primario completo Secundario incompleto

Secundario completo Universitario incompleto Universitario completo

4. **Cobertura en salud. ¿Qué tipo/s de cobertura médica o seguro de salud tiene el niño en la actualidad?**

Obra social / Medicina prepaga

Sin cobertura, se atiende en la Salita u Hospital

5. **¿Quiénes viven en tu hogar, incluyéndote a vos?**

Anote el parentesco con el niño (Ej.: padre o esposo de la madre, madre, hermano, tío, etc.)	EDAD

¡Muchas gracias por su colaboración!

ANEXO 2

Evaluación del estado nutricional antropométrico, bioquímico y de ingesta alimentaria, de niños entre 6 a 14 años, General Pueyrredón, Buenos Aires, Argentina

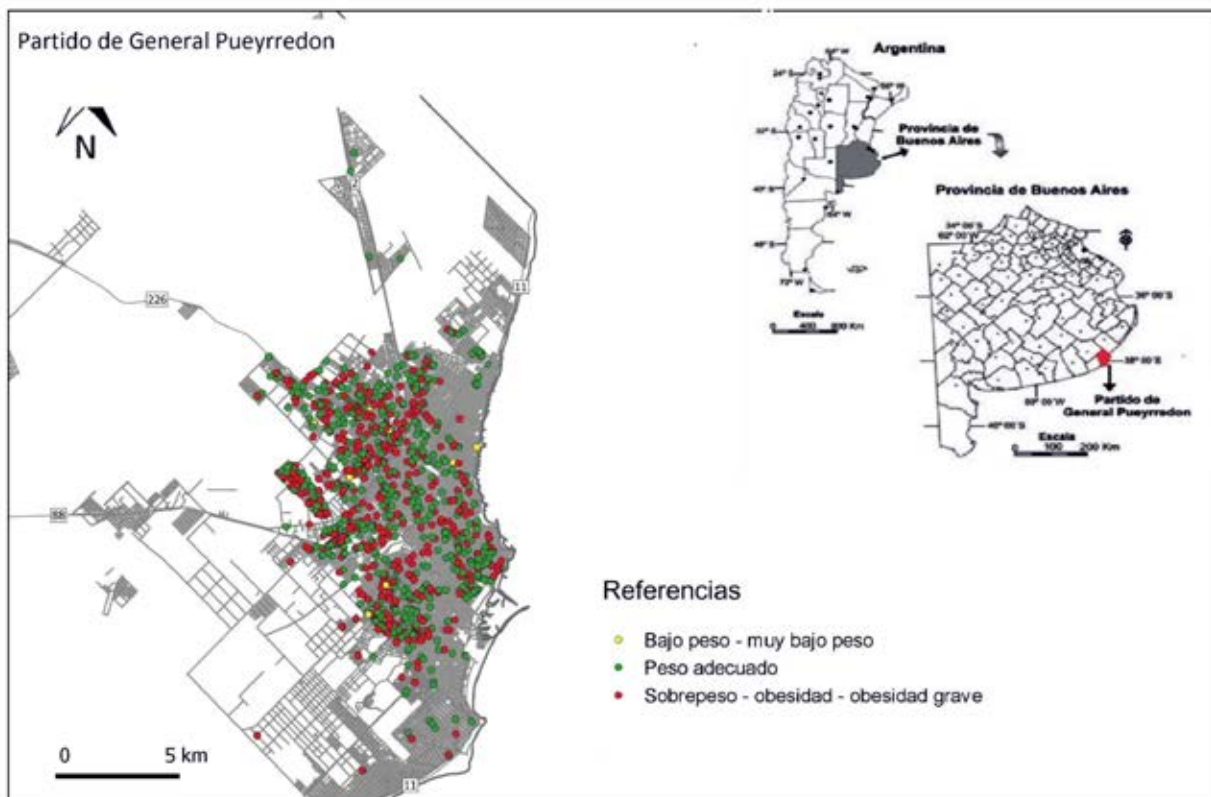
PLANILLA DE REGISTRO ANTROPOMÉTRICO		ESCUELA: _____	FECHA: ____/____/____	NOMBRE DE QUIEN REGISTRA: _____					
ID	DNI	APELLIDO Y NOMBRE	GRADO y DIVISIÓN	SEXO	FECHA DE NACIMIENTO	PESO Kg	TALLA cm	CIRCUNFERENCIA DE CINTURA cm	OBSERVACIONES
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _				_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _				_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _				_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _				_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _				_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _				_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _				_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _				_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _				_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _				_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _				_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	1º 2º 3º*	

* Solo se toma una 3ª medición si entre las 2 primeras mediciones hay una diferencia de 1 centímetro o mayor.

ANEXO 3

Distribución de niños según el estado nutricional.

Partido de General Pueyrredón



ANEXO 4 Colaboradores

Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil "V. Tetamanti": Lic. Silvana Pinto, Nutr. Claudia Guridi, Lic. Carolina Echarri, Lic. Natalia García, Lic. Fernanda Paglione, Lic. Rocío Silva, Lic. Agustina Basso, Lic. Paola Buscaglia, Lic. Silvana Barragán, Lic. Malena Bouza, Dra. Pilar López, Dra. Ana Cabral, Dra. María Rossi, Lic. Cruz Costantini, Lic. Eugenia Epele, Lic. Adriana Mascolo, Lic. Daniela Ortega, Lic. Estefanía Agostini, Lic. Estefanía André, Lic. Mercedes Pereira, Enf. Marta Rus, Enf. Sonia Martínez, Enf. Silvina Pose, Enf. Nieves Alanis, Aux. Enf. Carmen Monroy, Aux. Enf. Cristina Gómez, Enf. Almirón María, Enf. Fabián Vázquez, Enf. Laura Armúa, Dra. Nilda Parisi, Dra. Alina Guarino, Lic. Ana Algañaraz, Lic. Patricia Pastrana, Lic. Estela Todisco, Lic. Delia Fagoaga, Bioq. Paola Rolandi, Bioq. Valeria Cavallaro, Bioq. Magalí Ramadori, Bioq. Carolina Noya, Téc. Marchena Flavia, Promotora Elvira Cisneros, Promotora Sandra Mascioli, Promotora Juliana Girard Riat, Promotor Sergio Lombardo.

Secretaría de Salud del Municipio de General Pueyrredón: Lic. Soledad Iacoponi, Dra. Iabranka Juhsic, Dr. Edgardo Marambio Catan, Lic. Estefanía Oteiza, Lic. Constanza Pagano, Lic. María Teresa Martínez.

Secretaría de Educación del Municipio de General Pueyrredón: Dr. Martín Zemel.

Universidad Nacional de Mar del Plata: MSC Mónica Tomas, Cart. Virginia Bernasconi, Cart. Marcelo Farenga.

Jefatura de Región 19 de Educación de Gestión Privada. Dirección Provincial de Gestión Privada: Lic. Ana Carolina Di Alessio.

Universidad Nacional de La Plata: Dr. Marcelo Tavella.

Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP) "Prof. Dr. Fernando E. Viteri": Dr. Horacio González, Bioq. Natalia Matamoros, Bioq. Fernanda Santandreu, Bioq. Enrique Martins, Bioq. Ana Varea.

Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires: Lic. Nadia Attie, Lic. Paula Das Neves, Lic. Mónica López.

Universidad Nacional de Buenos Aires: Lic. Natalia Elorriaga.

Florida International University (EE. UU.): Dr. Noël Barengo.

Instituto de Salud Pública de México: Dr. Juan Rivera.

Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos de la Universidad de Chile (INTA): Dr. Ricardo Uauy.

Anthropometric and biochemical assessment of nutritional status and dietary intake in school children aged 6-14 years, Province of Buenos Aires, Argentina

Lorena Lázaro Cuesta, B.S.^a, Analía Rearte, M.D.^a, Sergio Rodríguez, M.D.^a, Melina Niglia, B.S.^a, Horacio Scipioni, B.S.^a, Diego Rodríguez, Biochemist^a, Rosalía Salinas, B.S.^a, Claudia Sosa^a and Stella Rasse, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction: Childhood obesity is a global epidemic. School age and adolescence are critical stages for the implementation of eating and lifestyle habits.

Objective: To assess anthropometric and biochemical assessment of nutritional status and dietary intake in children, their relationship with socioeconomic factors and georeferencing.

Methods: Cross-sectional study in schoolchildren aged 6-14 years from the District of General Pueyrredón, during August-November 2013. Dietary intake was assessed using a 24-hour dietary recall interview, and georeferencing was done using the gvSIG software.

Results: A total of 1296 children were included for anthropometric and socioeconomic assessment. A sub-sample included 362 children for intake and biochemical parameters. Overweight was observed in 42.97% (95% confidence interval [CI]: 40.3-45.7) and obesity, in 18.5% (95% CI: 16.3-20.5). Breakfast was related to a lower risk for overweight (OR: 0.7, 95% CI: 0.5-0.9) and obesity (OR: 0.7, 95% CI: 0.5-0.9). Attending high school was related to a lower prevalence of weight excess (OR: 0.45, 95% CI: 0.3-0.7); male sex posed a higher risk for obesity (OR: 1.7, 95% CI: 1.3-2.3). Also, 4.44% of participants had anemia; 19.6%, hypercholesterolemia; and 21.3%, hypertriglyceridemia. Lipid and saturated fat intake was high, whereas dietary cholesterol and fiber intake was low. Geographic distribution was homogeneous.

Conclusions: The prevalence of overweight was high. The risk for obesity was higher among boys; breakfast appeared as a protective factor against overweight/obesity. A low-fiber and high-fat intake, and high blood cholesterol and triglyceride levels reveal that overnutrition is a prevalent public health problem.

Key words: nutritional status, obesity, overweight, child nutrition, adolescent nutrition.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e34>

To cite: Lázaro Cuesta L, Rearte A, Rodríguez S, et al. Anthropometric and biochemical assessment of nutritional status, and dietary intake in schoolchildren aged 6-14 years, Province of Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e34-e46.

a. Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI) "Don Victorio Tetamanti," Mar del Plata, Province of Buenos Aires.

E-mail address:
Lorena Lázaro Cuesta, B.S.:
nutrilazarocuesta@
yahoo.com.ar.

Funding:
Ministry of Health of the Province of Buenos Aires (PBA). For this study, the Ministry of Health of the PBA, the General Board of Culture and Education (Dirección General de Cultura y Educación, DGCE) of the PBA and the Department of Health and Education of General Pueyrredón entered into a Collaboration Agreement.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-3-2016
Accepted: 8-22-2017

INTRODUCTION

In the past three decades, childhood obesity has become a global epidemic.¹⁻³ School age and adolescence are critical stages for shaping eating and lifestyle habits that will last later in life and have an effect during adulthood and even old age.⁴

Vitamin A deficiency is a health problem worldwide, especially in developing countries. Iron and zinc are relevant nutrients for an adequate growth and development.⁵ The most common forms of childhood malnutrition are specific micronutrient deficiencies that may not be diagnosed using an anthropometry.⁶ Such deficiencies affect learning, growth, and development in children.⁵

At present, Latin America is going through a nutritional transition and for this reason malnutrition coexists with overweight, obesity, and micronutrient deficiencies.⁷ In Argentina, the most recent studies have demonstrated that at least 3/10 children or adolescents are overweight,⁸⁻¹⁰ and this prevalence has increased steadily in the past years, as in the rest of the world.¹¹ Most studies on nutritional status have focused on preschoolers and adolescents, so our objective was to make an anthropometric and biochemical assessment of nutritional status and dietary intake in schoolchildren aged 6-14 years from the District of General Pueyrredón, their relationship with socioeconomic factors and to implement georeferencing based on children's place of residence.

POPULATION AND METHODS

Descriptive, analytical, cross-sectional study conducted between August and November 2013 in the District of General Pueyrredón (Province of Buenos Aires [PBA]), a town of 618 989 inhabitants, of whom 81 911 were aged 6-14 years (13.23%).¹² In 2013, the District of General Pueyrredón had 323 schools. The rate of school enrollment was 94% in 2006.

The sample included schoolchildren aged 6-14 years. Participants selected for the sub-sample were asked to fast for 12 hours. Children with chronic conditions and primary or secondary immunosuppression were excluded.

The sample size estimated for the anthropometric assessment was 1197 students, considering the less prevalent event (wasting: 1.4%),⁸ and a 95% confidence level. The District of General Pueyrredón was divided into three areas; the eight divisions of the school district were grouped and 22 schools were randomly selected, respecting the percentage of public and private schools (60%/40%, respectively) and the proportion of each age group. Grades were also randomly sampled.

A sub-sample was selected to assess dietary intake and biochemical parameters. The sub-sample size was estimated at 300 children, considering a 25% event prevalence (anemia), and a 95% confidence level.¹³ Five or six children were randomly selected from each grade for this estimation.

Socioeconomic data were collected using a specially designed questionnaire, which was completed by parents under the supervision of trained staff (see *Annex 1*).

Anthropometric data were collected at each school by trained staff (see *Annex 2*). Weight was measured using CAM portable scales, P-1001-PCADOBLE code. Height was measured using a non-extensible tape measure in a vertical plane and on a hard surface as horizontal plane. Measuring techniques were based on the Growth and Development Guidelines of the Argentine Society of Pediatrics.¹⁴ Waist circumference was measured at the upper edge of the iliac crest using the cross-handed technique and a Lufkin-like metal tape. References from J. R. Fernández et al. were used assuming a cut-off point in the 90th percentile.¹⁵ Two measurements were made and the average was estimated.

Lab samples were taken by trained nurses and processed within 3 hours of collection. Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tubes

were used (hemoglobin and hematocrit) and a tube without anticoagulant for the rest of the lab tests.

Samples were analyzed at the lab of Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI). Vitamin A, zinc, and folate were studied at the lab of the Pediatric Research and Development Institute (Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas [IDIP]) "Prof. F. E. Viteri," Hospital de Niños "Sor María Ludovica," La Plata.

For collecting data on intake, 11 nutritionists were trained on standardized methodology and used a 24-hour recall interview, visual aids, and food fact sheets.^{16,17} The proportion of week days, weekends or holidays was established to assess intake.

Two teams made up of 10 people were available (nurses, nutritionists, physicians, promoters, and social workers). Two schools were assessed each week, and 3 weekly visits were made to each school. Feedback was provided to each schoolchild. Participants with nutritional alterations were contacted for a referral to the Department of Pediatrics.

The following sociodemographic outcome measures were included: sex, age, maternal level of education, health coverage, private/public school, primary/secondary education, number of daily meals, and breakfast, lunch, and dinner habits ≥ 4 times per week.

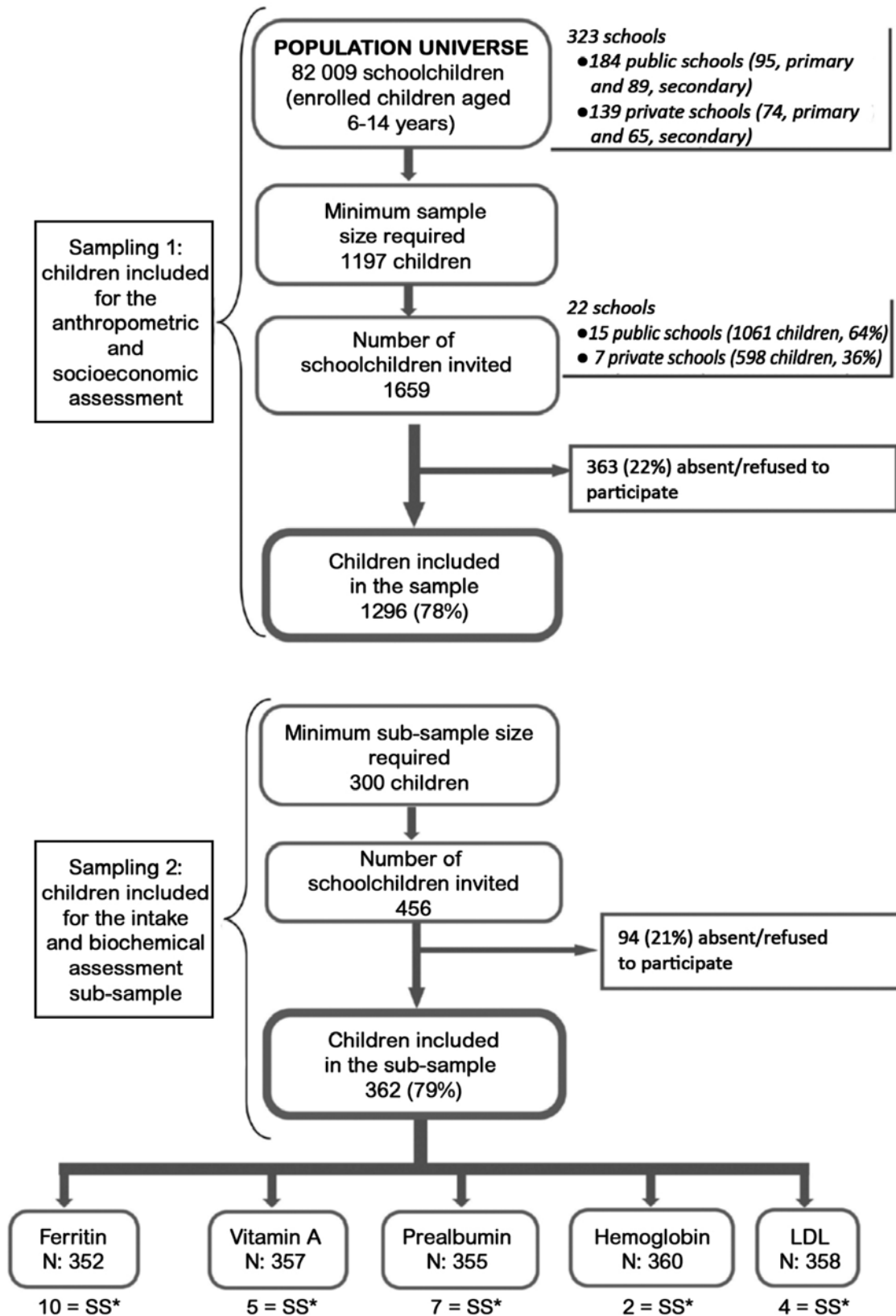
Anthropometric outcome measures: child growth standards and classification published by the World Health Organization (WHO).¹⁸

Nutritional status (body mass index [BMI])^{15,19} was classified into very low weight: ≤ -3 standard deviations (SDs); low weight: ≤ -2 SDs/ > -3 SDs; normal weight: > -2 SDs/ $< +1$ SD; overweight: $\geq +1$ SD/ $< +2$ SDs; obesity: $\geq +2$ SDs/ $< +3$ SDs; severe obesity: $\geq +3$ SDs. Overweight, obesity, and severe obesity were considered excess weight. Waist circumference (WC) was considered normal if $< 90^{\text{th}}$ percentile and increased if $\geq 90^{\text{th}}$ percentile.

Biochemical outcome measures were estimated: hematocrit and hemoglobin (low: < -2 SDs of the mean for age and sex as an anemia indicator), lipid profile, prealbumin (nephelometry), ferritin (chemiluminescence), vitamin A, zinc (flame atomic absorption spectroscopy, 213.9 nm), and folate.

Calorie, protein, fat, cholesterol, carbohydrate, fiber, vitamin A, calcium, iron, zinc, and folate intake was assessed.

FIGURE 1. Sample selection. Sampling 1 and 2



* SS: scant specimen.

Trans fat intake was estimated by difference from total fat as a percentage of the median energy intake.

Ethical considerations: the study was approved by the Bioethics Committee of HIEMI and the Joint Commission of Health Research of the Ministry of Health of the PBA.

A signed informed consent was obtained from parents or guardians, together with schoolchildren's assent.

Statistical analysis

The following software programs were used: the WHO Anthro Plus for the anthropometry, the SARA (analysis system and food registry) for intake, and the Epi Info 7 for the statistical analysis.

Median and interquartile range or mean and standard deviation (SD) were estimated for continuous outcome measures, and proportions were calculated for categorical data with 95% confidence intervals (CI). The t test or the Wilcoxon rank-sum test was used for continuous data, and the χ^2 test, for proportions. A multivariate analysis was done using a multiple logistic regression model and outcome measures associated with overweight and obesity were assessed. The odds

ratio (OR) with a 95% CI was used as a measure of association. An alpha error of 5% was considered acceptable.

For intake, the median nutrient value, calorie intake, and percentage of macronutrients from total caloric intake (TCI) were estimated. Results were compared to the dietary reference intake (DRI).²⁰

For georeferencing, the gvSIG software was used to manage geographic information with mapping accuracy, which helped to visualize the sample distribution. No statistical tests were used.

RESULTS

The anthropometric assessment and the survey were completed in 1296 schoolchildren from 70 grades of 22 schools; 362 had a blood sample taken (Figure 1).

Table 1 describes the characteristics of the population.

Anthropometry

Excess weight was observed in 43% of children (95% CI: 40.3-45.7) (Figure 2).

Increased WC was observed in 19.1% (95% CI: 16.91-21.19). The proportion varied by

TABLE 1. Description of the population, n= 1296

Outcome measure	Frequency (%)	Overweight percentage	p	Obesity percentage	p	Excess weight percentage (overweight + obesity)	p
Age group							
6-8 years old	387 (29.8)	23	0.4	18.4	0.9	41.3	0.4
9-14 years old	909 (70.1)	25.2		18.5		43.7	
Type of school							
Public	818 (63.1)	23.6	0.3	19.9	0.07	43.5	0.6
Private	478 (35)	26.2		15.9		42.1	
Sex							
Male	627 (48.4)	23	0.2	22.3	0.0004	45.3	0.1
Female	669 (51.6)	26		14.8		40.8	
Level of education							
Primary	998 (77)	25.9	0.03	19.6	0.04	45.6	0.0005
Secondary	298 (23)	19.8		14.3		34.2	
Living with children < 5 years old							
No	1219 (95.5)	24.9	0.2	18.3	0.3	43.2	0.8
Yes	58 (4.5)	17.2		24.1		41.4	
Maternal level of education							
Incomplete secondary education	635 (49)	25	0.6	19.4	0.4	44.4	0.3
Complete secondary or higher education	661 (51)	24.1		17.6		41.6	
Health coverage							
Social insurance or managed care organization	780 (60.8)	24.9	0.2	18.5	0.9	43.3	0.5
Public sector	501 (39.1)	24		19		42.9	
Breakfast							
Yes	1044 (81.6)	24	0.5	17.7	0.06	41.8	0.03
No	235 (18.4)	26.4		23		49.4	

nutritional status and was 78.2% (95% CI: 71.9-83.6) among obese children, 100% (95% CI: 73.54-100) among severely obese children, 15.8% (95% CI: 12.2-20.2) among overweight children, and 0.28% (95% CI: 0.08-1) among those with a normal weight.

As regards eating habits, 76.84% (95% CI: 74.5-79.1) of children had 4 daily meals; 97.7% (95% CI: 96.8-98.4), 2 meals; and 0.39% (95% CI: 0.2-0.9), only 1 meal.

Multivariate analysis

Two multivariate analysis models were developed to assess associated outcome measures due to: a) excess weight (overweight + obesity) and b) obesity. Age, maternal level of education, number of household members, health coverage, type of school or lunch and dinner habits were not associated with excess weight or obesity.

Breakfast was related to a lower risk for overweight (OR: 0.7, 95% CI: 0.5-0.9) and obesity (OR: 0.7, 95% CI: 0.5-0.9). Attending high school was associated with a lower prevalence of excess weight (OR: 0.45, 95% CI: 0.3-0.7). Male sex was related to a higher risk for obesity (OR: 1.7, 95% CI: 1.3-2.3).

Lab tests

The sociodemographic characteristics of the sub-sample showed no significant differences with the overall sample, so it was representative of it. The percentage of obese children was 18.5%

(95% CI: 14.9-22.8) and of children with excess weight, 41.2% (95% CI: 36.2-46.3).

Besides, 100% of assessed children had normal zinc and folic acid levels; 2 children had vitamin A deficiency; 3, low ferritin levels; and 2, low prealbumin levels.

Anemia was observed in 16 children (4.4%, 95% CI: 2.7-7.1); 13 boys and 3 girls (OR: 4.6, 95% CI: 1.3-16.4, *p*: 0.01). Ten of these children were in the 12-14-year-old group and 14 had a normal weight for their age.

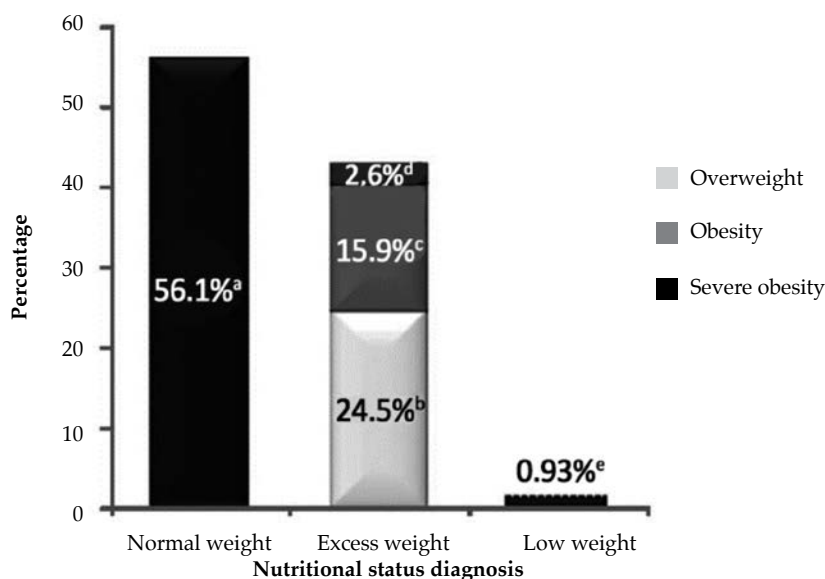
Table 2 shows the results of the biochemical determination of lipid profile.

TABLE 2. Results of biochemical determinations of lipid profile, n= 362

Outcome measure		Percentage	95% CI	
Cholesterol	High	3.9	2.2	6.6
	Borderline	15.8	12.2	20.0
	Normal	80.4	75.8	84.3
LDL	High	9.8	7.1	13.3
	Normal	90.2	86.7	92.9
HDL	Low	8.8	6.3	12.2
	Normal	91.2	87.8	93.7
Triglycerides	High	21.3	17.2	25.9
	Low	14.1	10.8	18.2
	Normal	64.6	59.4	69.5

CI: confidence interval; LDL: low density lipoproteins; HDL: high density lipoproteins.

FIGURE 2. Distribution (%) by final diagnosis of nutritional status, n= 1296



^a (95% CI: 53.4-58.8); ^b (95% CI: 22.1-26.8); ^c (95% CI: 13.9-17.9); ^d (95% CI: 1.7-3.5); ^e (95% CI: 0.9-3.9)

High cholesterol levels were detected in 19.6% of children, ranging from 25.5% among obese children to 17.5% among normal weight children. Such difference was not significant.

High triglyceride levels were found in 21.3%. This percentage ranged from 30.2% (95% CI: 23.4-30.7) among children with excess weight to 15.02% (95% CI:10.2-20.1) among those with a normal weight (OR: 2.4; 95% CI: 1.5-4.1, $p < 0.001$).

Among children with excess weight, obese children had a higher prevalence of high triglyceride levels (overweight: 21.95%, obese: 40%, severely obese: 41.67%); when non-obese children were compared to obese ones, the latter had more than a threefold risk for high triglyceride levels than non-obese children (OR: 3.3, 95% CI: 1.86-5.9, $p < 0.001$).

Intake

The median daily intake of energy was 2136 kcal. The median percentage of proteins compared to the TCI was 13.2%; of carbohydrates, 51.6%, and of lipids, 35.5% (Table 3). The median percentage of lipids compared to the TCI was higher than recommended (< 10%), as well as the saturated fat intake, whereas dietary cholesterol and fiber intake was lower than recommended. Trans fat intake accounted for approximately 2.69% of the TCI, higher than recommended (1%).

Georeferencing

Children distribution was homogeneous across the District of General Pueyrredón in terms of both biochemical and anthropometric parameters. No predominant areas were observed for none of the studied outcome measures (see Annex 3).

DISCUSSION

The results of this study showed a high prevalence of children with excess weight, even higher than that observed in other national studies.^{8,9,10} These results were expected and reflect the growing trend of overweight and obesity and the size of the problem in the selected age group.

The WHO technical report “Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: Report of a joint WHO/FAO expert consultation” described this as an increasingly prevalent public health problem that requires to be addressed by means of a comprehensive strategy. For this reason, the recommendation is to prevent obesity in children and adolescents through the promotion of an active lifestyle, fruit and vegetable consumption, a reduction in screen time, and a restriction of sugar-sweetened beverages and salt.²¹

Among the socioeconomic outcome measures included in the multivariate models, male sex

TABLE 3. Calorie intake by sex and age. Comparison to the dietary reference intake*

Nutrient	6-8 years old						9-14 years old					
	Girls			Boys			Girls			Boys		
	DRI	Percentile		DRI	Percentile		DRI	Percentile		DRI	Percentile	
	50	25-75	50	25-75	50	25-75	50	25-75	50	25-75	50	25-75
Energy 24 h calories/day (kcal)	1519	2024	1722-2315	1614	2075	1548-2404	1856	1945	1844-2790	2082	2394	1582-2532
Proteins (g/day)	38-114	69.9	50-80	40-212	72.5	46-92	46-139	65.4	50-80	52-156	75.6	58-103
Carbohydrates (g/day)	171-247	253.9	202-323	182-262	239.1	198-303	209-302	254	204-329	234-338	307	229-383
Lipids (g/day)	42-59	82.5	47-104	45-63	86.7	50-106	52-72	79.4	54-109	58-81	87.2	63-126
Saturated fatty acids (g/day)	*	25.6	16-38	*	30.2	20-41	*	24.9	16-35	*	29.6	19-44
Polyunsaturated fatty acids (g/day)	9-19	22.3	12-31	10-20	17.6	10-27	12-23	20.3	12-31	13-26	20.1	12-33
Monounsaturated fatty acids (g/day)	----	34.4	18-34	-----	30.8	18-37	-----	26.2	18-36	-----	29.6	21-42
Cholesterol (mg/day)	*	233.3	145-385	*	252.9	133-397	*	249.9	146-378	*	292.7	190-432
Fiber (g/day)	25	8.7	5.4-11.9	25	9.6	6-11	26	8.7	6-12	31-38	10.6	8-14
Calcium (mg/day)	800	690.6	468-1006	800	929.4	543-1231	1100	647.7	407-1034	1100	775.5	320-1115
Vitamin A (µg/day)	275	478.6	291-801	275	564.1	332-897	420	411	246-712	445	502.2	281-768
Iron (mg/day)	4.1	12	9.5-17	4.1	13.3	9-17	5.7	12.7	10-16	5.9	15.3	12-21
Zinc (mg/day)	4	9.8	6.5-13	4	9.9	7-14	7	9.2	7-12	7	11.1	8-14
Folate (µg/day)	160	496.5	343-626	160	469.6	302-626	250	509.5	299-706	250	631	381-857

* As low as possible while consuming a nutritionally adequate diet.

** Dietary reference intake by the Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. National Academy of Sciences 2002-2005.

DRI: dietary reference intake.

was the only one associated with a higher risk for obesity. Such association has been described in the bibliography.²²

In addition, breakfast habit (at least 4 times per week) was observed to be a protective factor against both overweight and obesity; this has been demonstrated in different studies.^{23,24} In a systematic review, H. Szajewska et al. described that children who did not have breakfast had a higher prevalence of overweight and obesity. Breakfast leads to regular eating habits, an adequate energy intake and a healthier food choice. It has been demonstrated that those who do not have breakfast tend to eat snacks high in fat and/or sugar at mid-morning.²⁵⁻²⁷

Regardless of the mentioned outcome measures, attending high school was also associated with a lower risk for excess weight. This may be explained by the eating habits and physical activity among high school children.^{28,29} In the bibliography no association has been established between the level of education and nutritional status; future studies are required to confirm such association and assess potential causes. In this regard, intake was higher than the DRI among children aged 6-8 years, with excess carbohydrate and fat consumption. This, together with the higher overweight and obesity prevalence related to primary school, suggests the influence of an obesogenic environment at this level.

No differences were observed in the prevalence of overweight or obesity in relation to age, sex, type of school (public/private), maternal level of education or health coverage. Besides, no relationship was observed to other factors frequently associated with childhood nutritional status deficiencies, such as maternal age or having siblings younger than 5 years.⁶

A significant percentage of children, who mainly had severe obesity, had a WC > P90. The increase in abdominal fat has been described as a risk factor for cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study, which was conducted in children aged 5-17 years, showed an association between central fat mass distribution measured by WC and abnormal triglyceride, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and insulin levels.³⁰ Hirschler et al. described, among Argentine schoolchildren aged 6-13 years, a prevalence of WC > P90 of 0% (normal weight), 28.6% (overweight), and 87.5% (obesity), which was similar to our results that indicated 51% of children with a WC > P90 had at least one risk

factor for cardiovascular disease.³¹

Once lab test data are analyzed, it is worth noting that a significant proportion of children had high cholesterol levels, even children with normal weight. Some studies refer that excess weight is associated with higher total cholesterol, LDL, and triglyceride levels and a lower HDL level.³²

Based on our findings, determining triglyceride levels in obese children may help to detect approximately 40% of those who have an increase in this parameter. However, this excludes children with a normal weight, who probably have a greater representation of the genetic component and may be at risk for cardiovascular disease in the future.

Practically no vitamin or mineral deficiencies were observed.

The prevalence of anemia observed here was very low. This was expected in the studied age group. A lower prevalence of anemia has been described in schoolchildren compared to early childhood and adolescence⁸ given the improved adaptation between intake and nutritional requirements. Flour fortification as per Law no. 25630 (2002) may have contributed to a reduction in anemia in Argentina. However, specific studies are required to account for such finding.

The geographic distribution of children with excess weight was homogeneous across the District of General Pueyrredón. This demonstrates that such health problem is not exclusive of a specific sector or geographic area.

For dietary intake analysis, a 24-hour recall interview was used. The disadvantage of this tool is under-recording but it is the recommended instrument for population studies. For this reason, the study included food fact sheets, visual aids, and a standardized recall template with foods that are generally left out. Given the monotonous diet, all foods were included in the SARA software and analyzed.

Calcium intake was insufficient compared to the DRI, especially in the 9-14-year-old group, which may be explained by the increase in energy requirements and an inadequate dairy intake.³³

Fiber intake was low in all age groups. Total fat intake was high at the expense of saturated fat; trans fat intake was twice the recommended values and dietary cholesterol was lower than recommended.

High blood cholesterol and triglyceride levels are consistent with excessive intake of total, trans, and saturated fats, which may increase the risk for cardiovascular disease.^{21,34}

This study has been conducted based on a reliable methodology for weight, height, waist, and biochemical parameter measurements. Some of the limitations of this study are the lack of data on outcome measures such as physical activity, screen time, and other factors related to excess weight.

CONCLUSION

The prevalence of excess weight was higher than what has been previously reported. The risk for obesity was higher among boys, and breakfast appeared as a protective factor against both overweight and obesity. In turn, a low-fiber and high-fat intake and high blood cholesterol and triglyceride levels have been reported, which altogether reveal that overnutrition is a prevalent public health problem. ■

Acknowledgments

We would like to thank Hugo Casarsa, M.D., Director of HIEMI "V. Tetamanti," for making the study possible.

The authorities of the Departments of Health and Education of the Municipality of General Pueyrredón and the PBA.

The Departments of Nursing Management and Teaching, Pediatrics, Laboratory, and Social Services, the Nutritional Support Division, the Areas of Diet and Diet Therapy, and the Head of the Outpatient Offices of HIEMI "V. Tetamanti" for their technical knowledge to carry out the internal review for the conceptual design.

The coordinators and teachers from the Certification in Nursing of the "Programa Eva Perón" conducted by the Ministry of Health of the PBA for helping us with the human resources.

The parents and children, for their selfless cooperation.

And the collaborators, for their knowledge and experience in developing the study (see Annex 4).

REFERENCES

1. Sánchez Echenique M. Aspectos epidemiológicos de la obesidad infantil. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2012;14(Supl 21):9-14.
2. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: WHO, 2004. [Accessed on: May 19th, 2016]. Available at: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/goals/en/index.html>
3. Ballesteros Arribas JM, Dal-Re Saavedra M, Pérez-Farinós N, et al. La estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad (estrategia NAOS). *Rev Esp Salud Pública* 2007;81(5):443-9.
4. ArancetaBartrina J, Pérez Rodrigo C, Ribas Barba L, et al. Epidemiología y factores determinantes de la obesidad

- infantil y juvenil en España. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005;7(Supl 1):S13-20.
5. Grandy G, Weisstaub G, López de Romaña D. Deficiencia de hierro y zinc en niños. *Rev Bol Ped* 2010;49(1):25-31.
6. Calvo EB, Aguirre P. Crisis de la seguridad alimentaria en la Argentina y estado nutricional en una población vulnerable. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(1):77-90.
7. Rivera JA, Barquera S, González-Cossio T, et al. Nutrition transition in Mexico and in other Latin American countries. *Nutr Rev* 2004;62(7 Pt 2):S149-57.
8. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, ENNyS. Documento de Resultados, 2007. Buenos Aires: Ministerio de Salud. [Accessed on: September 2012]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000257cnt-a08-ennys-documento-de-resultados-2007.pdf>.
9. Ferrante D, Linetzky B, Ponce M, et al. Prevalencia de sobrepeso, obesidad, actividad física y tabaquismo en adolescentes argentinos: Encuestas Mundiales de Salud Escolar y de Tabaco en Jóvenes, 2007-2012. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):496-503.
10. Kovalskys I, IndartRougier P, Amigo MP, et al. Ingesta alimentaria y evaluación antropométrica en niños escolares de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(1):9-14.
11. Duelo Marcos M, Escribano Ceruelo E, Muñoz Velasco F. Obesidad. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009;11(Supl 16): 239-257.
12. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Argentina. [Accessed on: September 2012]. Available at: <http://www.indec.gov.ar/>.
13. Benoist B, McLean E, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Base de datos mundial sobre la anemia de la OMS, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008. [Accessed on: August 23th, 2017]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9789241596657_eng.pdf.
14. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Sociedad Argentina de Pediatría. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 2013. [Accessed on: March 2013]. Available at: http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf.
15. Comité Nacional de Nutrición. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):198-203.
16. Gil Hernández A. Métodos para la evaluación de la ingesta de alimentos. In *Tratado de Nutrición. Composición y calidad Nutritiva de los Alimentos*. 2.^a ed. Madrid: Panamericana; 2010.p.594-6.
17. López BL, Longo NE, Carballido PM, et al. Validación del uso de modelos fotográficos para cuantificar el tamaño de las porciones de alimentos. *Rev Chil Nutr* 2006;33(3):480-7.
18. Patrones Internacionales de Crecimiento Infantil de la OMS. Buenos Aires: Ministerio de Salud. [Accessed on: September 2012]. Available at: http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/maternoinfantil/files/2012/05/1-evaluacion_curvas_final1.pdf.
19. Torresani ME. Manual Práctico de Dietoterapia del Niño. 1.^a Cátedra de Dietoterapia del Niño. Carrera de Nutrición de la Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires: Akadia; 2011.
20. Dietary Reference Intakes (DRIs): Estimated Average Requirements. [Accessed on: August 2017]. Available at: <https://www.nap.edu/read/13050/chapter/24#1105>.
21. Organización Mundial de la Salud. Dieta, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas: informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. Ginebra: OMS, 2003. Serie de Documentos Técnicos: 916. [Accessed on:

- March 12th, 2014]. Available at: www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_916_spa.pdf.
22. Goldberg L, Ferrante D, Konfino J, et al. 2.^a Encuesta Mundial de Salud Escolar. Argentina 2012. Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud. Noviembre de 2013. [Accessed on: February 2014]. Available at: http://www.msal.gob.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-09_informe-EMSE-2012.pdf.
 23. Berta E, Fugas V, Walz F, et al. Estado nutricional de escolares y su relación con el hábito y calidad del desayuno. *Rev Chil Nutr* 2015;42(1):45-52.
 24. Henríquez Sánchez P, Doreste Alonso J, Laínez Sevillano P, et al. Prevalencia de obesidad y sobrepeso en adolescentes canarios: relación con el desayuno y la actividad física. *Med Clin* 2008;130(16):606-10.
 25. Nicklas TA1, Reger C, Myers L, et al. Breakfast consumption with and without vitamin mineral supplement use favorably impacts daily nutrient intake of ninth-grade students. *J Adolesc Health* 2000;27(5):314-21.
 26. Wyatt HR, Grunwald GK, Mosca CL, et al. Long-term weight loss and breakfast in subjects in the National Weight Control Registry. *Obes Res* 2002;10(2):78-82.
 27. Szajewska H, Ruszczynski M. Systematic review demonstrating that breakfast consumption influences body weight outcomes in children and adolescents in Europe. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50(2):113-9.
 28. Arriscado Alsina D, Muros Molina JJ, Zabala Díaz M, et al. Influencia del sexo y el tipo de escuela sobre los índices de sobrepeso y obesidad. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2014;16(64):e139-46.
 29. Poletti HO, Barrios L. Sobrepeso, obesidad, hábitos alimentarios, actividad física y uso del tiempo libre en escolares de Corrientes (Argentina). *Rev Cubana Pediatr* 2007;79(1). [Accessed on: October 14th, 2016]. Available at: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000100006&lng=es.
 30. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103(6 Pt 1):1175-82.
 31. Hirschler V, Delfino AM, Clemente G, et al. ¿Es la circunferencia de cintura un componente del síndrome metabólico en la infancia? *Arch Argent Pediatr* 2005;103(1):7-13.
 32. Barja S, Barrios X, Arnaiz P, et al. Niveles de lípidos sanguíneos en escolares chilenos de 10 a 14 años de edad. *Nutr Hosp* 2013;28(3):719-25.
 33. Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. Estudio de patrones de consumo de lácteos y calcio en población argentina – CESNI 2012. [Accessed on: October 13th, 2016]. Available at: <http://www.cesni.org.ar/archivos/observatorio/PAPGCL.pdf>.
 34. Ballesteros-Vásquez M, Valenzuela-Calvillo L, Artalejo-Ochoa E, et al. Ácidos grasos trans: un análisis del efecto de su consumo en la salud humana, regulación del contenido en alimentos y alternativas para disminuirlos. *Nutr Hosp* 2012;27(1):54-64.

ANNEX 1
Socioeconomic data collection sheet

This **survey** is part of the study on the nutritional status of schoolchildren from the District of General Pueyrredón. You should know that data **will not be used for any other purposes and that children's names and data will not be disclosed in reports.**

Please take 10 minutes to complete this survey. Thank you!

DATE OF SURVEY ____/____/____ ID

Child's last and first names: _____

ID no.: _____

Date of Birth: __/____/____ Sex: Male Female

Place of birth: _____

Address: _____

School: _____ Grade: _____

1. What meals does the child usually have? (You may choose more than one) at least 4 times per week

Breakfast Lunch Afternoon snack Dinner

2. How old is the mother or caregiver? Age: __ years old.

3. Mother's or caregiver's level of education: (Choose only the highest level attained).

None Incomplete primary education Complete primary education
 Incomplete secondary education Complete secondary education
 Incomplete university education Complete university education

4. Health coverage. What type(s) of health coverage or insurance does the child currently have?

Social insurance / managed care organization
 No coverage, receives care at a public primary health care center or hospital

5. Who else shares the household, including you?

Write down the relationship that each member of the household has with the child (e.g., father or mother's spouse, mother, sibling, uncle, etc.)	AGE

Thank you for your help!

ANNEX 2

Anthropometric and biochemical assessment of nutritional status and dietary intake of children aged 6-14 years, Province of Buenos Aires, Argentina

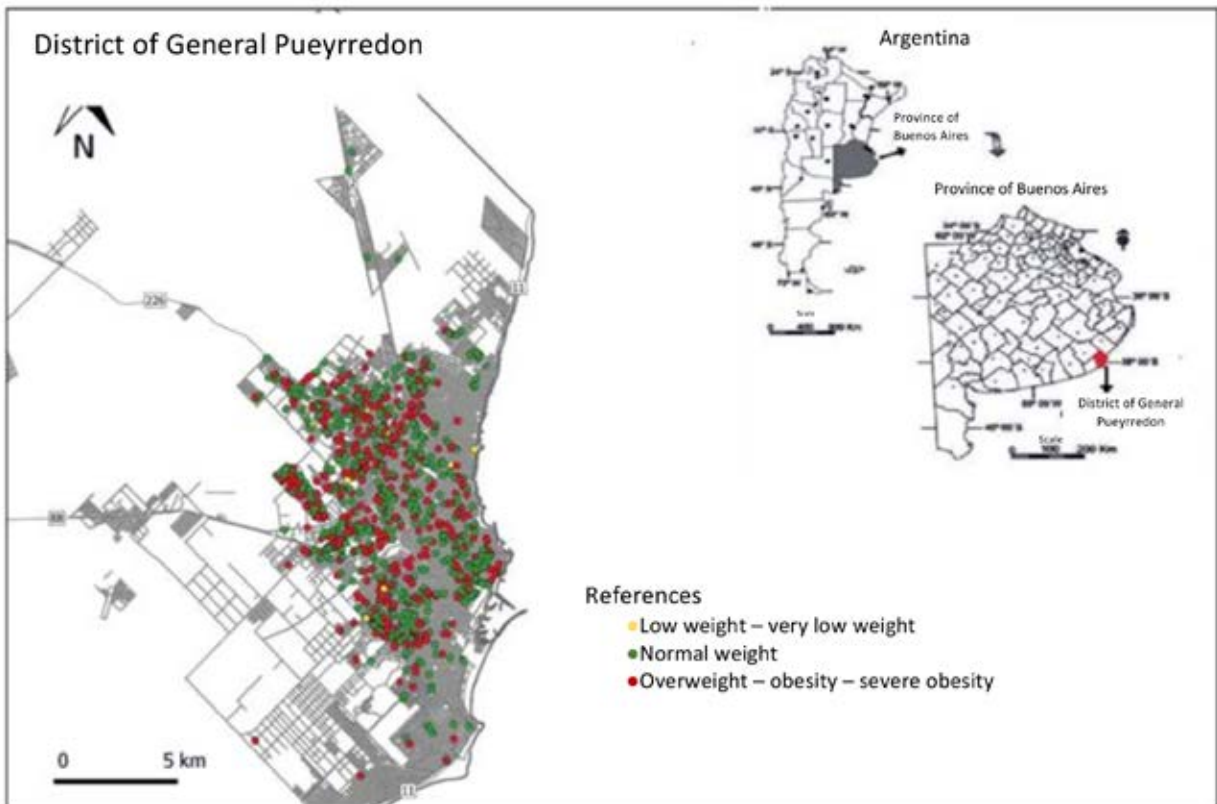
ANTHROPOMETRIC REGISTRY SHEET				SCHOOL: _____ DATE: ____/____/____ NAME OF PERSON RECORDING DATA: _____					
ID	ID no.	LAST AND FIRST NAMES	GRADE	SEX	DATE OF BIRTH	WEIGHT (kg)	HEIGHT (cm)	WAIST CIRCUM FERENCE (cm)	REMARKS
						1	1	1	
						2	2	2	
						3*	3*	3*	
						1	1	1	
						2	2	2	
						3*	3*	3*	
						1	1	1	
						2	2	2	
						3*	3*	3*	
						1	1	1	
						2	2	2	
						3*	3*	3*	
						1	1	1	
						2	2	2	
						3*	3*	3*	
						1	1	1	
						2	2	2	
						3*	3*	3*	
						1	1	1	
						2	2	2	
						3*	3*	3*	
						1	1	1	
						2	2	2	
						3*	3*	3*	

* A third measurement is made if the two first measurements show a difference of 1 cm or more..

ANNEX 3

Distribution of children by nutritional status.

District of General Pueyrredón, Province of Buenos Aires, Argentina



ANNEX 4

Collaborators

Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil “V. Tetamanti”: Lic. Silvana Pinto, Nutr. Claudia Guridi, Lic. Carolina Echarri, Lic. Natalia García, Lic. Fernanda Paglione, Lic. Rocío Silva, Lic. Agustina Basso, Lic. Paola Buscaglia, Lic. Silvana Barragán, Lic. Malena Bouza, Dra. Pilar López, Dra. Ana Cabral, Dra. María Rossi, Lic. Cruz Costantini, Lic. Eugenia Epele, Lic. Adriana Mascolo, Lic. Daniela Ortega, Lic. Estefanía Agostini, Lic. Estefanía André, Lic. Mercedes Pereira, Enf. Marta Rus, Enf. Sonia Martínez, Enf. Silvana Pose, Enf. Nieves Alanis, Aux. Enf. Carmen Monroy, Aux. Enf. Cristina Gómez, Enf. Almirón María, Enf. Fabián Vázquez, Enf. Laura Armúa, Dra. Nilda Parisi, Dra. Alina Guarino, Lic. Ana Algañaraz, Lic. Patricia Pastrana, Lic. Estela Todisco, Lic. Delia Fagoaga, Bioq. Paola Rolandi, Bioq. Valeria Cavallaro, Bioq. Magalí Ramadori, Bioq. Carolina Noya, Téc. Marchena Flavia, Promotora Elvira Cisneros, Promotora Sandra Mascioli, Promotora Juliana Girard Riat, Promotor Sergio Lombardo.

Department of Health of the Municipality of General Pueyrredón: Lic. Soledad Iacoponi, Dra. Iabranka Juhsic, Dr. Edgardo Marambio Catan, Lic. Estefanía Oteiza, Lic. Constanza Pagano, Lic. María Teresa Martínez.

Department of Education of the Municipality of General Pueyrredón: Dr. Martín Zemel.

Universidad Nacional de Mar del Plata: MSC Mónica Tomas, Cart. Virginia Bernasconi, Cart. Marcelo Farenga.

Central Office for Region 19 of Private Education Management. Provincial Division of Private Management: Lic. Ana Carolina Di Alessio.

Universidad Nacional de La Plata: Dr. Marcelo Tavella.

Pediatric Research and Development Institute (Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP) “Prof. Dr. Fernando E. Viteri”: Dr. Horacio González, Bioq. Natalia Matamoros, Bioq. Fernanda Santandreu, Bioq. Enrique Martins, Bioq. Ana Varea.

Ministry of Health of the Province of Buenos Aires: Lic. Nadia Attie, Lic. Paula Das Neves, Lic. Mónica López.

Universidad Nacional de Buenos Aires: Lic. Natalia Elorriaga.

Florida International University (EE. UU.): Dr. Noël Barengo.

Mexican Public Health Institute: Dr. Juan Rivera.

Institute of Nutrition and Food Technology (Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos de la Universidad de Chile (INTA): Dr. Ricardo Uauy.

Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: hospitalización y riesgo de letalidad en 10 centros pediátricos de Argentina

Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: hospitalization and case fatality risk in 10 pediatric facilities in Argentina

Dra. Ángela Gentile^a, Dra. Julia Bakir^a, Dra. Gabriela Ensínck^b, Dr. Aldo Cancellara^c, Dr. Enrique V. Casanueva^d, Dra. Verónica Firpo^e, Dr. Martín Carusó^f, Dra. María F. Lución^a, Dr. Alejandro Santillán Iturres^g, Dra. Fabiana Molina^h, Dr. Héctor J. Abateⁱ, Dra. Andrea Gajo Gane^j, Dr. Santiago López Papucci^b y Grupo de Trabajo de *Staphylococcus aureus**

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Hospital de Niños Víctor Vilela, Rosario, Santa Fe.
- Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Hospital de Niños de San Justo, Buenos Aires.
- Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán.
- Hospital de Niños Dr. Héctor Quintana, Jujuy.
- Hospital de Niños Eva Perón, San Fernando del Valle de Catamarca.
- Hospital de Niños Orlando Alassia, Santa Fe.
- Hospital Pediátrico Humberto Notti, Guaymallén, Mendoza.
- Hospital Pediátrico J. Pablo II, Corrientes.

Correspondencia:
Dra. Ángela Gentile:
angelagentile21@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-3-2017
Aceptado: 29-8-2017

RESUMEN

Introducción. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad (SAMR-C) son prevalentes en Argentina y el mundo; pueden tener evolución grave.

Objetivos: Estimar tasa de hospitalización y factores de riesgo de letalidad de la infección por SAMR-C.

Métodos. Estudio analítico transversal. Se incluyeron todos los pacientes ≤ 15 años con infección por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad (SA-C) hospitalizados en 10 centros pediátricos, entre enero/2012-diciembre/2014. **Resultados.** Del total de 1141 pacientes con infección por SA-C, 904 (79,2%) fueron SAMR-C. La tasa de hospitalización de casos de SAMR-C (por 10 000 egresos) en < 5 años fue 27,6 en 2012, 35,2 en 2013 y 42,7 en 2014 ($p=0,0002$). El grupo de 2-4 años fue el más afectado: 32,2, 49,4 y 54,4, respectivamente ($p=0,0057$). Las presentaciones clínicas fueron infección de piel y partes blandas (IPPB): 66,2%; neumonía: 11,5%; sepsis/bacteriemia: 8,5%; osteomielitis: 5,5%; artritis: 5,2%; absceso de psoas: 1,0%; pericarditis/endocarditis: 0,8%; meningitis: 0,6%; otras: 0,7%. La resistencia antibiótica fue, para eritromicina, 11,1%; clindamicina, 11,0%; gentamicina, 8,4%; trimetoprima-sulfametoxazol: 0,6%. Todas las cepas fueron sensibles a vancomicina. La letalidad fue 2,2% y los factores de riesgo asociados fueron [OR (IC 95%)] edad ≥ 8 años (2,78; 1,05-7,37), neumonía (6,37; 2,37-17,09), meningitis (19,53; 2,40-127,87) y sepsis/bacteriemia (39,65; 11,94-145,55).

Conclusiones. La tasa de infección por SAMR-C

fue alta; la tasa de hospitalización aumentó en 2013-14; el grupo de 2-4 años fue el más afectado. Presentaron mayor riesgo de letalidad los ≥ 8 años y las clínicas de neumonía, meningitis y sepsis. **Palabras clave:** infecciones estafilocócicas, letalidad, factores de riesgo, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e47>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e47>

Cómo citar: Gentile Á, Bakir J, Ensínck G, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: hospitalización y riesgo de letalidad en 10 centros pediátricos de Argentina. Arch Argent Pediatr 2018;116(1):e47-e53.

Glosario

h: horas
IPPB: infección de piel y partes blandas
OR: odds ratio
PCV13: vacuna neumocócica conjugada 13 valente
PVL: leucocidina Pantón-Valentine
SA: *Staphylococcus aureus*
SA-C: *Staphylococcus aureus* de la comunidad
SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes

* Grupo de trabajo de *Staphylococcus aureus*: Lic. Dra. Nanci Míguez, Dra. Ivana Morales, Dra. Laura Miño, Dra. Macarena Uranga, Dra. Norma Fernández, Dra. María R. Miranda, Dra. Patricia Carrizo Herrera, Dr. Pablo Scoleri, Bioq. María R. Baroni y Dra. Carolina Aguirre.

SAMR-C: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad

SAMR-H: *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes de origen hospitalario

SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino sensibles

TMP-SMZ: trimetoprima-sulfametoxazol

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus (SA) es un microorganismo ampliamente distribuido en el medio. Coloniza la piel y las membranas mucosas del 30% al 50% de los niños y adultos sanos. Puede causar un amplio espectro de infecciones, desde las leves de la piel y tejidos blandos hasta las invasivas, como neumonía, bacteriemia y sepsis.¹

Años después de la introducción de la meticilina, en 1959, se informaron brotes de infecciones por SA meticilino resistentes (SAMR).² Inicialmente, los casos de infección por SAMR eran de origen hospitalario (SAMR-H) o asociados a la atención médica.³

A partir de los noventa, se informaron casos de pacientes colonizados o infectados con cepas de SAMR adquiridas en la comunidad (SAMR-C) en distintas áreas de los Estados Unidos y el mundo.^{4,5} Los brotes documentados se registraron en comunidades con condiciones de hacinamiento, presidiarios, reclutas, niños en guarderías, deportistas de contacto, homosexuales y adictos endovenosos. Presentaron, principalmente, infecciones de piel y partes blandas (IPPB) y algunos casos evolucionaron a enfermedad invasiva.^{6,7}

En la Argentina, Paganini y cols., identificaron estas infecciones en un hospital pediátrico hacia el año 2004⁸ y luego informaron en un estudio multicéntrico tasas de SAMR-C que superaban el 60% en la mayoría de los centros.⁹ Otros trabajos nacionales más recientes, con diferentes metodologías, notificaron tasas del 55% en 66 hospitales de adultos y pediátricos, en noviembre de 2009,¹⁰ y resistencia del 65% en infecciones bacteriémicas por SA de la comunidad (SA-C).¹¹

Las cepas SAMR-C mostraron un patrón de sensibilidad a los antibióticos diferente de las de origen hospitalario. Estas últimas eran, en general, multiresistentes, mientras que las cepas comunitarias presentaban solamente resistencia a la meticilina, con sensibilidad variable a eritromicina/clindamicina y alta sensibilidad a trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ).⁴

Si bien los genes que codifican la resistencia a meticilina de las cepas hospitalarias y comunitarias

son los mismos, el *cassette* cromosómico estafilocócico en el cual están integrados esos genes es diferente, lo que indica que las cepas de la comunidad no representan una diseminación de las cepas hospitalarias.^{12,13} Asimismo, una citotoxina llamada leucocidina Pantón-Valentine (PVL) presente en las cepas SAMR-C y en algunas SA meticilino sensibles (SAMS) se asoció a IPPB,^{4,14} invasividad, osteomielitis, neumonía necrotizante y mal pronóstico.^{4,14-18} Sin embargo, recientemente, se ha discutido su rol como determinante de virulencia.¹⁹

Los objetivos del presente estudio fueron estimar la tasa de hospitalización de la infección por SAMR-C, describir las características clínico-epidemiológicas y microbiológicas de los pacientes, y analizar los factores de riesgo de letalidad en centros seleccionados que representaban diferentes áreas del país.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño: Estudio epidemiológico observacional transversal, con captura prospectiva de datos.

Lugar de estudio: Participaron 10 centros pediátricos (según regiones).

- Noroeste: Hospital del Niño Jesús (Tucumán), Hospital de Niños H. Quintana (Jujuy), Hospital de Niños E. Perón (Catamarca).
- Nordeste: Hospital Pediátrico J. Pablo II (Corrientes).
- Cuyo: Hospital Pediátrico H. Notti (Mendoza).
- Centro: Hospital de Niños Víctor J. Vilela (Rosario), Hospital de Niños O. Alassia (Santa Fe).
- Buenos Aires: Hospital de Niños de San Justo (Bs. As.), Hospital de Niños P. de Elizalde (Ciudad Autónoma de Buenos Aires –CABA–), Hospital de Niños R. Gutiérrez (CABA).

Todos los centros contaban con recursos humanos, logísticos e infraestructura adecuada para la atención del paciente internado, realización de diagnóstico por imágenes y estudios bacteriológicos.

Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los pacientes ≤ 15 años con infección por SA-C, hospitalizados en los 10 centros pediátricos, entre enero de 2012 y diciembre de 2014 inclusive.

Los pacientes fueron ingresados a través de la vigilancia epidemiológica activa en las salas de internación. Posteriormente, se completó una ficha confeccionada para tal fin en la que constaban datos referentes al centro participante, código de identificación del paciente, fecha de

ingreso, datos demográficos, variables clínico-epidemiológicas (edad, sexo, vacunación, número de personas en la casa, número de personas que dormían juntas, nivel socioeconómico, enfermedades subyacentes, estado nutricional, tabaquismo pasivo, internaciones previas en el último año, antibióticos previos en los últimos 3 meses), formas clínicas, cultivos bacteriológicos y susceptibilidad antibiótica, sitios de aislamiento, tratamiento antibiótico y evolución clínica (complicaciones y estado al egresar).

Además, se completó una planilla mensual de número de casos con infección por SA-C y SAMR-C, y número total de egresos hospitalarios.

Definiciones

Caso de infección por SA-C: Paciente que presentó aislamiento de SA de un sitio normalmente estéril en forma ambulatoria, dentro de las primeras 48 horas (h) del ingreso al hospital o después de las 48 h de hospitalización, pero con clara evidencia clínica que sugería que la infección había sido adquirida en la comunidad [ej.: paciente sin internación previa que ingresaba con osteomielitis y, después de 48 h, se le realizaba drenaje quirúrgico, en cuya muestra desarrolló SA].^{4,20}

Caso de infección por SAMR-C: Ídem caso a) en el cual se identificó SAMR.

Para definir el *nivel socioeconómico*, se utilizó el test de Graffar-Méndez Castellanos²¹ y se simplificó la clasificación en nivel alto (correspondiente al estrato I), medio (estratos II y III) y bajo (estratos IV y V).

Las *enfermedades subyacentes* incluyeron aquellas que comprometían la piel (tales como varicela, quemadura, traumatismo, dermatopatía, perforación, otras), enfermedades pulmonares crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfisema y asma), enfermedades cardiovasculares (defectos congénitos del corazón, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatías, cardiopatía hipertensiva, hipertensión pulmonar, cardiopatía valvular, arritmias), enfermedades del hígado y del riñón, enfermedades metabólicas (como la diabetes), problemas neurológicos o del neurodesarrollo (parálisis cerebral, convulsiones, apoplejía, retraso mental, lesiones medulares o distrofias musculares), alteraciones hematológicas (anemia, asplenia funcional o anatómica), trastornos cromosómicos y genéticos, inmunosupresión debida a enfermedad o medicamentos (ej.: infección por virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–, cáncer o corticoterapia a largo plazo) y déficit de complemento.

El diagnóstico del *estado nutricional* se efectuó según edad, peso y talla. Se siguieron los lineamientos de la Sociedad Argentina de Pediatría del año 2013²² para la definición de obesidad (puntaje $z > 2$) y desnutrición (puntaje $z < 2$ o un percentilo de peso para la edad < 3).

Se consideró *tabaquismo pasivo* [criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS)] la exposición involuntaria al humo ambiental de tabaco (HAT) durante más de 15 minutos por día, más de 1 vez por semana.

SA fue identificado mediante los métodos convencionales en los laboratorios de Bacteriología de los respectivos hospitales. Los antibiogramas se interpretaron según las normas del *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* vigentes.²³

Consideraciones éticas

Toda la información obtenida fue almacenada en una base de datos de acceso restringido. Los datos personales fueron registrados por medio de un código alfanumérico para que los investigadores estuvieran ciegos a la identificación del paciente.

El estudio contó con la aprobación de los Comités de Ética en Investigación de los hospitales respectivos.

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados en media \pm desvío estándar, mediana (rango) para la variable numérica edad. Las variables categóricas se expresaron en términos de porcentaje y se analizaron con el test χ^2 con corrección de Yates.

Fueron identificados, inicialmente, los siguientes factores de riesgo potenciales de letalidad: variables clínico-epidemiológicas y formas clínicas, y la medida de asociación utilizada fue el *odds ratio* (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Finalmente, se realizó regresión logística para determinar los predictores independientes y se incluyeron, en forma manual, aquellas variables independientes que tuvieron una $p = 0,10$ o menor en el estudio univariado.

Se consideró como significativo un valor de p menor de 0,05.

La tasa de hospitalización de casos por SAMR-C anual se calculó dividiendo el total de casos de infección por SAMR-C por el total de egresos por año y por grupo etario, multiplicado por 10000.

Para el análisis descriptivo y univariado y para el cálculo del chi cuadrado de tendencia de las tasas de hospitalización, se utilizó el programa Epi Info versión 7 (CDC, Atlanta). Para el análisis multivariado, se utilizó el programa SPSS Statistics versión 17.0.

RESULTADOS

Sobre un total de 252050 pacientes internados en los 10 centros, 1141 (0,45%) eran casos con infección por SA-C y, de estos, 904 (79,2%) fueron SAMR-C. En las *Tablas 1 y 2*, se presentan las tasas de hospitalización anuales de casos de SA-C y SAMR-C por grupo etario, respectivamente.

Del total de 904 pacientes con infección por SAMR-C, la media de edad fue 63,7 meses (desvío estándar 55,5); la mediana, de 44,0 meses (rango 1-190); 33,5% eran < 2 años; y 61,5%, de sexo masculino. El 51,4% portaba carnet de vacunación, de los cuales 90,5% tenía vacuna *Haemophilus influenzae b* y 66,3% (134/202) de los < 24 meses tenía vacuna neumocócica conjugada 13 valente (PCV13). El 33,1% era de nivel socioeconómico medio y el 65,3%, bajo. En 830 casos, se consignó el número de personas en la casa, que fue > 5 en el 49,6%; asimismo, el número de personas en la habitación > 3 fue del 37,2% (294/790). El 35,0% (316/904) de los casos presentaba enfermedad de base (96 casos con más de una enfermedad), que, en orden de frecuencia, fueron las siguientes: la enfermedad respiratoria crónica

(33,5%), enfermedad dermatológica (20,9%), anemia (19,7%), enfermedad neurológica (8,3%), enfermedad cardiovascular (2,9%), enfermedad genética (1,7%), enfermedad renal/metabólica (1,5%), enfermedad hepática (0,5%), desnutrición (4,3%), obesidad (2,6%), inmunosupresión (4,1%). El 4,2% de los casos tenía antecedente de prematuridad; 19,2%, tabaquismo pasivo; 14,7%, internaciones previas en el último año, y 7,7%, tratamiento antibiótico previo en los últimos 3 meses.

Cuatro pacientes presentaron infecciones mixtas, 3 casos de SAMR-C y *Haemophilus influenzae b* y 1 caso de SAMR-C y *Streptococcus β* hemolítico grupo A.

Las presentaciones clínicas se describen en la *Tabla 3*; presentaron formas clínicas combinadas 227 pacientes.

El 60,2% (451/749) de las IPPB correspondían a pacientes sin factores predisponentes relacionados con los servicios de salud (enfermedad de base o antecedente de hospitalización en el último año). Asimismo, 6 de los 7 casos de meningitis también eran pacientes previamente sanos.

El diagnóstico microbiológico se realizó a partir de 1003 muestras: piel/tejido blando (67,4%), sangre (16,8%), líquido pleural (8,0%), líquido articular (4,3%), hueso (2,4%), líquido cefalorraquídeo (LCR) (0,6%), otros (0,5%). La resistencia antibiótica de las cepas de SAMR-C se describe en la *Figura 1*.

TABLA 1. Tasas de hospitalización de casos de infección por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad por grupo etario, en 10 centros hospitalarios, Argentina, 2012-2014

Grupo etario	2012			2013			2014			Significación estadística <i>p</i>
	Egresos	n	Tasa por 10000	Egresos	n	Tasa por 10000	Egresos	n	Tasa por 10000	
0-23 meses	35979	112	31,1	32029	134	41,8	32787	145	44,2	0,0126
24-59 meses	17990	77	42,8	15987	97	60,7	15447	95	61,5	0,0291
< 5 años	53969	189	35,0	48016	231	48,1	48234	240	49,8	0,0004
5-15 años	35980	128	35,6	32460	167	51,4	33391	186	55,7	0,0002

TABLA 2. Tasas de hospitalización de casos de infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad por grupo etario, en 10 centros hospitalarios, Argentina, 2012-2014

Grupo etario	2012			2013			2014			Significación estadística <i>p</i>
	Egresos	n	Tasa por 10000	Egresos	n	Tasa por 10000	Egresos	n	Tasa por 10000	
0-23 meses	35979	91	25,3	32029	90	28,1	32787	122	37,2	0,0127
24-59 meses	17990	58	32,2	15987	79	49,4	15447	84	54,4	0,0057
< 5 años	53969	149	27,6	48016	169	35,2	48234	206	42,7	0,0002
5-15 años	35980	99	27,5	32460	125	38,5	33391	156	46,7	0,0001

La tasa de letalidad global fue del 2,2% (20/904) y los factores de riesgo asociados fueron la edad ≥ 8 años, las formas clínicas de neumonía, meningitis y sepsis/bacteriemia (Tabla 4). El predictor independiente de letalidad fue la manifestación clínica de sepsis/bacteriemia (OR 44,07; 12,07-160,87).

Las infecciones graves de tejidos blandos (fascitis y miositis) y las variables clínico-epidemiológicas, tales como sexo, vacunación, nivel socioeconómico, número de personas en la casa, número de personas que dormían juntas, enfermedad de base, prematurez, tabaquismo pasivo, internaciones previas en el último año y antibióticos previos en los últimos 3 meses, no se asociaron a mayor letalidad por infección por SAMR-C.

TABLA 3. Formas clínicas de los casos de infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad, en 10 centros hospitalarios, Argentina, 2012-2014

Forma clínica	N	%
Infección de piel y partes blandas*	749	66,2
Neumonía	130	11,5
Sepsis/bacteriemia	97	8,5
Osteomielitis	62	5,5
Artritis	59	5,2
Absceso del psoas	11	1,0
Pericarditis/endocarditis	9	0,8
Meningitis	7	0,6
Absceso renal	2	0,2
Absceso hepático	2	0,2
Peritonitis	2	0,2
Orquitis	1	0,1
	1131	100,0

* 27 casos de miositis y 4 casos de fascitis.

DISCUSIÓN

Las infecciones por SAMR-C son prevalentes en Argentina, así como en varios países del mundo^{4,5,8,9} y pueden tener evolución grave.¹⁵⁻¹⁸

En la actualidad, se reconoce que estas infecciones se producen en tres grupos específicos: las de origen hospitalario, las de la comunidad en pacientes con factores predisponentes relacionados con los servicios de salud y las de la comunidad en pacientes sin factores predisponentes.^{24,25} En el presente estudio, no se analizaron las primeras, pero sí las otras dos categorías en conjunto.

En nuestro estudio, la meticilino resistencia de la comunidad fue de casi el 80%, mayor que la informada en los trabajos nacionales mencionados. Este aumento podría atribuirse a diferencias metodológicas en la inclusión de pacientes en los diferentes trabajos.⁸⁻¹¹

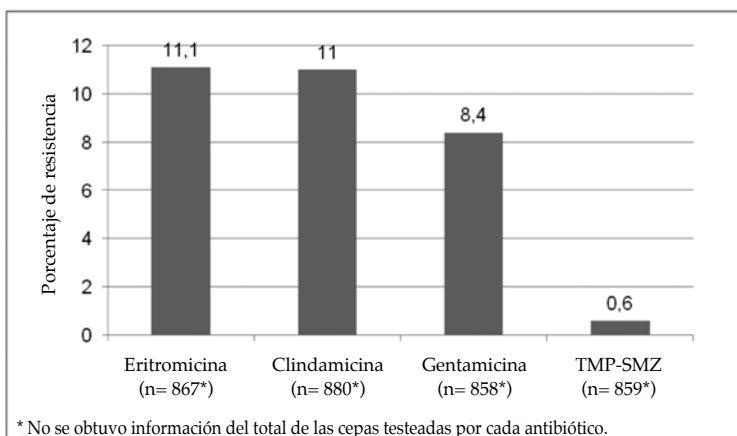
Asimismo, se observó una tasa de hospitalización creciente de infección por SAMR-C a través de los 3 años de estudio.

TABLA 4. Factores de riesgo asociados a letalidad por infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad, en 10 centros hospitalarios, Argentina, 2012-2014

Factor de riesgo	Letalidad		OR (IC 95%)
	N	%	
Sepsis/bacteriemia	16/97	16,5	39,65 (11,94-145,55)
Meningitis	2/7	28,6	19,53 (2,40-127,87)
Neumonía	10/130	7,7	6,37 (2,37-17,09)
Edad ≥ 8 años	10/244	4,1	2,78 (1,05-7,37)

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

FIGURA 1. Resistencia antibiótica de las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad en 10 centros hospitalarios, Argentina, 2012-2014



Estos hallazgos podrían explicarse por un fenómeno fundamentalmente ecológico: la colonización nasal con *SA* aumentaría en los niños que han sido inmunizados con la vacuna neumocócica conjugada, probablemente, debido a la competencia entre esta vacuna y *SA*.^{26,27} Sin embargo, en nuestro estudio, solo el 66% de los < 24 meses tenía esquema completo para la PCV13. Además, las mayores tasas de hospitalización de infección por SAMR-C se evidenciaron en los niños escolarizados, que, generalmente, eran descritos como los más afectados²⁸ y los cuales no habían recibido PCV13 de Calendario.²⁹

También se informó la relación de la colonización nasal con *SA* y el tratamiento con amoxicilina-clavulanato en los tres meses anteriores.³⁰ Nuestros datos muestran que un 7,7% de pacientes tenía antecedente de tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses.

La infección por SAMR-C afectó, principalmente, los niveles sociales más pobres (65%) y en condiciones de hacinamiento (50%), como lo descrito en la literatura.²⁸ Numerosos estudios consideran también como factor de riesgo para la adquisición de infecciones por *SA* la colonización previa del paciente o de sus convivientes por dicho microorganismo en diferentes sitios de la superficie corporal,³¹ lo cual se vería favorecido en condiciones de hacinamiento.

El 42% de los pacientes con infección por SAMR-C tenía factores predisponentes relacionados con los cuidados de la salud, como internaciones previas en el último año (15%) y/o alguna enfermedad subyacente (35%). De estas últimas, las afecciones respiratorias fueron las más frecuentes, como ocurre en la población pediátrica en general, seguidas por afecciones dermatológicas, como varicela, quemaduras, picaduras, etc. Sin duda, las afecciones de la piel que interrumpen la integridad de la barrera cutánea favorecen la colonización y las infecciones por *SA*.^{4,31}

El tabaquismo pasivo se observó en casi el 20% de los casos, lo que podría considerarse como un factor de riesgo de la enfermedad subyacente más frecuente de la población estudiada, la afección respiratoria.³²

La infección por SAMR-C predominó en niños sanos, en quienes representó casi el 60% de los episodios, y la forma clínica de presentación más frecuente fue la IPPB. Siguió en frecuencia las enfermedades invasivas, tales como neumonía,

sepsis/bacteriemia e infecciones osteoarticulares. Dichas localizaciones en orden de frecuencia son coincidentes con lo publicado por diferentes autores, tanto a nivel nacional como internacional, en las que IPPB representan entre el 60% y el 90% de estos cuadros infecciosos.^{4,20,25} Hubo 4 casos con infecciones mixtas que compartieron la etiología con *Haemophilus influenzae b* y *Streptococcus* β hemolítico grupo A.

Las publicaciones nacionales precedentes informan tasas de susceptibilidad antibiótica variables para las cepas SAMR-C.^{8-11,25} En nuestro estudio, si bien se incluyeron pacientes con infección por SAMR-C con factores predisponentes asociados a los cuidados de salud, el nivel de susceptibilidad a clindamicina y TMP-SMZ fue aceptable; además, todas las cepas fueron sensibles a vancomicina. Estos datos orientan al pediatra para la implementación de los tratamientos empíricos iniciales en las diferentes formas clínicas de presentación; clindamicina y TMP-SMZ continúan siendo antibióticos útiles, sobre todo, para el tratamiento de los pacientes con IPPB, y vancomicina se reserva para los niños con infecciones por SAMR-C graves, tales como bacteriemia, sepsis y endocarditis.

La letalidad del 2% fue semejante a la comunicada en las publicaciones nacionales citadas. Asimismo, los factores de riesgo asociados a letalidad, como la edad \geq 8 años, las formas clínicas de sepsis/bacteriemia, meningitis y neumonía, fueron similares a lo informado por otros estudios.^{4,33-35}

Cabe destacar que la presencia de factores predisponentes, el sexo y las infecciones graves de tejidos blandos (fascitis y miositis) no se asociaron a mayor letalidad.

Por una parte, este trabajo tiene la fortaleza de todos los estudios multicéntricos, ser lo más aproximados posible a la realidad del país, ya que contemplan hospitales de referencia que atienden patología de alta, intermedia y baja complejidad, de distintas regiones. Por otra parte, tiene una debilidad inherente al tipo de estudio, ya que no todas las regiones están representadas. Y, si bien los centros trabajan con igual metodología, no están exentos de diferencias institucionales que podrían, en algunos casos, sesgar algunas de las variables estudiadas, especialmente, clínicas o microbiológicas.

CONCLUSIONES

La tasa de infecciones causadas por SAMR-C en niños fue alta; el foco clínico prevalente fue

la IPPB y la mayor tasa de hospitalización se observó en los niños de 2-4 años.

La resistencia a clindamicina no superó el 15%, por lo que se puede utilizar ante la sospecha de estas infecciones en niños.

La letalidad fue del 2%. Fueron de mayor riesgo la edad ≥ 8 años y las formas clínicas de neumonía, meningitis y sepsis.

REFERENCIAS

- 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.715-32.
- Benner EJ, Kayser FH. Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 1968;2(7571):741-4.
- Thompson RL, Cabezu I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97(3):309-17.
- Kaplan SL, Hulten KG, González BE, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005;40(12):1785-91.
- Galiana Villar A. Infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. *Arch Pediatr Urug* 2003;74(1):26-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. Los Angeles County, California 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(5):88.
- Shahin R, Johnson I, Jamieson F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a child care center following a case of disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153(8):864-8.
- Paganini H, Verdaguer V, Rodríguez AC, et al. Infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en niños provenientes de la comunidad en niños de la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2006;104(4):295-300.
- Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, 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, 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.
- Pérez G, Martiren S, Reijtman V, 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.
- Berger-Bächi B. Expression of resistance to methicillin. *Trends Microbiol*. 1994;2(10):389-93.
- Buckingham SC, McDougal LK, Cathey LD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(4):619-24.
- Boubaker K, Diebold P, Blanc DS, et al. Pantón-valentine leukocidin and staphylococcal skin infections in schoolchildren. *Emerg Infect Dis* 2004;10(1):121-4.
- McCaskill ML, Mason EO Jr, Kaplan SL, et al. Increase of the USA300 clone among community-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing invasive infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(12):1122-7.
- Martínez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, et al. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(8):701-6.
- Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO Jr, et al. Pantón-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006;117(2):433-40.
- Gillet Y, Vanhems P, Lina G, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Pantón-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):315-21.
- Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, et al. The role of the Pantón-Valentine leukocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13(1):43-54.
- Comité Nacional de Infectología. Infecciones de piel y partes blandas en pediatría: consenso sobre diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):e96-102.
- Méndez Castellano H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación: Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: FUNDACREDESA; 1994.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3.ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Five Informational Supplement (M100-S25). Wayne: CLSI; 2015. [Acceso: 29 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2015-M100-S25-original.pdf>.
- Harris A. Where did MRSA come from? [Consulta: 27 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa-beyond-the-basics>.
- Paganini H, Della MP, Muller B, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirida en la comunidad en niños antes sanos y en niños relacionados al hospital en la Argentina. *Rev Chilena Infectol* 2009;26(5):406-12.
- Bogaert D, van Belkum A, Sluiter M, et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 2004;363(9424):1871-2.
- Regev-Yochay G, Dagan R, Raz M, et al. Association between carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in Children. *JAMA*. 2004;292(6):716-20.
- Marcó del Pont J. *Staphylococcus aureus* de la comunidad, un problema reciente. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(6):500-1.
- WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary. Coverage time series for Argentina. [Acceso: 6 de abril de 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/coverages?c=ARG.
- Guillemot D, Bonacorsi S, Blanchard JS, et al. Amoxicillin-clavulanate therapy increases childhood nasal colonization by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains producing high levels of penicillinase. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(12):4618-23.
- Lawrence H, Nopper A. Skin and Soft-Tissue Infections. En: Long S, Pickering L, Prober C, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2012:427-35.
- Martín Martín R, Sánchez Bayle M. Tabaquismo pasivo en la infancia y patología respiratoria de las vías bajas en una consulta de Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009;11(44):587-95.
- Fernández S, de Vedia L, López Furst MJ, 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.
- Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacin P, Nieves Larrosa M, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: changes during eighteen years. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(12):1329-34.
- Gonzalez BE, Martínez-Aguilar G, Hulten KG, et al. Severe Staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics*. 2005;115(3):642-8

Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: hospitalization and case fatality risk in 10 pediatric facilities in Argentina

Ángela Gentile, M.D.^a, Julia Bakir, M.D.^a, Gabriela Ensínck, M.D.^b, Aldo Cancellara, M.D.^c, Enrique V. Casanueva, M.D.^d, Verónica Firpo, M.D.^e, Martín Caruso, M.D.^f, María F. Lución, M.D.^a, Alejandro Santillán Iturres, M.D.^g, Fabiana Molina, M.D.^h, Héctor J. Abate, M.D.ⁱ, Andrea Gajo Gane, M.D.^j, Santiago López Papucci, M.D.^b and *Staphylococcus aureus* Task Force*

ABSTRACT

Introduction. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) infections are prevalent both in Argentina and worldwide, and they may have a severe clinical course.

Objectives: To estimate the hospitalization rate and case fatality risk factors of CA-MRSA infection.

Methods. Cross-sectional, analytical study. All patients ≤ 15 years old with community-acquired *Staphylococcus aureus* (CA-SA) infections admitted to 10 pediatric facilities between January 2012 and December 2014 were included.

Results. Out of 1141 patients with CA-SA, 904 (79.2%) had CA-MRSA. The rate of hospitalization of CA-MRSA cases (per 10 000 discharges) among patients < 5 years old was 27.6 in 2012, 35.2 in 2013, and 42.7 in 2014 ($p = 0.0002$). The 2-4-year-old group was the most affected one: 32.2, 49.4, and 54.4, respectively ($p = 0.0057$). The clinical presentations included skin and soft tissue infections: 66.2%, pneumonia: 11.5%, sepsis/bacteremia: 8.5%, osteomyelitis: 5.5%, arthritis: 5.2%, psoas abscess: 1.0%, pericarditis/endocarditis: 0.8%, meningitis: 0.6%, and other: 0.7%. In terms of antibiotic resistance, 11.1% had resistance to erythromycin; 8.4%, to gentamicin; and 0.6%, to trimethoprim-sulfamethoxazole. All strains were susceptible to vancomycin. The case fatality rate was 2.2% and associated risk factors were (odds ratio [95% confidence interval]) age ≥ 8 years (2.78, 1.05-7.37), pneumonia (6.37, 2.37-17.09), meningitis (19.53, 2.40-127.87), and sepsis/bacteremia (39.65, 11.94-145.55).

Conclusions. The rate of CA-MRSA infection was high; the rate of hospitalization increased in the 2013-2014 period; the 2-4-year-old group was the most affected one. A higher case fatality risk was observed among patients ≥ 8 years old and those with the clinical presentations of pneumonia, meningitis, and sepsis.

Key words: staphylococcal infections, fatality, risk factors, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e47>

To cite: Gentile Á, Bakir J, Ensínck G, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: hospitalization and case fatality risk in 10 pediatric facilities in Argentina. Arch Argent Pediatr 2018;116(1):e47-e53.

Glossary

CA-MRSA: community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

CA-SA: community-acquired *Staphylococcus aureus*

h: hours

HA-MRSA: hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

OR: odds ratio

PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine

PVL: Panton-Valentine leukocidin

SEL: socio-economic level

SSTI: skin and soft tissue infection

SA: *Staphylococcus aureus*

TMP-SMZ: trimethoprim-sulfamethoxazole

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires.
- Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario, Santa Fe.
- Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires.
- Hospital de Niños de San Justo, Buenos Aires.
- Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán.
- Hospital de Niños Dr. Héctor Quintana, Jujuy.
- Hospital de Niños Eva Perón, San Fernando del Valle de Catamarca.
- Hospital de Niños Orlando Alassia, Santa Fe.
- Hospital Pediátrico Humberto Notti, Guaymallén, Mendoza.
- Hospital Pediátrico J. Pablo II, Corrientes.

E-mail address:

Ángela Gentile, M.D.: angelagentile21@gmail.com

Funding:

None

Conflict of interest:

None.

Received: 3-21-2017

Accepted: 8-29-2017

**Staphylococcus aureus* Task Force: Nanci Míguez, M.D., B.S., Ivana Morales, M.D., Laura Miño, M.D., Macarena Uranga, M.D., Norma Fernández, M.D., María R. Miranda, M.D., Patricia Carrizo Herrera, M.D., Pablo Scoleri, M.D., María R. Baroni, Biochemist, and Carolina Aguirre, M.D.

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus (SA) is a widely distributed microorganism in this setting. It colonizes the skin and mucous membranes of 30-50% of healthy children and adults. It may cause a broad range of infections, from mild skin and soft tissue infections (SSTIs) to invasive ones, such as pneumonia, bacteremia, and sepsis.¹

Years after the introduction of methicillin in 1959, methicillin-resistant SA (MRSA) outbreaks were reported.² Initially, MRSA infections occurred in the hospital setting (HA-MRSA) or in association with health care.³

In the 1990s, reports started referring to patients colonized by or infected with community-acquired MRSA (CA-MRSA) strains in different areas of the United States and worldwide.^{4,5} Outbreaks were documented in communities characterized by over-crowding, prisoners, recruits, children attending daycare centers, contact sport athletes, men who have sex with men, and injection drug users. Initially, they had SSTIs and some patients progressed to invasive disease.^{6,7}

In Argentina, Paganini et al. identified SSTIs in a children's hospital around 2004⁸ and then reported, in a multicenter study, CA-MRSA rates above 60% in most facilities.⁹ Other more recent Argentine studies conducted using different methodologies have reported 55% rates in 66 pediatric and adult health care facilities in November 2009,¹⁰ and a 65% resistance in community-acquired SA (CA-SA) bacteremias.¹¹

CA-MRSA strains showed an antibiotic susceptibility pattern different from those acquired in the community. CA-MRSA strains were, in general, multi-drug resistant, whereas CA strains were only resistant to methicillin, variably susceptible to erythromycin/clindamycin, and highly susceptible to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ).⁴

Although genes coding for resistance to methicillin in hospital and community strains are the same, the staphylococcal cassette chromosome into which these genes are included is different, thus indicating that community strains do not distribute hospital strains.^{12,13} In addition, a cytotoxin called Panton-Valentine leukocidin (PVL) present in CA-MRSA strains and in some methicillin-susceptible SA (MSSA) strains was associated with SSTIs,^{4,14} invasiveness, osteomyelitis, necrotizing pneumonia, and poor prognosis.^{4,14-18} However, more recently, PVL's role as a virulence determinant has been discussed.¹⁹

The objectives of this study were to estimate the rate of hospitalization for CA-MRSA infection, describe the patients' clinical, epidemiological, and microbiological characteristics, and analyze case fatality risk factors in selected facilities that represented different regions of Argentina.

POPULATION AND METHODS

Design: Epidemiological, observational, cross-sectional study with prospective data capture.

Study sites: Ten pediatric facilities participated (by region).

- a. Northwest: Hospital del Niño Jesús (Tucumán), Hospital de Niños H. Quintana (Jujuy), Hospital de Niños E. Perón (Catamarca).
- b. Northeast: Hospital Pediátrico J. Pablo II (Corrientes).
- c. Cuyo: Hospital Pediátrico H. Notti (Mendoza).
- d. Central Region: Hospital de Niños Víctor J. Vilela (Rosario), Hospital de Niños O. Alassia (Santa Fe).
- e. Buenos Aires: Hospital de Niños de San Justo (Buenos Aires), Hospital de Niños P. de Elizalde (Autonomous City of Buenos Aires [CABA]), Hospital de Niños R. Gutiérrez (CABA).

Every site had the human and logistic resources and an adequate infrastructure to cater for hospitalized patients and perform imaging and bacteriological tests.

Inclusion criteria: All patients \leq 15 years old with CA-SA infection, hospitalized in any of the 10 pediatric facilities between January 2012 and December 2014 were included.

Patients were admitted through the epidemiological surveillance system which is active in hospitalization units. Subsequently, a specially-designed card was completed with the following data: participating site, patient ID code, date of hospitalization, demographic data, clinical and epidemiological outcome measures (age, sex, immunization status, number of household members, number of people rooming together, socio-economic level, underlying diseases, nutritional status, second-hand smoking, prior hospitalizations in the past year, prior antibiotic therapy in the past 3 months, clinical presentations, bacteriological cultures and antibiotic susceptibility, isolation sites, antibiotic therapy, and clinical course [complications and status on discharge]).

In addition, a sheet was used to record the monthly number of CA-SA and CA-MRSA

infections and the total number of hospital discharges.

Definitions

CA-SA infection case: Any patient with SA isolated from a normally sterile site in an outpatient manner, within the first 48 hours (h) of admission to the hospital or after 48 h of hospitalization, but with clear clinical evidence suggesting that the infection was acquired in the community (e.g., a patient without prior hospitalization admitted with osteomyelitis and who had a surgical drainage done 48 h later, where SA developed).^{4,20}

CA-MRSA infection case: The same as in case a) with identification of MRSA.

The socio-economic level (SEL) was defined using the Graffar-Méndez Castellanos test²¹, and the classification was simplified into high (stratum I), middle (strata II and III), and low (strata IV and V) SEL.

Underlying diseases included conditions that involved the skin (varicella, burn wound, trauma injury, skin disease, perforation, other), chronic pulmonary diseases (chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, emphysema, and asthma), cardiovascular diseases (congenital heart defect, congestive heart failure, cardiomyopathy, hypertensive heart disease, pulmonary hypertension, valvular heart defect, arrhythmia), liver and kidney diseases, metabolic disorders (such as diabetes), neurological or neurodevelopmental disorders (cerebral palsy, seizures, stroke, mental retardation, spinal cord injury or muscle dystrophy), hematological disorders (anemia, functional or anatomical asplenia), chromosomal and genetic disorders, drug- or disease-induced immunosuppression (e.g., human immunodeficiency virus [HIV], cancer or long-term corticosteroid therapy), and complement deficiency.

Nutritional status was diagnosed based on age, weight, and height. The 2013 Guidelines of the Argentine Society of Pediatrics²² were used to define obesity (Z-score > 2) and malnutrition (Z-score < 2 or a weight for age percentile < 3).

Second-hand smoking (World Health Organization criterion) was defined as the involuntary exposure to environmental tobacco smoke for more than 15 minutes per day, more than once a week.

SA was identified using the conventional methods established in each hospital's bacteriology laboratory. Antibiograms were

interpreted according to the currently valid Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).²³

Ethical considerations

Information was stored in a restricted access database. Personal data were recorded using an alphanumeric code so that investigators were kept blinded to patient identification.

The study was approved by the Research and Ethics Committee of the corresponding hospitals.

Statistical analysis

Results were expressed as mean \pm standard deviation, and the median (range) value was used for the age outcome measure. Categorical outcome measures were described in terms of percentage and analyzed using a χ^2 test with Yates' correction.

Initially, the following potential fatality risk factors were identified: clinical and epidemiological outcome measures and clinical presentations; the measure of association was odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI).

Finally, a logistic regression was done to establish independent outcome measures; independent outcome measures were included manually if their p value was 0.10 or less in the univariate analysis.

A value of $p < 0.05$ was considered significant.

The annual rate of hospitalization for CA-MRSA infection was estimated by dividing the total number of cases of CA-MRSA infections by the total number of discharges per year and per age group, multiplied by 10 000.

The Epi Info version 7 (CDC, Atlanta) was used to make a descriptive and univariate analysis and to estimate the χ^2 test for the trend of the hospitalization rate. The SPSS Statistics, version 17.0, was used for the multivariate analysis.

RESULTS

Out of a total of 252 050 patients hospitalized in the 10 facilities, 1141 (0.45%) had a CA-SA infection; of these, 904 (79.2%) corresponded to CA-MRSA. *Tables 1 and 2* show the annual rates of hospitalization of patients with CA-SA and CA-MRSA by age group, respectively.

Among the 904 patients with CA-MRSA infection, their mean age was 63.7 months (standard deviation: 55.5); their median age, 44.0 months (range: 1-190); 33.5% were younger than 2 years; and 61.5% were boys. Also, 51.4% had an

immunization card; of these, 90.5% had received the *Haemophilus influenzae* type b vaccine and 66.3% (134/202) of patients < 24 months old had received the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). In terms of socio-economic level, 33.1% corresponded to a middle SEL and 65.3%, a low SEL. The number of people sharing the household was recorded in 830 cases and was > 5 in 49.6% of them; likewise, the number of people rooming together was > 3 in 37.2% (294/790). An underlying disease was detected in 35.0% (316/904) of cases (96 had more than one disease), which were the following, by order of frequency: chronic respiratory disease (33.5%), skin disease (20.9%), anemia (19.7%), neurological disease (8.3%), cardiovascular disease (2.9%), genetic disorder (1.7%), renal disease or metabolic disorder (1.5%), liver disease (0.5%), malnutrition (4.3%), obesity (2.6%), immunosuppression (4.1%). Also, 4.2% of patients had a history of prematurity; 19.2%, of second-hand smoking; 14.7%, of prior hospitalizations in the past year; and 7.7%, of prior antibiotic therapy in the past 3 months.

Four patients had mixed infections: 3 had CA-MRSA and *Haemophilus influenzae* type b and 1 had CA-MRSA and group A beta-hemolytic *Streptococcus*.

The clinical presentations are described in Table 3; combined presentations were observed in 227 patients.

Among patients with SSTIs, 60.2% (451/749) did not have health care-related predisposing factors (an underlying disease or a history of hospitalization in the past year). In addition, 6 out of the 7 patients with meningitis were previously healthy individuals.

Table 3. Clinical presentations of patients with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in 10 hospital facilities, Argentina, 2012-2014

Clinical presentation	N	%
Skin and soft tissue infection*	749	66.2
Pneumonia	130	11.5
Sepsis/bacteremia	97	8.5
Osteomyelitis	65	5.5
Arthritis	92	5.2
Psoas abscess	11	1.0
Pericarditis/endocarditis	9	0.8
Meningitis	7	0.6
Renal abscess	2	0.2
Liver abscess	2	0.2
Peritonitis	2	0.2
Orchiditis	1	0.1
	1131	100.0

* 27 cases of myositis and 4 cases of fasciitis.

TABLE 1. Hospitalization rates of patients with community-acquired *Staphylococcus aureus* infection by age group in 10 hospital facilities, Argentina, 2012-2014

Age group	2012			2013			2014			Statistical significance
	Discharges	n	Rate per 10 000	Discharges	n	Rate per 10 000	Discharges	n	Rate per 10 000	
0-23 months old	35 979	112	31.1	32 029	134	41.8	32 787	145	44.2	0.0126
24-59 months old	17 990	77	42.8	15 987	97	60.7	15 447	95	61.5	0.0291
< 5 years old	53 969	189	35.0	48 016	231	48.1	48 234	240	49.8	0.0004
5-15 years old	35 980	128	35.6	32 460	167	51.4	33 391	186	55.7	0.0002

TABLE 2. Hospitalization rates of patients with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections by age group in 10 hospital facilities, Argentina, 2012-2014

Age group	2012			2013			2014			Statistical significance
	Discharges	n	Rate per 10 000	Discharges	n	Rate per 10 000	Discharges	n	Rate per 10 000	
0-23 months old	35 979	91	25.3	32 029	90	28.1	32 787	122	37.2	0.0127
24-59 months old	17 990	58	32.2	15 987	79	49.4	15 447	84	54.4	0.0057
< 5 years old	53 969	149	27.6	48 016	169	35.2	48 234	206	42.7	0.0002
5-15 years old	35 980	99	27.5	32 460	125	38.5	33 391	156	46.7	0.0001

The microbiological diagnosis was done based on 1003 specimens: skin/soft tissue (67.4%), blood (16.8%), pleural fluid (8.0%), joint fluid (4.3%), bone (2.4%), cerebrospinal fluid (CSF) (0.6%), other (0.5%). *Figure 1* describes the antibiotic resistance of CA-MRSA strains.

The overall case fatality rate was 2.2% (20/904) and associated risk factors were age ≥ 8 years and the clinical presentations of pneumonia, meningitis, and sepsis/bacteremia (*Table 4*). The independent predictor of fatality was the clinical manifestation of sepsis/bacteremia (OR: 44.07, 12.07-160.87).

Severe soft tissue infections (fasciitis and myositis) and clinical and epidemiological outcome measures, such as sex, immunization status, socio-economic level, number of people sharing the household, number of people rooming together, underlying disease, prematurity, second-hand smoking, prior hospitalizations in the past year, and prior antibiotic therapy in the past 3 months, were not associated with a higher fatality rate caused by CA-MRSA infection.

DISCUSSION

CA-MRSA infections are prevalent in Argentina and in several other countries worldwide^{4,5,8,9} and may have a severe clinical course.¹⁵⁻¹⁸

At present, it has been recognized that these infections occur in three specific groups: hospital-acquired, community-acquired in patients with health care-related predisposing factors, and community-acquired in patients without predisposing factors.^{24,25} This study did

not analyze the first group but the two other categories as a whole.

In our study, community-acquired methicillin resistance was almost 80%, higher than that reported in other studies conducted in Argentina and mentioned here. Such increase may be attributed to methodological differences in patient inclusion in the different studies.⁸⁻¹¹

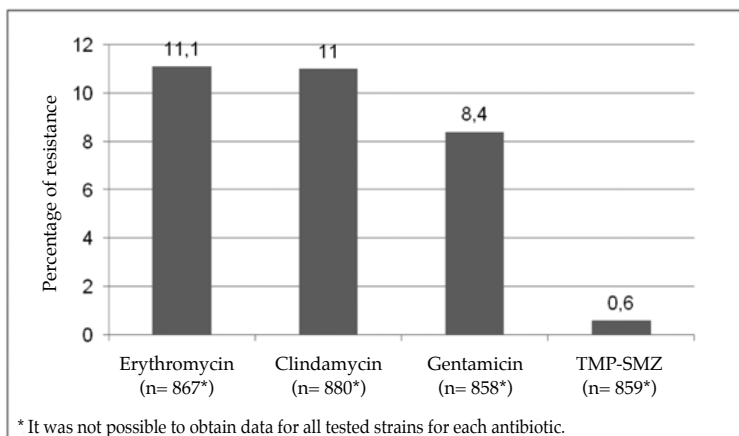
Likewise, the rate of hospitalization for CA-MRSA infections was observed to increase over the 3 years of the study. Such findings may be explained by a basically ecological phenomenon: nasal colonization by SA may be higher in children who have received the pneumococcal conjugate vaccine, probably due to competence between the vaccine and SA.^{26,27} However, in our study, only 66% of patients < 24 months old had completed their PCV13 immunization. In addition, the highest rates of hospitalization for CA-MRSA infection were observed in schoolchildren, who were generally described as the most affected ones²⁸ and who

TABLE 4. Risk factors associated with case fatality caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in 10 hospital facilities, Argentina, 2012-2014

Risk factor	Case fatality rate		OR (95% CI)
	N	%	
Sepsis/bacteremia	16/97	16.5	39.65 (11.94-145.55)
Meningitis	2/7	28.6	19.53 (2.40-127.87)
Pneumonia	10/130	7.7	6.37 (2.37-17.09)
Age ≥ 8 years old	10/244	4.1	2.78 (1.05-7.37)

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

FIGURE 1. Antibiotic resistance of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in 10 hospital facilities, Argentina, 2012-2014



had not received the PCV13 according to the immunization schedule.²⁹

A relationship was also described between nasal colonization by SA and amoxicillin / clavulanic acid treatment in the prior 3 months.³⁰ According to our data, 7.7% of patients had a history of antibiotic therapy in the past 3 months.

CA-MRSA infection occurred mainly among the poorest social strata (65%) and in the population living in over-crowding conditions (50%), as described in the bibliography.²⁸ Several studies have also described prior colonization by SA in the patient or the people sharing the household in different body surface areas as a risk factor for SA infection,³¹ which could be favored in over-crowding conditions.

CA-MRSA infection was observed in 42% of patients with health care-related predisposing factors, such as prior hospitalizations in the past year (15%) and/or an underlying disease (35%). The most common underlying diseases were respiratory conditions, as observed in the general pediatric population, followed by skin diseases, such as varicella, burn injuries, bites, etc. Undoubtedly, skin diseases disrupt the skin barrier and favor SA colonization and infection.^{4,31}

Second-hand smoking was observed in almost 20% of patients, so it may be considered a risk factor of the most common underlying disease in the studied population, i.e., respiratory disease.³²

CA-MRSA infection predominated among healthy children with almost 60% of events, and the most common clinical presentation was SSTI. This was followed by invasive disease, such as pneumonia, sepsis/bacteremia, and osteoarticular infections. Such locations, by order of frequency, are consistent with what has been published by different authors, both at a national and an international level, given that SSTIs account for 60-90% of these infections.^{4,20,25} Four patients had mixed infections combined with *Haemophilus influenzae* type b and group A beta-hemolytic *Streptococcus*.

Prior national publications have reported variable antibiotic susceptibility rates for CA-MRSA strains.^{8-11,25} In our study, although it included patients with CA-MRSA infection and health care-related predisposing factors, the level of clindamycin and TMP-SMZ susceptibility was acceptable; in addition, all strains were susceptible to vancomycin. These data help to guide pediatricians in the implementation of the initial empirical treatment in the different clinical presentations; clindamycin and TMP-SMZ are still

useful antibiotics, especially for the treatment of patients with SSTIs, and vancomycin is reserved for children with severe CA-MRSA infections, such as bacteremia, sepsis, and endocarditis.

The 2% case fatality rate was similar to that reported in the national publications mentioned here. In addition, risk factors associated with fatality, such as age \geq 8 years and the clinical presentations of sepsis/bacteremia, meningitis, and pneumonia, were similar to those reported in other studies.^{4,33-35}

It is worth noting that the presence of predisposing factors, sex, and severe soft tissue infections (fasciitis and myositis) were not associated with a higher case fatality rate.

On the one side, the strength of this study is that of all multicenter studies, i.e., they are as close as possible to the country's reality and include reference hospitals that offer primary, secondary, and tertiary health care services in different regions. On the other side, the weakness inherent to this type of study is that not all regions are represented. And, although facilities work with the same methodology, they are not exempt from institutional differences that may sometimes bias some of the studied outcome measures, especially clinical or microbiological ones.

CONCLUSIONS

The rate of infections caused by CA-MRSA in children was high; the prevalent clinical source was SSTI; and the higher rate of hospitalization was observed among children aged 2-4 years.

Clindamycin resistance was lower than 15%, so it may be used in the case of a suspected infection in children.

The case fatality rate was 2%. Patients \geq 8 years old and the clinical presentations of pneumonia, meningitis, and sepsis accounted for a higher risk. ■

REFERENCES

1. 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. Pages.715-32.
2. Benner EJ, Kayser FH. Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1968;2(7571):741-4.
3. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97(3):309-17.
4. Kaplan SL, Hulten KG, González BE, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005;40(12):1785-91.

5. Galiana Villar A. Infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. *Arch Pediatr Urug* 2003;74(1):26-9.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. Los Angeles County, California 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(5):88.
7. Shahin R, Johnson I, Jamieson F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a child care center following a case of disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153(8):864-8.
8. Paganini H, Verdaguer V, Rodríguez AC, et al. Infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en niños provenientes de la comunidad en niños de la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2006;104(4):295-300.
9. Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, 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.
10. Egea AL, Galletti P, Lambergini R, 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.
11. Pérez G, Martiren S, Reijtmans V, 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.
12. Berger-Bächi B. Expression of resistance to methicillin. *Trends Microbiol*. 1994;2(10):389-93.
13. Buckingham SC, McDougall LK, Cathey LD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(4):619-24.
14. Boubaker K, Diebold P, Blanc DS, et al. Pantón-valentín leucocidina y staphylococcal skin infections in schoolchildren. *Emerg Infect Dis* 2004;10(1):121-4.
15. McCaskill ML, Mason EO Jr, Kaplan SL, et al. Increase of the USA300 clone among community-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing invasive infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(12):1122-7.
16. Martínez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hultén K, et al. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(8):701-6.
17. Bocchini CE, Hultén KG, Mason EO Jr, et al. Pantón-Valentín leucocidina genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006;117(2):433-40.
18. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Pantón-Valentín leucocidina. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):315-21.
19. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, et al. The role of the Pantón-Valentín leucocidina toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13(1):43-54.
20. Comité Nacional de Infectología. Infecciones de piel y partes blandas en pediatría: consenso sobre diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):e96-102.
21. Méndez Castellano H, Méndez M C. Sociedad y Estratificación: Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: FUNDACREDESA; 1994.
22. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3.ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Five Informational Supplement (M100-S25). Wayne: CLSI; 2015. [Accessed on: August 29th, 2017]. Available at: <http://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2015-M100-S25-original.pdf>.
24. Harris A. Where did MRSA come from? [Accessed on: October 27th, 2016]. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa-beyond-the-basics>.
25. Paganini H, Della MP, Muller B, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirida en la comunidad en niños antes sanos y en niños relacionados al hospital en la Argentina. *Rev Chilena Infectol* 2009;26(5):406-12.
26. Bogaert D, van Belkum A, Sluiter M, et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 2004;363(9424):1871-2.
27. Regev-Yochay G, Dagan R, Raz M, et al. Association between carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in children. *JAMA*. 2004;292(6):716-20.
28. Marcó del Pont J. *Staphylococcus aureus* de la comunidad, un problema reciente. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):500-1.
29. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary. Coverage time series for Argentina. [Accessed on: April 6th, 2017]. Available at: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/coverages?c=ARG.
30. Guillemot D, Bonacorsi S, Blanchard JS, et al. Amoxicillin-clavulanate therapy increases childhood nasal colonization by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains producing high levels of penicillinase. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(12):4618-23.
31. Lawrence H, Nopper A. Skin and Soft-Tissue Infections. In: Long S, Pickering L, Prober C, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2012:427-35.
32. Martín Martín R, Sánchez Bayle M. Tabaquismo pasivo en la infancia y patología respiratoria de las vías bajas en una consulta de Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009;11(44):587-95.
33. Fernández S, de Vedia L, López Furst MJ, 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.
34. Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacin P, Nieves Larrosa M, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: changes during eighteen years. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(12):1329-34.
35. Gonzalez BE, Martínez-Aguilar G, Hultén KG, et al. Severe staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005;115(3):642-8

Enfermedad de Hashimoto en una cohorte de 29 niños y adolescentes. Epidemiología, evolución y comorbilidad a corto y largo plazo

Hashimoto's disease in a cohort of 29 children and adolescents. Epidemiology, clinical course, and comorbidities in the short and long term

Gdo. en Med. Eliot Gómez López^a, Dra. Ana P. Nso-Roca^b, Dra. Mercedes Juste Ruiz^b y Dr. Ernesto Cortés Castell^c

RESUMEN

La tiroiditis de Hashimoto es la causa más común de bocio e hipotiroidismo en niños y adolescentes. Las manifestaciones clínicas y la evolución son variables. El objetivo de este trabajo es revisar las particularidades clínicas y evolutivas de la enfermedad de Hashimoto en población pediátrica.

Se analizaron datos clínicos, analíticos, ecográficos, epidemiológicos y evolutivos de los pacientes con tiroiditis autoinmune del Hospital Universitario San Juan de Alicante desde enero de 2010 hasta enero de 2016.

En el estudio, se incluyeron un total de 29 pacientes. Se observó una mayor prevalencia en niñas con una relación 2:1. El principal motivo de consulta fue la detección casual de una hormona estimulante de la tiroides elevada o de positividad de anticuerpos antitiroideos en una analítica por otro motivo. En la analítica inicial, el 53,3% de los pacientes presentaba hipotiroidismo subclínico y tan solo el 10% de ellos, hipotiroidismo franco. Dos de los pacientes desarrollaron cáncer de tiroides.

Palabras clave: enfermedad de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.56>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.56>

Cómo citar: Gómez López E, Nso-Roca AP, Juste Ruiz M, et al. Enfermedad de Hashimoto en una cohorte de 29 niños y adolescentes. Epidemiología, evolución y comorbilidad a corto y largo plazo. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):56-59.

- Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia (España).
- Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante (España).
- Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica, Universidad Miguel Hernández de Elche, San Juan de Alicante, Alicante (España).

Correspondencia:

Dra. Ana P. Nso Roca: ananso@yahoo.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-2-2017

Aceptado: 10-7-2017

INTRODUCCIÓN

La tiroiditis de Hashimoto es la causa más común de enfermedad tiroidea en niños y adolescentes.¹⁻³

Histológicamente, esta enfermedad se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfocitario difuso de la glándula tiroidea acompañado de un grado variable de fibrosis.

Las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico y la evolución son variables. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y tienen una función tiroidea normal al momento del diagnóstico. De entre los sintomáticos, la manifestación clínica más frecuente es el bocio y el retraso del crecimiento.⁴

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia en sangre de anticuerpos antihiperoxidasa (AcTPO) y anticuerpos antitiroglobulina (AcTG). El análisis de las hormonas tiroideas y la ecografía ayudan a completar el diagnóstico en estos pacientes.

El objetivo de este estudio es revisar las particularidades clínicas y evolutivas de la enfermedad de Hashimoto en población pediátrica.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El Hospital Universitario San Juan de Alicante asiste a pacientes del Departamento de Salud 17 de la Comunidad Valenciana y atiende a una población de casi 220 000 habitantes, con más de 33 000 menores de 15 años.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de tiroiditis autoinmune antes de los 18 años y controlados en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario San Juan de Alicante desde enero de 2010 hasta enero de 2016 (ambos inclusive).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

Se incluyeron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico final de tiroiditis o enfermedad de Hashimoto, tiroiditis o hipotiroidismo autoinmune o tiroiditis linfocitaria crónica. El diagnóstico de estos pacientes se basó en la presencia de anticuerpos antitiroideos

y se les realizó un seguimiento clínico que incluía exploración física completa y estudio de función tiroidea cada 6 meses y analítica con estudio completo de autoinmunidad cada año. Se realizó una evaluación ecográfica inicial y bianual. Se analizaron distintas variables clínicas, analíticas y ecográficas. Entre las variables más importantes, se buscaron año y edad al momento del diagnóstico, género, desarrollo puberal según la clasificación de Tanner,⁵ motivo de la primera consulta, antecedentes familiares de patología tiroidea u otras enfermedades autoinmunes, patologías asociadas (autoinmune o no), presencia de bocio, anticuerpos antitiroideos y ecografía tiroidea.

Se clasificó a los pacientes como eutiroides si presentaban una hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*; TSH, por sus siglas en inglés) $< 5 \mu\text{U/ml}$ con T4L normal (valores de referencia de nuestro laboratorio: 0,7-1,6 pg/ml), hipotiroides subclínicos si presentaban TSH $> 5 \mu\text{U/ml}$ con tiroxina libre (T4L) normal e hipotiroides francos si presentaban TSH elevada con T4L baja.⁶

Los datos obtenidos se incluyeron en una base de datos, respetando la confidencialidad conforme a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos y el Real Decreto (R. D.) 994/99 (España).

El análisis estadístico de los datos se realizó con el sistema informático IBM-SPSS statistics versión 22.0.

RESULTADOS

Durante los seis años estudiados, tuvieron diagnóstico de enfermedad de Hashimoto un total de 33 pacientes: 29 de ellos cumplían los criterios de inclusión en el estudio; los otros 4 no fueron incluidos por no asistir a las revisiones programadas.

Las características demográficas y clínicas se presentan en la *Tabla 1*. Las edades estaban comprendidas entre los 5 y los 15 años (mediana de edad de 11 años). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 31,5 meses.

De los 29 pacientes del estudio, 26 presentaban imagen ecográfica compatible con enfermedad tiroidea difusa y 3 presentaron ecografía normal al momento del diagnóstico.

Las medidas ecográficas de la tiroides resultaron compatibles con el aumento del tamaño tiroideo en 14 pacientes y normales en otros 14. En el paciente restante, no estaban disponibles los datos del diámetro tiroideo en el informe ecográfico.

En cuanto a la evolución del nivel de anticuerpos en sangre periférica a lo largo del seguimiento, de los 29 pacientes del estudio, 4 mostraron un aumento, 20 permanecieron con el mismo nivel de anticuerpos y 5 normalizaron

sus anticuerpos, que quedaron dentro de un rango normal. Además, si se compara el nivel de TSH al momento del diagnóstico con su nivel al finalizar el seguimiento, se observó un descenso de la mediana de 7,2 a 3,28.

Se realizó un estudio para determinar si la evolución de la enfermedad tiroidea estaba relacionada con el motivo de consulta inicial por el que se diagnosticó a los pacientes. Se detectó una mejor evolución en pacientes cuyo motivo de consulta inicial fue el hallazgo casual y una peor evolución en pacientes con bocio o clínica tiroidea al inicio. Sin embargo, no se pudo demostrar significación estadística (*Tabla 2*).

En nuestro estudio, se encontraron dos casos de cáncer de tiroides: una niña de 11 años

TABLA 1. Características generales, comorbilidades y antecedentes familiares de los pacientes

Variable	Frecuencia: n (%)
Sexo	
Niñas	19 (65,5%)
Niños	10 (34,5%)
Tanner	
T1	9 (31%)
T2-4	16 (55%)
T5	4 (14%)
Motivo de consulta	
Detección casual de TSH elevada o positividad de autoanticuerpos	20 (69%)
Bocio	6 (20,5%)
Clínica compatible con enfermedad tiroidea	3 (10,5%)
Bocio	
Sí	13 (45%)
No	16 (55%)
Analítica inicial	
Hipotiroidismo subclínico	16 (55%)
Hipotiroidismo franco	3 (10,5%)
Hipertiroidismo subclínico	1 (3,5%)
Eutiroidismo	9 (31%)
Anticuerpos antitiroideos	
AcTPO	18 (62%)
AcTG	1 (3,5%)
Ambos	10 (34,5%)
Comorbilidad autoinmune	
Celiaquía	2 (6,7%)
Alopecia areata	1 (3,3%)
Vitiligo	1 (3,3%)
Comorbilidad no autoinmune	
Sobrepeso	6 (20%)
Cáncer de tiroides	2 (6,7%)
Antecedentes familiares de enfermedad autoinmune	
Patología tiroidea	12 (40%)
Otra autoinmune	3 (10%)

TSH: hormona estimulante de la tiroides;

AcTPO: anticuerpos antitiroperoxidasa;

AcTG: anticuerpos antitiroglobulina.

con carcinoma folicular de tiroides y un niño de 10 años con carcinoma papilar de tiroides. A ambos se les realizó tiroidectomía total y presentaron buena evolución.

DISCUSIÓN

La tiroiditis autoinmune es la principal causa de hipotiroidismo adquirido en la población pediátrica.^{1,2} Conlleva una morbilidad significativa y toda la información de la que se disponga acerca de cómo se desarrolla esta patología en niños y adolescentes nos permitirá optimizar su manejo y seguimiento para poder evitar la aparición de morbilidad a largo plazo.

La tiroiditis autoinmune está descrita como más prevalente en el sexo femenino. Nuestro estudio no es una excepción, con una relación sexo femenino-masculino de 2:1. Aunque los mecanismos subyacentes siguen siendo desconocidos, se sospecha una implicación de factores hormonales, ambientales y genéticos.²

La mediana de edad hallada en nuestro estudio, de 11 años, es similar a la descrita en trabajos previos.⁷

En nuestro trabajo, el principal motivo de consulta fue el hallazgo casual seguido de la detección de bocio en la exploración. Nuestra prevalencia de bocio es similar a la hallada por Skarpa et al.⁴ y menor que la descrita en otros estudios, que varía entre el 50% y el 100%.⁸ Ello es debido a los diferentes criterios de inclusión de casos entre los diferentes estudios.

Entre los pacientes del estudio, solo 3 de los niños padecían un hipotiroidismo franco. La frecuencia de hipotiroidismo manifiesto en las diferentes series oscila entre el 10% y el 52,4%^{2,9,10} y algunos trabajos han encontrado un porcentaje de eutiroidismo mayor del 80%.¹¹ Esta variabilidad puede deberse a diferencias en los protocolos diagnósticos, en la tasa de ingesta de yodo, la ratio sexo femenino-masculino y los criterios diagnósticos entre los distintos estudios.

En cuanto a la presencia de anticuerpos antitiroideos, se detectó una ligera mayor

frecuencia de AcTG en niños de mayor edad, pero sin significación estadística. No obstante, estos datos concuerdan con lo revisado en la literatura, que afirma que los niños pequeños con tiroiditis autoinmune presentan títulos de AcTPO positivos, pero los AcTG son positivos en menos del 50% de los casos y, sin embargo, en adolescentes se encuentran ambos anticuerpos elevados por igual.¹

Respecto a los estudios de imagen, la mayoría de los pacientes presentaban imagen ecográfica compatible con enfermedad tiroidea difusa y casi la mitad presentaban aumento del tamaño tiroideo. Fava et al. describen cierta asociación entre encontrar alteraciones ecográficas compatibles y una enfermedad más agresiva.²

En lo referente a las comorbilidades asociadas, se encontró la presencia de otras patologías autoinmunes en 4 de los pacientes. Hemos detectado una asociación familiar algo superior a Demirbilek et al., que hallaron un 40% de pacientes con antecedentes familiares en su estudio.¹²

En el estudio evolutivo, se detectó una tendencia a mejor evolución en los pacientes que habían sido diagnosticados por un hallazgo analítico casual y una peor en los que aparecieron con clínica tiroidea. Fava et al.² encontraron una asociación semejante.

Estudios en adultos y niños han mostrado hasta un 32% de pacientes con cáncer de tiroides y tiroiditis autoinmune.^{13,14} En nuestro estudio, 2 pacientes desarrollaron cáncer de tiroides. Este puede aparecer en pacientes con tiroiditis autoinmune, pero no se ha demostrado que la tiroiditis sea una enfermedad premaligna.

El estudio presenta algunas limitaciones, como el pequeño tamaño muestral y el escaso seguimiento en algunos de los pacientes.

Sin embargo, la principal fortaleza es la inclusión del total de los pacientes con diagnóstico de tiroiditis autoinmune en nuestra área, lo cual permite resultados consistentes para nuestro ámbito de trabajo. ■

TABLA 2. Relación entre el motivo de consulta inicial y la evolución posterior

		Motivo de consulta n (%)			
		Hallazgo casual	Bocio	Clínica tiroidea	
Evolución	Empeoramiento	1 (5,26%)	1 (16,6%)	2 (50%)	4
	Mejoría	5 (26,3%)	0	0	5
	Estabilidad	13 (68,4%)	5 (83,4)	2 (50%)	20
		19	6	4	29

p= 0,097 (test de chi cuadrado).

Agradecimientos

Agradecemos a Dña. Marta Díaz Nieto, licenciada en magisterio, especializada en inglés, por su colaboración en la revisión del *abstract*.

REFERENCIAS

1. LaFranchi S. Tiroiditis. En Kliegman R, editor. *Nelson: Tratado de Pediatría*. 19.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012:1975-7.
2. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al. Clinical Evolution of Autoimmune Thyroiditis in Children and Adolescents. *Thyroid* 2009;19(4):361-7.
3. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, et al. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid* 2013;23(2):142-50.
4. Skarpa V, Kousta E, Tertipi A, et al. Epidemiological characteristics of children with autoimmune thyroid disease. *Hormones (Athens)* 2011;10(3):207-14.
5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
6. Mayayo E, Ferrández Longás A, Labarta JI. Interpretación de las pruebas tiroideas. *An Esp Pediatr* 2002;56(Supl 4): 42-52.
7. Alos N, Huot C, Lambert R, et al. Thyroid scintigraphy in children and adolescents with Hashimoto disease. *J Pediatr* 1995;127(6):951-3.
8. De Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child* 2009;94(1):33-7.
9. Doeker B, Reinehr T, Andler W. Die autoimmunthyreoiditis bei kindern und jugendlichen: linische und biochemische befunde bei 34 patienten. *Klin Pediatr* 2000;212(3):103-7.
10. Rother K, Zimmerman D, Schwenk F. Effect of thyroid hormone treatment on thyromegaly in children with Hashimoto disease. *J Pediatr* 1994;124(4):599-601.
11. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, et al. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 1975;86(5):675-82.
12. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(11):1199-205.
13. Scalfani AP, Valdes M, Cho H. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid: optimal management. *Laryngoscope* 1993;103(8):845-9.
14. Hung W, Anderson KD, Chandra RS, et al. Solitary thyroid nodules in 71 children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1992;27(11):1407-9.

Osteomielitis en niños quemados: diez años de experiencia

Osteomyelitis in burn children: Ten years of experience

Dra. María T. Rosanova^a, Dra. Carla Voto^a, Dra. Susana Carnovale^c, Dra. Nidia Tramonti^b, Dra. Jimena Lema^b, Bioq. José L. Pinheiro^c, Dra. Adela Isasmendi^c, Lic. Verónica Álvarez^a, Dra. Rosa M. Villasboas^b, Dr. Santiago Laborde^b y Dr. Hugo Basílico^b

RESUMEN

La osteomielitis en pacientes quemados es infrecuente.

Objetivo: Describir las características clínicas, microbiológicas y de evolución de niños quemados con osteomielitis internados en un hospital de alta complejidad.

Métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo realizado durante el período de enero de 2007 a enero de 2017.

Resultados: Sobre un total de 600 niños quemados, 12 presentaron osteomielitis (incidencia del 2%). Once pacientes presentaron quemadura por fuego directo. La mediana de edad fue 42,5 meses (rango intercuartílico –RIC– 27-118 meses) y de superficie quemada fue 33,5% (RIC 18,5-58%). La osteomielitis se diagnosticó con una mediana de 30 días posquemadura. Las localizaciones más frecuentes fueron las extremidades superiores y la calota. La fiebre fue la manifestación clínica más común. Los microorganismos más frecuentemente aislados en el tejido óseo fueron hongos en 9 pacientes. Todos presentaron anatomía patológica compatible. La mediana de tratamiento fue 44,5 días (RIC 34,5-65,5 días). Seis pacientes presentaron secuelas motoras y 1 paciente falleció.

Conclusión: La etiología fúngica fue la más frecuente. La mitad de los pacientes presentó secuelas funcionales y solo un paciente falleció.

Palabras clave: osteomielitis, quemaduras, niño.

- a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.
 - b. Unidad de Cirugía Plástica y Quemados.
 - c. Servicio de Microbiología.
- Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. María T. Rosanova: margris2@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-4-2017

Aceptado: 19-7-2017

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.59>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.59>

Cómo citar: Rosanova MT, Voto C, Carnovale S, et al. Osteomielitis en niños quemados: diez años de experiencia. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):59-62.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones osteoarticulares secundarias a quemaduras son infrecuentes en pediatría.¹ Son factores predisponentes su extensión y profundidad y la exposición de las estructuras subyacentes a la piel.^{1,2} Las manifestaciones clínicas son sutiles y difieren del huésped sano. El diagnóstico y tratamiento precoz de esta entidad son fundamentales para evitar las secuelas funcionales relacionadas con ellas.¹ La experiencia en pediatría con esta entidad es escasa y limitada a series de pocos casos.

Objetivo. Describir las características clínicas, microbiológicas y evolutivas de niños con diagnóstico de osteomielitis internados en una Unidad de Quemados Pediátrica de alta complejidad.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo durante el período 1/2007-1/2017.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 1 mes y menores de 18 años internados en la Unidad de Quemados del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" con diagnóstico de osteomielitis.

Definiciones

Osteomielitis: aislamiento microbiológico en tejido óseo con hallazgos anatomopatológicos compatibles.

Índice de Garcés: es un índice de gravedad y de predicción de mortalidad que se calcula $40 - \text{edad del paciente} + \% \text{ de quemadura}$ multiplicado por 1 en caso de quemadura tipo A, por 2 en caso de AB y por 3 en caso de B. De 0 a 60 puntos, es grado 1 (leve); de 61 a 90, grado 2 (moderado); de 91 a 120, grado 3 (grave); mayor de 121 puntos, grado 4 (crítico).³

Tipo de quemadura: superficial (A), intermedia (AB) y "full thickness" o profunda (B).

Microbiología

Las muestras fueron procesadas para el estudio bacteriológico habitual y para el estudio micológico. Se sembraron en agar sangre, agar chocolate, agar cistina-lactosa deficiente en electrolitos (CLDE) y caldo tioglicolato e incubadas a 37 °C por un período de 24 a 72 h. Las pruebas de sensibilidad a los distintos antibacterianos se realizaron por métodos automatizados y por el método de difusión con discos, según las normas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).⁴

La identificación de los hongos levaduriformes se realizó por estudios micromorfológicos, aislamiento en CHROMagar, API 20 C Aux

(bioMérieux) y estudios proteómicos (Vitek-MS bioMérieux). Los hongos filamentosos fueron identificados según técnicas convencionales.⁵

Análisis de datos

Se adoptó la mediana y el rango intercuartílico (RIC) como medidas de posición y dispersión. Las frecuencias se expresaron en porcentaje (%).

Como puntos finales de interés, se consideró la recuperación completa de los pacientes sin recidivas ni secuelas durante, al menos, 3 meses después del alta hospitalaria y la ocurrencia de muerte durante la hospitalización.

RESULTADOS

Sobre un total de 600 pacientes internados en el período estudiado, se diagnosticaron 12 pacientes con osteomielitis (incidencia del 2%).

La mediana de edad fue 42,5 meses (RIC 27-118). Los mecanismos de quemadura fueron fuego directo en 11 pacientes y electricidad en 1 paciente. La mediana de superficie quemada fue 33,5% (RIC 18,5-58). Todos presentaron quemadura tipo AB y B, y 7 pacientes, un índice de Garcés ≥ 3 .

Once pacientes presentaron exposición ósea al ingresar y 7, síndrome compartimental en el sitio afectado. Todos requirieron procedimientos invasivos. La mediana de asistencia ventilatoria mecánica fue de 25 días (RIC 13-48 días); de uso de catéteres venosos centrales, 43 días (RIC 29-66 días); y de catéter arterial, 38,5 días (RIC 14,5-58 días).

La osteomielitis se diagnosticó con una mediana de 30 días posquemadura.

La forma clínica de presentación fue de sepsis en 2 pacientes; 7 pacientes tuvieron fiebre y uno hipotermia. La anatomopatología fue compatible con osteomielitis en todos los casos. La etiología fúngica fue la más frecuente.

La mediana de tiempo de tratamiento fue 44,5 días (RIC 34,5-65,5) y de estadía hospitalaria, 75 días (RIC 76-82,5).

Presentaron complicaciones 11 pacientes; 6 de ellos tuvieron secuelas motoras y 4 sufrieron amputación del sitio afectado. Un paciente falleció por sepsis relacionada con la infección. Se resumen, en la *Tabla 1*, las principales características clínicas, microbiológicas y de evolución de los pacientes.

DISCUSIÓN

La osteomielitis en pacientes con lesión por quemaduras es una entidad infrecuente. Los reportes en la literatura son escasos y se resumen a series de pocos casos.¹

La incidencia en nuestro estudio fue del 2%, lo que coincide con otra serie reportada.¹

Los mecanismos patogénicos de la osteomielitis

en el quemado difieren del huésped sano. Las quemaduras profundas con exposición de estructuras músculo-esqueléticas subyacentes y las quemaduras eléctricas llevan a trombosis de los vasos nutricionales del periostio con necrosis del tejido óseo e infección por contigüidad.^{1,6,7} Once de los pacientes presentaron exposición ósea del sitio afectado y siete de ellos, síndrome compartimental.

Los mecanismos de quemadura reportados en la literatura son variables,⁸⁻¹¹ aunque, en esta serie, prevalecieron las quemaduras por fuego directo.

La localización en las extremidades superiores fue común en nuestros pacientes, al igual que en el estudio de Pandit et al.,¹ que reportaron la afectación de manos en un 47,5%, y otras series en que predominó el compromiso de extremidades superiores secundario a quemadura por fuego directo y escaldadura.^{8,9}

La osteomielitis de costilla secundaria a quemadura eléctrica fue reportada en adultos.¹⁰ Mullins et al.¹¹ presentaron un paciente adulto con quemadura del 59% de la superficie corporal con espondilodiscitis por *Candida albicans*. Ningún paciente de esta serie tuvo estas localizaciones. Sin embargo, la osteomielitis de calota secundaria a quemadura no ha sido descrita previamente de acuerdo con la bibliografía consultada.

Con respecto a la presentación clínica, la fiebre de duración variable o la hipotermia pueden ser los únicos signos de infección. La

presentación con sepsis fue poco frecuente en nuestros pacientes, y no se encontraron, en la literatura, referencias al respecto.^{2,6}

Los microorganismos que causan infección en el paciente quemado varían con el tiempo y la localización de la lesión.¹²

La osteomielitis de etiología fúngica fue la más frecuente en estos pacientes, con una mediana de aparición de 30 días posquemadura. Esto permitiría inferir un rol causal de la hospitalización prolongada, uso de antibióticos de amplio espectro y procedimientos invasivos de los pacientes.

En un estudio previamente publicado sobre infecciones fúngicas en niños quemados,¹³ la extensión de la quemadura $\geq 30\%$, el uso de accesos venosos centrales y arteriales, y el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro se identificaron como factores de riesgo de adquisición y se encontraron presentes en todos estos pacientes con osteomielitis fúngica.

Además, se halló la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la cual también está descrita, relacionada con la estadía hospitalaria, factores de virulencia del germen y procedimientos invasivos.¹²

La duración del tratamiento en esta entidad no está claramente definida. En nuestra serie, fue variable, con administración secuencial por vía endovenosa-oral prolongada según la evolución

TABLA 1. Características de los pacientes incluidos (n= 12)

Edad (meses)	Mecanismo de quemadura	Superficie quemada (%)	Profundidad	Índice de Garcés	Localización de osteomielitis	Cultivo de tejido óseo	Tratamiento sistémico/duración (días)	Tratamiento por vía oral/duración (días)	Evolución
34	Fuego directo	56	AB-B	IV	Calota	<i>Mucor</i> spp.	Anfotericina D/anfotericina CL (47 d)	Posaconazol (30 d)	Deformidad
37	Fuego directo	60	AB-B	IV	Calota	<i>Trichosporon asahii</i>	Anfotericina D (33 d)	Voriconazol (25 d)	Deformidad
156	Electricidad	12	AB-B	II	Mano izquierda	<i>Candida parapsilosis</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	Anfotericina D (14 d) Colistín (17 d)	Fluconazol (66 d) Ciprofloxacina (66 d)	Retracción de mano izquierda
30	Fuego directo	65	AB-B	IV	Calota	<i>Candida parapsilosis</i>	Anfotericina D (21 d)	Fluconazol (32 d)	Deformidad
48	Fuego directo	17	AB-B	II	Tibia izquierda	<i>Candida albicans</i>	Anfotericina CL (14 d)	Fluconazol (50 d)	Fallecimiento
124	Fuego directo	70	AB-B	IV	Talón derecho	<i>Fusarium</i> spp.	Anfotericina CL (37 d)	Voriconazol (24 d)	Retracción
192	Fuego directo	32	AB-B	III	Dedo índice izquierdo	<i>Candida albicans</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Anfotericina (14 d) Piperacilina tazobactam (18 d)	Fluconazol (20 d) Ciprofloxacina (24 d)	Amputación
24	Fuego directo	6	A-AB	II	Dedo hallux izquierdo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Colistín (46 d)		Amputación
60	Fuego directo	50	B	III	Peroné derecho	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Colistín (42 d)		Deformidad
3	Fuego directo	20	B	II	Pie derecho	<i>Enterococcus faecalis</i>	Piperacilina tazobactam (25 d)	Amoxicilina (18 d)	Amputación
36	Fuego directo	35	AB-B	IV	Dedo índice derecho	<i>Fusarium</i> spp.	Voriconazol (10 d)	Voriconazol (30 d)	Retracción
138	Fuego directo	26	AB-B	II	Meñique izquierdo	<i>Fusarium</i> spp.	Voriconazol (20 d)	Voriconazol (22 d)	Amputación

y el germen. En todos los casos, se realizó drenaje quirúrgico, considerado un pilar fundamental del tratamiento.^{1,2}

Las secuelas funcionales son frecuentes en esta entidad.¹⁻⁷ La mitad de los pacientes de esta serie sufrieron secuelas funcionales. Y cuatro requirieron amputación del sitio afectado.

No hay trabajos que evalúen la mortalidad en pacientes quemados con osteomielitis. En nuestros pacientes, hubo uno fallecido por sepsis relacionada con la infección ósea.

Las limitaciones del estudio incluyen el pequeño tamaño muestral, que hace inviable crear, en este tipo de pacientes, un modelo de factores de riesgo para infección osteoarticular. Su diseño no es apropiado tampoco para evaluar la efectividad de las estrategias de tratamiento aplicadas.

Su principal fortaleza es que es la experiencia de diez años en un centro de alta complejidad de atención de niños quemados y que, según nuestro conocimiento, es la serie de casos más grande publicada en este grupo etario.

CONCLUSIONES

La osteomielitis fue una entidad infrecuente en pacientes pediátricos quemados. La etiología fúngica fue la más reportada. La fiebre fue la manifestación clínica más común. La mitad de los pacientes sufrieron secuelas funcionales y solo un paciente falleció. ■

REFERENCIAS

- Pandit SK, Malla CN, Zarger HV, et al. A study of bone and joint changes secondary to burns. *Burns* 1993;19(3):227-8.
- Barret JP, Desai MH, Herndon DN. Osteomyelitis in burn patients requiring skeletal fixation. *Burns* 2000;26(5):487-9.
- Garcés M, Tapia L, Hoecher F, et al. Clasificación y pronóstico de los quemados. *Rev Asist Pública de Santiago* 1971;1:5-9.
- Patel J, Cockerill F, Bradford P, et al. M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015; 35(3):1-16. [Acceso: 19 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.google.com.ar/url?sa=t&rcct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi8gbHGkZjVAhXChpAKHZkTAeUQFggnMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffile.PostFileLoader.html%3Fid%3D581d9d8fcb5c2f99c04d4b1%26assetKey%3DAS%253A424985668919296%25401478335887189&usq=AFQjCNGPTb4thWEELSAen57wBDDO-QH5Zg>.
- Canteros C, Davel G, Tiraboschi N, et al. Curso teórico-práctico: El Laboratorio y el Diagnóstico de las Micosis Sistémicas. Buenos Aires: Diagnóstico de Micosis Sistémicas. Departamento Micología. INEI. ANLIS "Carlos G. Malbrán"; 2012. [Acceso: 19 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.anlis.gov.ar/inei/micologia/wp-content/uploads/2016/05/guia%2C%2A-Curso-teorico-practico-micosis-sistemicas.pdf>.
- Evans B. Musculoskeletal changes secondary to thermal burns. In Herndon D. *Total Burn Care*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. Págs.551-64.e2.
- Lollo L, Grabinsky A. Clinical and functional outcomes of acute lower extremity compartment syndrome at a Major Trauma Hospital. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2016;6(3):133-42.
- Fodor L, Peled I, Lerner A, et al. Acute osteomyelitis after a minor, 2nd degree burn of the finger. *Burns* 2004;30(2):185-7.
- Asamura S, Fukunishi K, Matunaga K, et al. A Baby with Osteomyelitis after a Grade II Burn. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(4):1089-90.
- Alffie M, Benmeir P, Caspi R, et al. Costal osteomyelitis due to an electrical burn. *Burns* 1995;21(2):147-8.
- Mullins RF, Still JM Jr, Savage J, et al. Osteomyelitis of the spine in a burn patient due to *Candida albicans*. *Burns* 1993;19(2):174-6.
- Rosanova MT, Stamboulion D, Ledo R. Infecciones en los niños quemados: análisis epidemiológico y de los factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(4):303-8.
- Rosanova MT, Basilico H, Villasboas M, et al. Infecciones fúngicas en una unidad de quemados pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(5):437-44.

Tratamiento opioide del dolor mixto en pacientes pediátricos asistidos por el equipo de Cuidados Paliativos. Cinco años de experiencia

Opioid treatment for mixed pain in pediatric patients assisted by the Palliative Care team. Five years of experience

Dra. María L. Yazde Puleio^a, Dra. Karina V. Gómez^a, Dra. Ana Majdalani^a, Lic. Vilma Pigliapoco^a y Dra. Gisella Santos Chocler^a

a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Grupo de Trabajo de Cuidados Paliativos, Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. María L. Yazde Puleio: mliliyp@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-4-2017

Aceptado: 15-8-2017

RESUMEN

Introducción: El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, relacionada con daño tisular actual o potencial. Según su mecanismo fisiopatológico, se clasifica en dolor nociceptivo, neuropático y mixto.

Cuando su intensidad es de moderada a grave, se debe administrar un opioide potente, y la morfina es el fármaco de elección. Si resulta ineficaz o aparecen efectos adversos intolerables, se recomienda la rotación de opioide.

Nuestro objetivo fue describir el tratamiento farmacológico del dolor mixto en los pacientes asistidos por el equipo de Cuidados Paliativos del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde entre agosto de 2011 y septiembre de 2015. Se incluyeron 72 pacientes, con edad media de 10,1 años y la enfermedad de base más frecuente fue patología oncológica. El opioide de inicio fue morfina en 57 casos; 48 recibieron fármacos adyuvantes. La rotación de opioides ocurrió en la mitad de los casos y la más frecuente fue de morfina a metadona.

Palabras clave: morfina, metadona, analgésicos opioides, dolor, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.62>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.62>

Cómo citar: Yazde Puleio ML, Gómez KV, Majdalani A, et al. Tratamiento opioide del dolor mixto en pacientes pediátricos asistidos por el equipo de Cuidados Paliativos. Cinco años de experiencia. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):62-65.

INTRODUCCIÓN

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, relacionada con daño tisular actual o potencial.^{1,2}

Se describen dos tipos de dolor, según su mecanismo fisiopatológico: nociceptivo y neuropático. En el primero, una lesión tisular activa nociceptores; puede clasificarse como somático o visceral.^{3,4} El dolor neuropático es causado por daño estructural (infiltración nerviosa por el cáncer) y/o disfunción de las neuronas del sistema nervioso central o periférico (neuropatías inflamatorias). Existen casos en que el dolor neuropático puede coexistir con el dolor nociceptivo y producir dolor mixto.³

El uso correcto de los analgésicos alivia el dolor en la mayoría de los niños con dolor persistente (80%); se basa en los siguientes conceptos.⁵

- Uso de una estrategia bifásica. Con la modificación de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2012, se propone una primera fase constituida por los antiinflamatorios no esteroides y la segunda fase representada por los opioides potentes. En ambas, se incluye el uso de fármacos adyuvantes. La morfina es el fármaco de elección en la segunda fase para el

tratamiento del dolor de intensidad moderada a grave.

- Administración en intervalos regulares.
- Uso de la vía de administración apropiada.
- Individualización del tratamiento.

En las últimas décadas, hubo numerosos avances en el estudio del dolor en los niños, pero el tratamiento farmacológico es un punto que aún requiere de investigación de calidad científica que nos permita avanzar en el conocimiento de los diversos fármacos utilizados en pediatría, sus alcances terapéuticos y efectos adversos.

La rotación de opioides se define como la práctica clínica de ir cambiando un opioide por otro con un calendario preestablecido a fin de prevenir posibles efectos adversos o el aumento progresivo de la dosis.² La metadona puede ser una alternativa a la morfina en estos pacientes debido a lo siguiente:

- Presenta buena absorción oral.
- Carece de metabolitos activos neurotóxicos.
- Posee efecto sobre receptores opioides y receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) implicados en el dolor neuropático.
- Es lipofílica (rápida llegada al sistema nervioso central).

La metadona puede mejorar el control del dolor y disminuye la incidencia de los efectos adversos en los pacientes en los que no se pudieron seguir administrando los opioides convencionales; su uso en pediatría ha sido poco estudiado.⁶

Nuestro objetivo fue describir el tratamiento farmacológico del dolor mixto, de intensidad moderada a grave, en pacientes asistidos por el equipo de Cuidados Paliativos del HGNPE.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño. Estudio descriptivo retrospectivo.

Población. Todos los pacientes con dolor mixto (definido por las características del síntoma en el examen físico) y sus respectivas historias clínicas, que fueron asistidos por el equipo de Cuidados Paliativos del HGNPE en el período comprendido entre agosto de 2011 y agosto de 2015.

Se excluyeron aquellos casos que no recibieron medicación por vía oral, dado que no existía metadona endovenosa en Argentina, así como las historias clínicas incompletas.

Procedimiento del estudio

Para cada episodio de dolor, se registró lo siguiente:

- **Tratamiento opioide inicial:** considerado

como el primer opioide indicado luego del diagnóstico de dolor mixto según constara en la historia clínica (morfina, metadona, tramadol).

- **Tratamiento adyuvante:** se registró si el paciente recibió fármacos adyuvantes y cuáles fueron indicados (dexametasona, gabapentina).
- **Rotación de opioides:** en caso de haberse indicado rotación de opioides una vez iniciado el tratamiento por dolor mixto, se consignó el motivo de la indicación.
 - Presencia de efectos adversos.
 - Falta de respuesta terapéutica: aquellos pacientes que requirieron rápida titulación de dosis sin control completo del dolor; abarcó también a los que iniciaron con un opioide débil y rotaron a un opioide fuerte.
 - Falta de adherencia al tratamiento.
 - Decisión médica: casos en que la rotación fue producto de la evaluación metodológica del equipo y flexibilidad estratégica al momento de la elección del opioide, para buscar siempre individualizar el tratamiento para cada niño en particular, cuya situación clínica era cambiante.⁷
- **Evolución posterior a la rotación:** “buena” en caso de alivio sintomático sin nueva rotación ni modificación de adyuvantes (es decir, sin dolor ni efectos adversos) y “mala” en caso de control sintomático parcial o modificación de adyuvantes (dolor mejorado –menor puntuación por escala numérica u observacional–, pero aún algunos episodios presentes).

También se consignó la edad del niño, diagnóstico de enfermedad de base y comorbilidades si existieran.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo. La distribución de los valores se expresó mediante medidas de tendencia central y dispersión (media y desvío estándar para variables numéricas y porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95% para variables categóricas).

Consideraciones éticas

Se solicitó y obtuvo la aprobación de los Comités de Ética en Investigación y Docencia e Investigación del HGNPE. La investigación fue registrada en el Registro de Proyectos de Investigación del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (GCBA) (99/13), con el número de registro 461/15.

RESULTADOS

Se identificaron 74 casos en el período estudiado; dos fueron excluidos por la

imposibilidad de recibir medicación por vía oral dada su situación clínica. La media de edad fue de $10,09 \pm 5,36$ años; 34 fueron mujeres.

En cuanto a los diagnósticos de la enfermedad de base, 59 correspondieron a patología oncológica; los 13 restantes pertenecían a otras enfermedades (reumatológicas y neurológicas). Asimismo, 35 de ellos no tenían comorbilidades asociadas, 18 poseían comorbilidad neurológica y solo 3 pacientes tenían 2 o más comorbilidades.

El opioide de inicio fue morfina en 57 casos, mientras que 12 pacientes iniciaron el tratamiento con otros opioides (metadona, tramadol y codeína).

Recibieron medicación adyuvante 48 pacientes, de los cuales 20 recibieron 2 o más fármacos.

La rotación de opioides se requirió en 35 pacientes. Respecto de las causas de rotación: en 20 casos, fue por decisión del equipo médico; en 6 casos, por falta de respuesta al tratamiento; en 3 casos, por efectos adversos y, en 3 casos, mala adherencia; hubo 3 pacientes en que se rotó debido a la presencia de efectos adversos y falta de respuesta al tratamiento. La evolución de los pacientes posterior a la rotación fue buena en 32 del total de 35.

DISCUSIÓN

Muchos niños con enfermedades amenazantes para la vida experimentan dolor a lo largo de la enfermedad y, especialmente, hacia el final de la vida. El tratamiento del dolor mixto implica un desafío especial; la combinación de distintos mecanismos en su origen conlleva la necesidad de abordar cada uno de forma eficaz. Existen dolores de difícil manejo que requerirán distintas asociaciones de fármacos para buscar obtener el máximo alivio del dolor con el mínimo de efectos adversos.^{3,8,9}

Por tratarse de dolor mixto de intensidad moderada a grave en niños con enfermedades amenazantes para la vida, la utilización de opioides estuvo presente en todos los casos, y el más frecuente fue morfina.

La metadona tiene características farmacocinéticas y farmacodinámicas que ofrecen ventajas en el tratamiento del componente neuropático del dolor en niños. En la literatura, se describen sus usos para el tratamiento del dolor nociceptivo y neuropático.^{7,9,10} Es un opioide de uso seguro en niños cuando la morfina no controla el dolor mixto.

Las bases para la rotación de opioides se dan por la respuesta analgésica individual, diferentes perfiles farmacocinéticos y la tolerancia cruzada observada.^{7,11}

Existen varios estudios sobre la rotación de opioides; su frecuencia varía entre 11,9% y

37,5%; las causas más frecuentes fueron dolor no controlado seguido por la presencia de efectos secundarios intolerables.⁷ En nuestra muestra, la rotación ocurrió en, aproximadamente, la mitad de los casos, y la causa más frecuente fue la decisión médica del equipo tratante. Dicha rotación se decidió luego de la evaluación minuciosa del caso, cuando la analgesia alcanzada no fue la deseada, anticipando la aparición de efectos adversos.

La rotación más frecuente fue de morfina a metadona, ya que tenía mejor perfil farmacodinámico al actuar sobre receptores NMDA.⁷

Se reconoce como debilidad de este estudio un hecho fundamental: el dolor es un síntoma multidimensional, cuyos otros aspectos –emocional, espiritual, social– influyen en la calidad de vida del niño y el control del síntoma. ■

REFERENCIAS

1. Goldman A, Hain R, Liben S. Symptom Care. En *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2012:192-270.
2. Instituto Nacional del Cáncer. El dolor y el cáncer. Versión para profesionales de salud. [Consulta: 20 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/dolor/dolor-pro-pdq>.
3. OMS. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. 2012. [Consulta: 20 de junio de 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19116es/s19116es.pdf>.
4. Astudillo W, Astigarraga I, Salinas A, et al. Manejo de síntomas. En *Medicina Paliativa en Niños y Adolescentes*. San Sebastián: Paliativos sin Fronteras; 2015:285-306.
5. McGrath P, Stevens B, Walker S, et al. Pharmacological Interventions. *Oxford Textbook of Paediatric Pain*. New York: Oxford University Press; 2014.
6. Vara Hernando F, García Ortega E, Garzón Vázquez C, et al. El uso de la metadona en el tratamiento del dolor del enfermo terminal. V Congreso Sociedad Española del Dolor. [Consulta: 18 de agosto de 2017]. Disponible en: http://revista.sedolor.es/pdf/2002_11_67.pdf.
7. González-Barboteo J, Trellis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, et al. Rotación de opioides: una alternativa en el tratamiento del dolor refractario en pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc)* 2010;135(13):617-22.
8. Zernikow B, Michel E, Craig F, et al. Use of Opioids for the Management of Pain. *Pediatr Drugs* 2009;11(2):129-51.
9. Anghelescu D, Faughnan L, Hankins GM, et al. Methadone use in children and young adults at a cancer center: A retrospective study. *J Opioid Manage* 2011;7(5):353-61.
10. Davies D, DeVlaming D, Hainnes C. Methadone Analgesia for Children With Advanced Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(3):393-7.
11. Mercadante S, Ferrera P, Casuccio A, et al. Frequency, Indications, Outcomes, and Predictive Factors of Opioid Switching in an Acute Palliative Care Unit. *J Pain Symptom Manage* 2009;37(4):632-41.

Fusión de labios menores vulvares. Experiencia en un hospital pediátrico

Labial adhesions: Experience in a children's hospital

Dra. Anahí Rubinstein^a, Dra. Gisel Rahman^a, Lic. Paula Risso^b y Dra. Dolores Ocampo^a

- a. Unidad de Ginecología Infantojuvenil, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.
- b. Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, Cátedra de Bioestadística Bayesiana y Clásica, Carrera de Microbiología Clínica e Industrial, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia:

Dra. Anahí Rubinstein: avrubinstein@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-3-2017.

Aceptado: 4-8-2017

RESUMEN

La fusión de labios menores vulvares (FL) se define como la desaparición parcial o total de la hendidura vulvar por adherencia de los labios menores en la línea media. Se presenta, frecuentemente, entre los 3 meses y los 6 años de edad. Entre el 1 enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2015, se analizaron 425 niñas con diagnóstico de FL atendidas en la Unidad de Ginecología Infantojuvenil del Hospital de Niños de La Plata, Argentina. La edad promedio correspondió a 2,7 años (desvío estándar: 2,6 años). La FL que comprometió más del 75% de la longitud fue la forma más frecuente de presentación ($p < 0,0000001$). El 84,2% de las pacientes fueron asintomáticas; 4% registraron síntomas urinarios. El 68,4% de las niñas con antecedente de infección urinaria presentó FL con compromiso $>75\%$. Se resolvieron con tratamiento tópico con estrógenos 90,6% y presentaron efectos adversos 2,1%.

Palabras clave: *sinequia vulvar, niñas, tratamiento.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.65
 Texto completo en inglés:
 http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.65

Cómo citar: Rubinstein A, Rahman G, Riso P, et al. Fusión de labios menores vulvares. Experiencia en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):65-68.

INTRODUCCIÓN

La fusión de labios menores vulvares (FL) en la infancia, también llamada coalescencia o sinequia, se define como la desaparición parcial o total de la hendidura vulvar por adherencia de los labios menores en la línea media. Su etiología se relaciona con bajos niveles de estrógenos, asociados a procesos inflamatorios de la vulva: higiene inadecuada, uso de pañales, vulvovaginitis, afecciones dermatológicas, masturbación y trauma.¹

El diagnóstico se realiza a través de la inspección de la vulva mediante la maniobra de Capraro. Cuando la sinequia es total, se visualiza una línea sagital desde el periné hasta el clítoris y no se identifican las estructuras propias de esta zona: meato uretral, himen y orificio vaginal. En las sinequias parciales, es variable su longitud.²

Es una afección adquirida, benigna, que no se observa en la recién nacida debido a los efectos de los estrógenos maternos. En pediatría, la prevalencia es de 1,8%.³ Se presenta, en forma frecuente, entre los 3 meses y los 6 años de edad. Suele ser asintomática.⁴ La obstrucción al flujo urinario puede predisponer a goteo posmiccional, disuria e infección del tracto urinario (ITU). El tratamiento inicial consiste en pautas de higiene y crema con estrógenos.⁵

El objetivo de este trabajo fue la presentación de pacientes con diagnóstico de sinequia vulvar, la descripción de sus síntomas y signos asociados, la relación entre infección urinaria y extensión de

la FL, la evaluación de la respuesta al tratamiento y sus efectos adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron las pacientes que presentaron FL que concurren a la Unidad de Ginecología Infantojuvenil del Hospital de Niños de La Plata entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2015. Se excluyeron las pacientes que fueron derivadas con diagnóstico incorrecto.

Se realizó anamnesis y examen físico con el adulto acompañante. La FL se diagnosticó cuando los labios menores vulvares estaban adheridos en la línea media y se clasificó en tres categorías: menor del 50%, entre 50% y 75%, y mayor del 75% de la longitud de la FL. La presencia de infección urinaria, procesos inflamatorios locales, síntomas asociados y el antecedente de debridación traumática se registraron en la historia clínica.

Cada ciclo de tratamiento consistió en la aplicación de crema con estrógenos dos veces por día durante tres semanas. El tratamiento simple se definió con la resolución total o parcial de la FL en un solo ciclo; la falla terapéutica, cuando no se observó cambio alguno luego del primer ciclo, y el tratamiento múltiple, cuando requirió más de un ciclo para la resolución. La aparición de telarca y/o hiperpigmentación vulvar se definieron como los efectos adversos a la terapia estrogénica.

Método estadístico

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo-analítico. Se compararon las niñas tratadas que resolvieron la FL versus las que no la resolvieron; FL que comprometió más del 75% versus los otros tipos de FL y la presencia de ITU entre las tres categorías definidas. En todos los casos, se utilizó el método bayesiano de comparación de dos proporciones.⁶ Se calculó la media de la diferencia (MD) y el intervalo de credibilidad bayesiano del 95% (ICB95%). El

TABLA 1. Comparación de niñas con infección del tracto urinario según el compromiso de fusión de labios menores vulvares (<50%, 50-75% y >75%)

Comparación	Proporciones	MD	ICB95%	Valor de p
FL >75% vs. 50-75%	26/38 vs. 9/38	0,426	0,225-0,612	<0,0001
FL >75% vs. <50%	26/38 vs. 3/38	0,575	0,396-0,734	<0,0001
FL 50-75% vs. <50%	9/38 vs. 3/38	0,150	-0,010-0,315	0,032

MD: media de las diferencias; ICB95%: intervalo de credibilidad bayesiano del 95%; FL: fusión de labios menores vulvares. Valor de p<0,05 indica una diferencia estadísticamente significativa.

programa Epidat 4.1 fue utilizado para el análisis estadístico.⁷ El nivel de significancia fue $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Debido al carácter observacional-retrospectivo del estudio, no se pudo solicitar consentimiento informado. Los datos fueron anonimizados. El estudio fue aprobado por la Sala de Docencia e Investigación del Hospital.

RESULTADOS

Se analizaron 425 niñas con edad promedio de 2,7 años (desvío estándar –DE–: 2,6 años), intervalo etario de 0,1 a 14,8 años (*véase el Anexo en formato electrónico*).

La FL que comprometió más del 75% de la longitud fue la forma más frecuente de presentación: 78,8% (n= 335) ($p < 0,0000001$). La fusión entre 50% y 75% correspondió al 12% (n= 51), y la menor del 50%, al 9,2% (n= 39).

En la entrevista inicial, 84,2% (n= 358) de los casos fueron asintomáticos; 4% (n= 17) presentaron dificultad en la micción; 8,9% (n= 38), antecedente de ITU confirmada, y 2,8% (n= 12) refirieron antecedente de supuesto abuso sexual.

El 68,4% de las niñas con antecedente de infección urinaria presentó FL con compromiso $>75%$, que fue la forma más frecuente de presentación ($p < 0,0001$). Asimismo, entre las fusiones 50-75% y $<50%$, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,032$; *Tabla 1*).

En la evaluación física, 20,7% (n= 88) de las niñas presentaron eritema vulvar y esmegma interlabial en 1,4% (n= 6).

Recibieron tratamiento tópico 92,9% (395/425) y se resolvieron 90,6% (358/395): 60,6% (n= 217) en el primer ciclo de tratamiento, 28,2% (n= 101) en el segundo y 11,2% (n= 40) en el tercero. En 11,9% (n= 47), se registró falla terapéutica en el primer ciclo de tratamiento.

El 44,7% de los casos (21/47) correspondió a errores en la aplicación de la crema, que se resolvieron en 47,6% (10/21) en un segundo ciclo.

Se presentaron cinco casos con antecedente de debridación traumática: debridación manual (n= 4) y quirúrgica (n= 1), que se resolvieron con el tratamiento tópico.

La proporción de niñas que lo resolvieron con el tratamiento fue significativamente mayor a las que no lo resolvieron: 358/395 vs. 37/395 (MD: 0,808; ICB 95%: 0,766-0,848; $p < 0,00000001$).

Se presentaron efectos adversos asociados al tratamiento en 2,1%: 6 casos de telarca y 3 casos de hiperpigmentación vulvar.

DISCUSIÓN

La FL constituye un motivo de consulta ginecológico habitual en pediatría.² En la Unidad de Ginecología Infantojuvenil del Hospital de Niños de La Plata, la FL representa el 6,1% de las consultas anuales; el porcentaje podría ser mayor debido a que muchas niñas son asintomáticas.

En nuestro trabajo, el 73,9% de los casos se observó entre los 6 meses y los 3 años de edad, similar a lo descrito por Leung et al.³

Los niveles de estrógenos y sus receptores locales en la vulva influyen sobre los procesos de cicatrización local. Durante el proceso de recuperación tisular, los bajos niveles estrogénicos facilitarían la adherencia de labios.^{8,9}

Aunque la mayoría de las pacientes son asintomáticas, pueden presentar disuria o ITU y observarse eritema vulvar. De las niñas evaluadas, 20,7% presentaron congestión vulvar, que podría relacionarse con deficiente higiene y el uso de pañal, factores que condicionarían la irritación local.

La FL es un factor de riesgo para presentar ITU. Ocurre en 3-5% de las niñas de la población general y el valor asciende a 40% en aquellas que presentan FL.¹⁰

En la población estudiada, se observó ITU en 8,9% y fue más frecuente en aquellas pacientes con FL completa, lo que coincidió con Melek y colaboradores.¹⁰

Las pacientes asintomáticas con menor grado de fusión solo requieren observación.¹¹ En nuestro trabajo, las fusiones de menos del 50% de longitud y sin síntomas urinarios no fueron medicadas, y no se registraron consultas posteriores en estos casos.

Si bien existen estudios que registran la asociación entre FL y abuso sexual infantil (ASI), no hay consenso sobre la causalidad de la FL con el antecedente de ASI.¹²

El tratamiento inicial con estrógenos tópicos es considerado seguro, aun en ciclos prolongados. En la literatura, se reportaron resultados exitosos en 50-80% de la población tratada.^{8,13} Se ha descrito la resolución de la FL entre 2 y 8 semanas.⁹ En nuestro trabajo, 90,6% de los casos se resolvieron completamente luego del tratamiento; 60,6% de ellos, en el primer ciclo.

Los efectos adversos son transitorios, se resuelven luego de la suspensión del tratamiento y no se relacionan con la cantidad de ciclos terapéuticos indicados.¹ La telarca e hiperpigmentación vulvar fueron los efectos adversos hallados en 2,1% de las pacientes evaluadas.

La respuesta al tratamiento tópico en niñas con antecedente de debridación manual y/o quirúrgica fue satisfactoria, similar a lo descrito por Capraro y Greenberg.¹⁴ Indicar tratamiento tópico sería de primera elección aun en casos de antecedentes de separación traumática.

En relación con la técnica de colocación de la crema, se observó que 47,6% de las pacientes que no presentaron cambios con el tratamiento inicial, luego de perfeccionar el modo de aplicación, respondieron en forma efectiva. Estudios demuestran que la indicación apropiada de la técnica con una suave presión local es crucial para una resolución exitosa.¹⁵

La resolución quirúrgica de la FL se reservaría para aquellos casos refractarios a la terapia tópica con grave obstrucción al flujo urinario. Laufer y Emans refieren el antecedente de resolución quirúrgica en una sola paciente a lo largo de 10 años.¹¹ En nuestra experiencia, no se registró ninguna indicación quirúrgica.

La historia natural de la FL es la resolución espontánea con la aparición de los primeros signos del desarrollo puberal.

Entre las fortalezas del estudio, se destaca el número de pacientes evaluadas y su seguimiento posterior, que permitió arribar a conclusiones relacionadas con el tratamiento tópico. Sin embargo, al haberse indicado un único tratamiento local, no se pudo comparar con alternativas terapéuticas de uso en pediatría.

CONCLUSIÓN

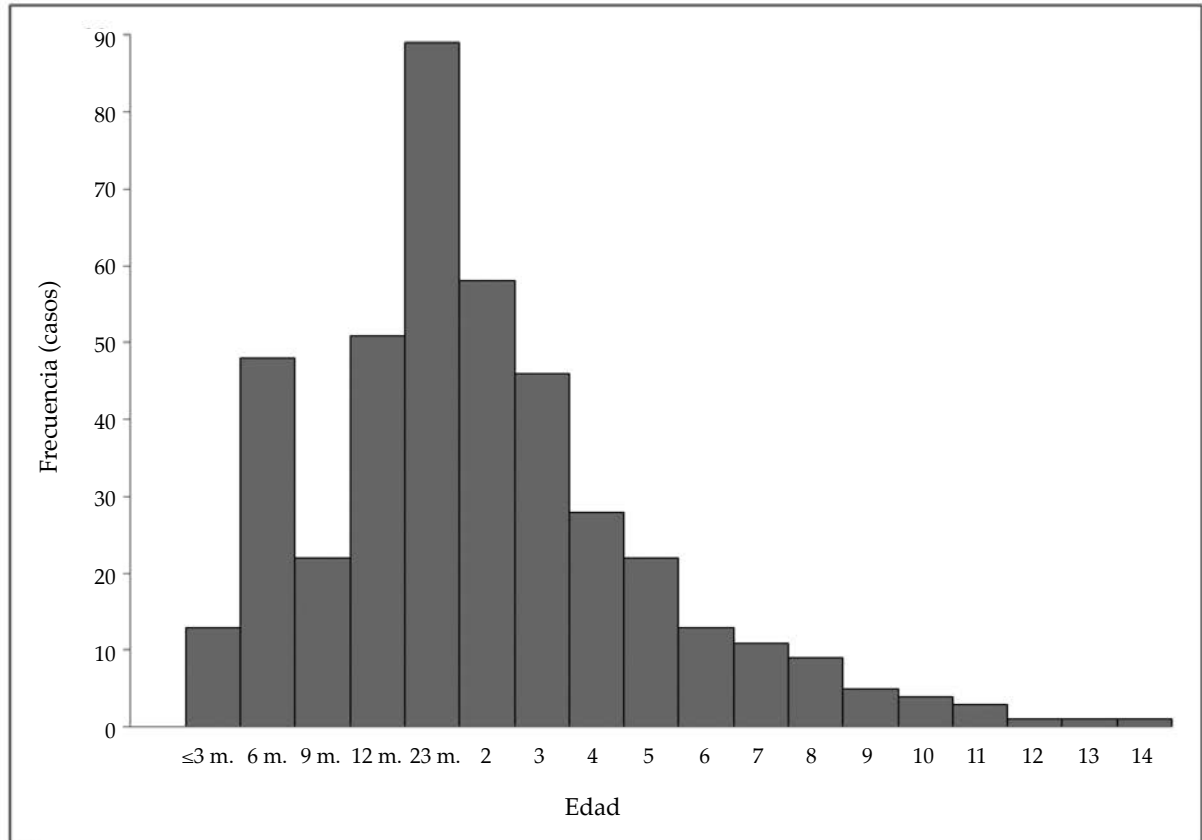
La FL es una consulta habitual en ginecología infantojuvenil. Suele ser asintomática. La forma más frecuente de presentación es la que compromete más del 75% de la longitud y predispone a ITU. Un alto porcentaje se resuelve con tratamiento tópico estrogénico, con escasos efectos adversos. ■

REFERENCIAS

- Granada C, Sokkary N, Sangi-Haghpeykar H, et al. Labial Adhesions and Outcomes of Office Management. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28(2):109-13.
- Pereyra Pacheco B. Coalescencia de labios menores. En: Sanchez de la Cruz B. *Ginecología Infantojuvenil*. Buenos Aires: Panamericana; 2011. Págs.91-8.
- Leung AKC, Robson WL, Tay-Uyboco J. The incidence of labial fusion in children. *J Paediatr Child Health* 1993; 29(3):235-6.
- Bacon J, Romano M, Quint E. Clinical Recommendation: Labial Adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28(5):405-9.
- Trebuegge M, Misra I, Nerminathan V. Is the topical application of oestrogen cream an effective intervention in girls suffering from labial adhesions? *Arch Dis Child* 2007;92(3):268-71.
- Risso MA, Risso P. Introducción a la Estadística Bayesiana: Uso de Lenguaje R y WinBUGS. La Plata: Vuelta a Casa; 2017.
- Epidat: Programa para Análisis Epidemiológico de Datos. Versión 4.1, octubre 2014. Consellería de Sanidad, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia. [Acceso: 19 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT?idioma=es>.
- Seyer T. Topical estrogen therapy in labial adhesions in children: therapeutic or prophylactic? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20(4):241-4.
- Mayoglou L, Dulabon L, Martin-Alguacil N, et al. Success of treatment modalities for labial fusion: a retrospective evaluation of topical and surgical treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22(4):247-50.
- Melek E, Kılıçbay F, Sarıkaş NG, et al. Labial adhesion and urinary tract problems: The importance of genital examination. *J Pediatr Urol* 2016;12(2):111.e1-5.
- Laufer MR, Emans SJ. Vulvovaginal complaints in the prepubertal child. UpToDate, [Acceso: 9 de enero de 2016]. Disponible en: <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?7/31/7664>.
- Kumar RK, Sonika A, Charu C, et al. Labial adhesions in pubertal girls. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273(4):243-5.
- Eroğlu E, Yip M, Oktar T, et al. How should we treat prepubertal labial adhesions? Retrospective comparison of topical treatments: estrogen only, bethametasone only, and combination estrogen and bethametasone. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24(6):389-91.
- Capraro VJ, Greenberg H. Adhesions of labia minora. *Obstet Gynecol* 1972;39(1):65-9.
- Kumetz LM, Quint EH, Fisseha S, et al. Estrogen treatment success in recurrent and persistent labial agglutination. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;19(6):381-4.

ANEXO

Distribución de casos según la edad de las niñas



m.: meses. La edad se expresa en años (edad decimal), excepto los primeros 23 meses de vida.

Hashimoto's disease in a cohort of 29 children and adolescents. Epidemiology, clinical course, and comorbidities in the short and long term

Eliot Gómez López, Degree in Medicine,^a Ana P. Nso-Roca, M.D.,^b Mercedes Juste Ruiz, M.D.^b and Ernesto Cortés Castell, M.D.

ABSTRACT

Hashimoto's thyroiditis is the most common cause of goiter and hypothyroidism among children and adolescents. Its clinical manifestations and course vary. The objective of this study was to review the clinical and evolutionary characteristics of Hashimoto's disease in the pediatric population.

Clinical, analytical, ultrasound, epidemiological, and evolutionary data of patients with autoimmune thyroiditis seen at Hospital Universitario San Juan de Alicante between January 2010 and January 2016 were analyzed.

A total of 29 patients were included in the study. A higher prevalence of girls was observed, at a 2:1 ratio. The main reason for consultation was the accidental detection of high thyroid stimulating hormone levels or positive anti-thyroid antibodies in a lab test done for other reason. In the initial analysis, 53.3% of patients had subclinical hypothyroidism and only 10% of them had frank hypothyroidism. Two patients developed thyroid cancer.

Key words: Hashimoto's disease, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.56>

To cite: Gómez López E, Nso-Roca AP, Juste Ruiz M, et al. Hashimoto's disease in a cohort of 29 children and adolescents. Epidemiology, clinical course, and comorbidities in the short and long term. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):56-59.

INTRODUCTION

Hashimoto's thyroiditis is the most common cause of thyroid disease among children and adolescents.¹⁻³

The histological characteristics of this disease include the presence of a diffuse lymphocytic infiltrate in the thyroid gland accompanied by a variable degree of fibrosis.

Its clinical manifestations at the time of diagnosis and clinical course vary. Most patients have no symptoms and a normal thyroid function at the time of diagnosis. Among symptomatic patients, the most common clinical manifestations are goiter and growth retardation.⁴

This disease is characterized by the presence of anti-thyroid peroxidase (TPO) antibodies and anti-thyroglobulin (TG) antibodies in blood. A thyroid hormone analysis and ultrasound are useful to make a complete diagnosis of these patients.

The objective of this study was to review the clinical and evolutionary characteristics of Hashimoto's disease in a pediatric population.

POPULATION AND METHODS

Hospital Universitario San Juan de Alicante sees patients from the Department of Health¹⁷ of the Valencian Community and caters for a population of 220 000 inhabitants, with over 33 000 children and adolescents younger than 15 years.

A descriptive, retrospective study was done in a cohort of patients diagnosed with autoimmune thyroiditis before 18 years old and seen at the Department of Pediatrics of Hospital Universitario San Juan de Alicante between January 2010 and January 2016.

The study was approved by the hospital's Ethics Committee.

The medical records of patients with final diagnosis of Hashimoto's thyroiditis or disease, autoimmune thyroiditis or hypothyroidism or chronic lymphocytic thyroiditis were included. The diagnosis of these patients was based on the

- Department of Neurology, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia (Spain).
- Department of Pediatrics, Hospital Universitario San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante (Spain).
- Department of Pharmacology, Pediatrics, and Organic Chemistry, Universidad Miguel Hernández de Elche, San Juan de Alicante, Alicante (Spain).

E-mail address: Ana P. Nso Roca, M.D.: ananso@yahoo.es

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-21-2017

Accepted: 7-10-2017

presence of anti-thyroid antibodies; their follow-up included a complete physical examination and a thyroid function test every 6 months and labs, including complete autoimmunity testing, every year. An ultrasound was done initially and then twice-yearly. Different clinical, analytical, and ultrasound outcome measures were analyzed. The most important outcome measures included year and age at the time of diagnosis, sex, pubertal development as per Tanner,⁵ reason for the first consultation, family history of thyroid disease or other autoimmune conditions, associated diseases (whether or not autoimmune), goiter, anti-thyroid antibodies, and thyroid ultrasound.

Patients were classified as euthyroid if they had thyroid stimulating hormone (TSH) < 5 μ U/mL with normal free tetraiodothyronine (T4L) (local lab's reference values: 0.7-1.6 pg/mL), subclinical hypothyroid if they had TSH > 5 μ U/mL with normal T4L, and frank hypothyroid if they had high TSH and low T4L.⁶

Data were introduced in a database maintaining confidentiality according to Organic Law 15/1999 for Data Protection and Royal Decree 994/99 (Spain).

Data statistical analysis was done using the IBM-SPSS statistics software, version 22.0.

RESULTS

During the six years of the study, a total of 33 patients were diagnosed with Hashimoto's disease: 29 met the study inclusion criteria; the other 4 were excluded because they did not attend planned checkups.

The demographic and clinical characteristics are described in *Table 1*. Participants' age ranged from 5 to 15 years (median age: 11 years). The median follow-up was 31.5 months.

Out of the 29 patients included in the study, 26 had an ultrasound image compatible with diffuse thyroid disease and 3 had a normal ultrasound at the time of diagnosis.

Ultrasound measurements of the thyroid were compatible with an enlarged thyroid in 14 patients and a normal thyroid size also in 14. No ultrasound data were available regarding the thyroid diameter of the remaining patient.

In relation to the level of antibodies in peripheral blood over the follow-up period, 29 patients⁴ showed an increased level, 20 had the same level, and the level of 5 patients went back to normal. In addition, when comparing the TSH level at the time of diagnosis to that at the end of the follow-up period, the median TSH level

reduced from 7.2 to 3.28.

A study was done to determine if the clinical course of thyroid disease was related to the initial reason for consultation that led to patient diagnosis. An improvement was observed among patients whose initial reason for consultation was an accidental finding, and a worsening among those with goiter or clinical manifestations of thyroid disease at initiation. However, it was not possible to demonstrate the statistical significance of this situation (*Table 2*).

In our study, there were 2 thyroid cancer cases: an 11-year-old girl with follicular thyroid carcinoma and a 10-year-old boy with papillary

TABLE 1. General characteristics, comorbidities, and family history of patients (N: 29)

Outcome measure	Frequency: n (%)
Sex	
Girls	19 (65.5%)
Boys	10 (34.5%)
Tanner	
T1	9 (31%)
T2-4	16 (55%)
T5	4 (14%)
Reason for consultation	
Accidental detection of high TSH or positive autoantibodies	20 (69%)
Goiter	6 (20.5%)
Clinical manifestations compatible with thyroid disease	3 (10.5%)
Goiter	
Yes	13 (45%)
No	16 (55%)
Initial labs	
Subclinical hypothyroidism	16 (55%)
Frank hypothyroidism	3 (10.5%)
Subclinical hyperthyroidism	1 (3.5%)
Euthyroidism	9 (31%)
Anti-thyroid antibodies	
Anti-TPO	18 (62%)
Anti-TG	1 (3.5%)
Both	10 (34.5%)
Autoimmune comorbidity	4 (13.3%)
Celiac disease	2 (6.7%)
Alopecia areata	1 (3.3%)
Vitiligo	1 (3.3%)
Non-autoimmune comorbidity	17 (56.7%)
Overweight	6 (20%)
Thyroid cancer	2 (6.7%)
Family history of autoimmune disease	15 (50%)
Thyroid disease	12 (40%)
Other autoimmune condition	3 (10%)

TSH: thyroid stimulating hormone;
anti-TPO: anti-thyroid peroxidase antibodies;
anti-TG: anti-thyroglobulin antibodies.

thyroid carcinoma. Both underwent a total thyroidectomy and showed an adequate clinical course.

DISCUSSION

Autoimmune thyroiditis is the main cause of acquired hypothyroidism in the pediatric population.^{1,2} It causes significant morbidity and any information available on the development of this disease in children and adolescents will help us improve its management and follow-up to prevent long-term morbidities.

Autoimmune thyroiditis is more prevalent among the female sex. Our study is no exception: the female:male ratio was 2:1. Although the underlying mechanisms are still unknown, it is suspected that hormonal, environmental, and genetic factors are involved.²

The median age of patients in our study was 11 years, which is similar to what has been described in previous studies.⁷

In our study, the main reason for consultation was the accidental finding followed by goiter detection during physical examination. The prevalence of goiter in our study was similar to that observed by Skarpa et al.⁴ and lower to that described in other studies, which ranged from 50% to 100%.⁸ This is because of the different inclusion criteria used in the different studies.

Among our study patients, only 3 had frank hypothyroidism. The rate of overt hypothyroidism in the different series ranged between 10% and 52.4%,^{2,9,10} and some studies have even found more than 80% of euthyroidism.¹¹ Such variation may be due to differences in diagnostic protocols, the rate of iodine intake, the female:male ratio, and diagnostic criteria among the different studies.

In relation to the presence of anti-thyroid antibodies, a slightly higher rate of anti-TG antibodies was observed among older children,

which was not statistically significant. However, these data are consistent with literature reviews, which have stated that younger children with autoimmune thyroiditis have positive anti-TPO antibodies, but less than 50% are positive for anti-TG antibodies; notwithstanding this, it has been observed that both antibody levels remain high among adolescents.¹

Most patients had an ultrasound image compatible with diffuse thyroid disease and almost one-half had an enlargement of the thyroid. Fava et al. have described an association between compatible ultrasound alterations and a more aggressive disease.²

In relation to associated comorbidities, other autoimmune diseases were observed in 4 patients. In this study we detected an association with family history somewhat higher than Demirbilek et al., who found that 40% of patients had a family history of thyroid disease.¹²

The evolutionary study detected a trend towards an improved clinical course among patients diagnosed due to an accidental finding and a worse clinical course among those who showed clinical manifestations of thyroid disease. Fava et al.² found a similar association.

Studies conducted in adults and children have detected up to 32% of patients with thyroid cancer and autoimmune thyroiditis.^{13,14} In our study, 2 patients developed thyroid cancer. This may appear in patients with autoimmune thyroiditis, but it has not been demonstrated that thyroiditis is a premalignant state.

This study has certain limitations, such as the small sample size and little follow-up in some patients.

However, the main strength of this study was the inclusion of all patients diagnosed with autoimmune thyroiditis in our area, which provides consistent results for our work field. ■

TABLE 2. Relationship between the reason for consultation and subsequent clinical course (N: 29)

		Reason for consultation			
		Accidental finding	Goiter	Clinical manifestations of thyroid disease	
Clinical course	Worsening	1 (5.26%)	1 (16.6%)	2 (50%)	4
	Improvement	5 (26.3%)	0	0	5
	Stability	13 (68.4%)	5 (83.4)	2 (50%)	20
Total		19	6	4	29

p= 0.097 (χ^2 test).

Acknowledgments

We would like to thank Marta Díaz Nieto, B.S. in Education, specialized in English, for her collaboration reviewing the abstract.

REFERENCES

1. LaFranchi S. Tiroiditis. En Kliegman R, editor. Nelson: Tratado de Pediatría. 19.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2012: 1975-7.
2. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al. Clinical Evolution of Autoimmune Thyroiditis in Children and Adolescents. *Thyroid* 2009;19(4):361-7.
3. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, et al. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid* 2013;23(2):142-50.
4. Skarpa V, Kousta E, Tertipi A, et al. Epidemiological characteristics of children with autoimmune thyroid disease. *Hormones (Athens)* 2011;10(3):207-14.
5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
6. Mayayo E, Ferrández Longás A, Labarta JI. Interpretación de las pruebas tiroideas. *An Esp Pediatr* 2002;56(Supl 4):42-52.
7. Alos N, Huot C, Lambert R, et al. Thyroid scintigraphy in children and adolescents with Hashimoto disease. *J Pediatr* 1995;127(6):951-3.
8. De Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child* 2009;94(1):33-7.
9. Doeker B, Reinehr T, Andler W. Die autoimmunthyreoiditis bei kindern und jugendlichen: linische und biochemische befunde bei 34 patienten. *Klin Pediatr* 2000;212(3):103-7.
10. Rother K, Zimmerman D, Schwenk F. Effect of thyroid hormone treatment on thyromegaly in children with Hashimoto disease. *J Pediatr* 1994;124(4):599-601.
11. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, et al. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 1975;86(5):675-82.
12. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(11):1199-205.
13. Scalfani AP, Valdes M, Cho H. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid: optimal management. *Laryngoscope* 1993;103(8):845-9.
14. Hung W, Anderson KD, Chandra RS, et al. Solitary thyroid nodules in 71 children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1992;27(11):1407-9.

Osteomyelitis in burn children: Ten years of experience

María T. Rosanova, M.D.^a, Carla Voto, M.D.^a, Susana Carnovale, M.D.^c, Nidia Tramonti, M.D.^b, Jimena Lema, M.D.^b, José L. Pinheiro, Biochemist^f, Adela Isasmendi, M.D.^c, Verónica Álvarez, B.S.^a, Rosa M. Villasboas, M.D.^b, Santiago Laborde, M.D.^b and Hugo Basílico, M.D.^b

ABSTRACT

Osteomyelitis is uncommon among burn patients.

Objective: To describe the clinical, microbiological, and evolutionary characteristics of burn children with osteomyelitis hospitalized in a tertiary care facility.

Methods: Retrospective and descriptive study conducted between January 2007 and January 2017.

Results: Out of 600 burn children, 12 developed osteomyelitis (incidence: 2%). Eleven patients had a burn caused by direct fire. Patients' median age was 42.5 months (interquartile range [IQR]: 27-118 months), and their median burned surface area

was 33.5% (IQR: 18.5-58%). Osteomyelitis was diagnosed at a median period of 30 days following the burn injury. The most common locations were the upper limbs and the cranial vault. Fever was the most frequent clinical manifestation. The most common microorganisms isolated in bone tissue were fungi in 9 patients. All showed compatible anatomopathological findings. The treatment lasted a median of 44.5 days (IQR: 34.5-65.5 days). Six patients had motor sequelae and 1 died. **Conclusion:** Fungal osteomyelitis was the most commonly observed etiology. Half of patients had functional sequelae and only 1 patient died.

Key words: osteomyelitis, burn, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.59>

- a. Department of Epidemiological Control and Infectious Diseases.
 - b. Plastic Surgery and Burn Unit.
 - c. Department of Microbiology.
- Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan,"
Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

María T. Rosanova, M.D.: margris2@yahoo.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 4-11-2017

Accepted: 7-19-2017

To cite: Rosanova MT, Voto C, Carnovale S, et al. Osteomyelitis in burn children: Ten years of experience. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):59-62.

INTRODUCTION

Osteoarticular infections secondary to burns are infrequent in the field of pediatrics.¹ The extent of the burn surface area and burn depth, together with exposure of the structures beneath the skin, are predisposing factors.^{1,2} The clinical manifestations are subtle and differ from those of healthy hosts. An early diagnosis and treatment of

this entity are critical to prevent related functional sequelae.¹ The experience in pediatrics with osteomyelitis is scarce and limited to series that included few cases.

Objective. To describe the clinical, microbiological, and evolutionary characteristics of children diagnosed with osteomyelitis and hospitalized in the Pediatric Burn Unit of a tertiary care facility.

POPULATION AND METHODS

An observational, retrospective and descriptive study was conducted in the period between January 2007 and January 2017.

Inclusion criteria

Patients older than 1 month and younger than 18 years diagnosed with osteomyelitis and admitted to the Burn Unit of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan."

Definitions

Osteomyelitis: microbiological isolation in bone tissue with compatible anatomopathological findings.

Garces' index: severity and mortality prediction index that is calculated as follows: 40 minus patient's age, plus burn wound percentage, multiplied time 1 (if type A burn injury), times 2 (if type AB burn injury), and times 3 (if type B burn injury). From 0 to 60 points: grade 1 (mild), from 61 to 90 points, grade 2 (moderate); from 91 to 120 points, grade 3 (severe); above 121 points, grade 4 (critical).³

Type of burn: superficial (A), intermediate (AB), and "full thickness" or deep (B).

Microbiology

Samples were processed for routine bacteriological tests and also for mycological tests. Blood agar, chocolate agar, cystine lactose electrolyte deficient (CLDE) agar, and thioglycolate broth were inoculated with the samples and incubated at 37 °C for 24-72 hours. Sensitivity tests to different antibacterial drugs were done using automated methods and disc diffusion methods, according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Guidelines.⁴

Yeast fungi were identified using micromorphological tests, CHROMagar isolation, API 20 C Aux (bioMérieux), and proteomic tests (Vitek-MS bioMérieux). Filamentous fungi were identified using conventional techniques.⁵

Data analysis

Median and interquartile range (IQR) were adopted as position and dispersion measures.

Frequencies were described as percentage (%).

The endpoints of interest included complete recovery of patients without relapse or sequelae for at least 3 months following hospital discharge, and death during hospitalization.

RESULTS

Out of 600 patients hospitalized in the study period, 12 were diagnosed with osteomyelitis (incidence: 2%).

Patients' median age was 42.5 months (IQR: 27-118). Burn mechanisms were direct fire in 11 patients and electricity in 1. The median burned surface area was 33.5% (IQR: 18.5-58). All patients had a type AB and B burn injury, and 7 patients had a Garces' index ≥ 3 .

Eleven patients had bone exposure upon admission and 7, compartment syndrome of the affected site. All patients required invasive procedures. The median length of assisted mechanical ventilation was 25 days (IQR: 13-48 days); central venous line use, 43 days (IQR: 29-66 days); and arterial line, 38.5 days (IQR: 14.5-58 days).

Osteomyelitis was diagnosed at a median period of 30 days following the burn injury.

The clinical presentation was sepsis in 2 patients; 7 patients had fever and 1, hypothermia. Anatomic pathology was compatible with osteomyelitis in all cases. Fungal osteomyelitis was the most commonly observed etiology.

The median treatment time was 44.5 days (IQR: 34.5-65.5) and the median length of stay, 75 days (IQR: 76-82.5).

Complications were observed in 11 patients; 6 had motor sequelae and 4 suffered the amputation of the affected site. One patient died due to infection-related sepsis. *Table 1* summarizes the main clinical, microbiological, and evolutionary characteristics of patients.

DISCUSSION

Osteomyelitis is uncommon among patients with burn wounds. Reports found in the bibliography are scarce and cover series that included few cases.¹

In our study, osteomyelitis incidence was 2%, which is consistent with other reported series.¹

The pathogenic mechanisms of osteomyelitis in burn patients are different from those in healthy hosts. Deep burns with exposure of the underlying musculoskeletal structures and electrical burns lead to thrombosis in the periosteal nutrient vessels with bone tissue necrosis and contiguous infection.^{1,6,7} Bone exposure of the affected site was observed

in 11 patients, and 7 of them developed compartment syndrome.

The burn mechanisms reported in the bibliography vary;⁸⁻¹¹ however, in this series, direct fire burns predominated.

Location in the upper limbs was common among our patients, as observed in the study by Pandit et al.,¹ who reported hand involvement in 47.5%; in other series, upper limb involvement secondary to direct fire and scald was also prevalent.^{8,9}

Rib osteomyelitis secondary to electrical burn has been reported in adults.¹⁰ Mullins et al.¹¹ described an adult patient with burn wounds affecting 59% of his body surface area who developed *Candida albicans* spondylodiscitis. No patient in this series was affected in such locations. However, osteomyelitis in the cranial vault secondary to a burn injury has not been previously

described in the consulted bibliography.

In relation to the clinical presentation, fever of variable duration or hypothermia may be the only signs of infection. The presentation of sepsis was uncommon in our patients, and no references were found in this regard in the bibliography.^{2,6}

Microorganisms that cause infections in burn patients vary depending on the time and location of the burn injury.¹²

Fungal osteomyelitis was the most common etiology among these patients, with a median of 30 days elapsed after the burn injury. This would make it possible to infer that prolonged hospitalization, broad-spectrum antibiotics, and invasive procedures in these patients play a causative role.

In a published study on fungal infections in burn children,¹³ a burn surface area $\geq 30\%$, central venous and arterial lines placement, and

TABLE 1. Patients' characteristics (n= 12)

Age (months)	Burn mechanism	Burned surface area (%)	Depth	Garces' index	Osteomyelitis location	Bone tissue culture	Systemic treatment/ duration (days)	Oral treatment/ duration (days)	Clinical course
34	Direct fire	56	AB-B	IV	Cranial vault	<i>Mucor</i> spp.	Amphotericin D/ amphotericin LC (47 d)	Posaconazole (30 d)	Deformity
37	Direct fire	60	AB-B	IV	Cranial vault	<i>Trichosporon asahii</i>	Amphotericin D (33 d)	Voriconazole (25 d)	Deformity
156	Electricity	12	AB-B	II	Left hand	<i>Candida parapsilosis</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	Amphotericin D (14 d) Colistin (17 d)	Fluconazole (66 d) Ciprofloxacin (66 d)	Left hand retraction
30	Direct fire	65	AB-B	IV	Cranial vault	<i>Candida parapsilosis</i>	Amphotericin D (21 d)	Fluconazole (32 d)	Deformity
48	Direct fire	17	AB B	II	Left tibia	<i>Candida albicans</i>	Amphotericin LC (14 d)	Fluconazole (50 d)	Death
124	Direct fire	70	AB-B	IV	Right heel	<i>Fusarium</i> spp.	Amphotericin LC (37 d)	Voriconazole (24 d)	Retraction
192	Direct fire	32	AB-B	III	Left index finger	<i>Candida albicans</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amphotericin (14 d) Piperacillin tazobactam (18 d)	Fluconazole (20 d) Ciprofloxacin (24 d)	Amputation
24	Direct fire	6	A-AB	II	Left big toe	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Colistin (46 d)		Amputation
60	Direct fire	50	B	III	Right fibula	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Colistin (42 d)		Deformity
3	Direct fire	20	B	II	Right foot	<i>Enterococcus faecalis</i>	Piperacillin tazobactam (25 d)	Amoxicillin (18 d)	Amputation
36	Direct fire	35	AB-B	IV	Right index finger	<i>Fusarium</i> spp.	Voriconazole (10 d)	Voriconazole (30 d)	Retraction
138	Direct fire	26	AB-B	II	Left little finger	<i>Fusarium</i> spp.	Voriconazole (20 d)	Voriconazole (22 d)	Amputation

D: deoxycholate; LC: lipid complex.

prolonged use of broad-spectrum antibiotics were identified as risk factors for infection and were observed in all patients with fungal osteomyelitis.

Pseudomonas aeruginosa infection was also observed, which has been described in relation to the length of stay in the hospital, microorganism virulence factors, and invasive procedures.^{1,2}

Treatment duration in this entity has not been clearly defined. In our series, it varied and included prolonged, sequential intravenous-oral administration, depending on the clinical course and the microorganism. In all cases, surgical drainage was performed, which is considered the cornerstone of osteomyelitis management.^{1,2}

Functional sequelae are common with this entity.^{1,7} Half of patients in this series developed this type of sequelae. Four suffered the amputation of the affected site.

No other study has assessed mortality in burn patients with osteomyelitis. Among our patients, 1 died due to osteomyelitis-related sepsis.

The limitations of this study include its small sample size, which hinders the possibility of creating a model of risk factors for osteoarticular infection in this type of patients. Also, the study design was not adequate to assess the effectiveness of the implemented treatment strategies.

The main strength of this study was the 10 years of experience in burn children at a tertiary care hospital and the fact that, to our knowledge, it is the largest case series published in this age group.

CONCLUSIONS

Osteomyelitis was uncommon among pediatric burn patients. Fungal osteomyelitis was the most commonly reported etiology. Fever was the most frequent clinical manifestation. Half of patients had functional sequelae and only 1 patient died. ■

REFERENCES

- Pandit SK, Malla CN, Zarger HV, et al. A study of bone and joint changes secondary to burns. *Burns*. 1993;19(3):227-8.
- Barret JP, Desai MH, Herndon DN. Osteomyelitis in burn patients requiring skeletal fixation. *Burns*. 2000;26(5):487-9.
- Garcés M, Tapia L, Hoecher F, et al. Clasificación y pronóstico de los quemados. *Rev Asist Pública de Santiago*. 1971;1:5-9.
- Patel J, Cockerill F, Bradford P, et al. M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015; 35(3):1-16. [Accessed on: June 19th, 2017]. Available at: <https://www.google.com.ar/url?sa=t&rc=t=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi8gbHGkZjVVAhXChpAKHZkTAeUQFgggnMAA&url=https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?fid=3D581d9d8fcbd5c2f99c04d4b1%26assetKey%3DAS%253A424985668919296%25401478335887189&usq=AFQjCNGPTb4thWEELSAen57wBDDO-QH5Zg>.
- Canteros C, Davel G, Tiraboschi N, et al. Curso teórico-práctico: El Laboratorio y el Diagnóstico de las Micosis Sistémicas. Buenos Aires: Diagnóstico de Micosis Sistémicas. Departamento Micología. INEL. ANLIS "Carlos G. Malbrán"; 2012. [Accessed on: June 19th, 2017]. Available at: <http://www.anlis.gov.ar/inei/micologia/wp-content/uploads/2016/05/guia%2C%20Ada-Curso-teorico-practico-micosis-sistemicas.pdf>.
- Evans B. Musculoskeletal changes secondary to thermal burns. In Herndon D. *Total Burn Care*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2012:551-64.e2.
- Lollo L, Grabinsky A. Clinical and functional outcomes of acute lower extremity compartment syndrome at a Major Trauma Hospital. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016;6(3):133-42.
- Fodor L, Peled I, Lerner A, et al. Acute osteomyelitis after a minor, 2nd degree burn of the finger. *Burns*. 2004; 30(2):185-7.
- Asamura S, Fukunishi K, Matunaga K, et al. A Baby with Osteomyelitis after a Grade II Burn. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(4):1089-90.
- Alffie M, Benmeir P, Caspi R, et al. Costal osteomyelitis due to an electrical burn. *Burns*. 1995;21(2):147-8.
- Mullins RF, Still JM Jr, Savage J, et al. Osteomyelitis of the spine in a burn patient due to *Candida albicans*. *Burns*. 1993;19(2):174-6.
- Rosanova MT, Stamboulion D, Lede R. Infecciones en los niños quemados: análisis epidemiológico y de los factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(4):303-8.
- Rosanova MT, Basilio H, Villasboas M, et al. Infecciones fúngicas en una unidad de quemados pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(5):437-44.

Opioid treatment for mixed pain in pediatric patients assisted by the Palliative Care team. Five years of experience

María L. Yazde Puleio, M.D.^a, Karina V. Gómez, M.D.^a, Ana Majdalani, M.D.^a, Vilma Pigliapoco, B.S.^a and Gisella Santos Chocler, M.D.^a

a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Palliative Care Task Force, Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:

María L. Yazde Puleio, M.D.: mliliyp@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 4-9-2017

Accepted: 8-15-2017

ABSTRACT

Pain is defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage. Depending on its pathophysiological mechanism, it may be classified into nociceptive, neuropathic, and mixed pain.

If pain is moderate to severe, a strong opioid should be administered and, when this is the case, morphine is the drug of choice. If morphine is ineffective or causes intolerable adverse effects, opioid rotation is recommended.

Our objective was to describe the drug management for mixed pain used in patients assisted by the Palliative Care team of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde between August 2011 and September 2015. A total of 72 patients were included. Their mean age was 10.1 years, and the most common underlying disease was cancer. The initial opioid was morphine in 57 cases; 48 patients received adjuvant drugs. Opioid rotation was indicated in half of cases, and the most common switch was from morphine to methadone.

Key words: morphine, methadone, opioid analgesics, pain, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.62>

To cite: Yazde Puleio ML, Gómez KV, Majdalani A, et al. Opioid treatment for mixed pain in pediatric patients assisted by the Palliative Care team. Five years of experience. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):62-65.

INTRODUCTION

Pain is defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage.^{1,2}

Two types of pain have been described based on their pathophysiological mechanism: nociceptive and neuropathic. In nociceptive pain, a tissue injury activates nociceptors, and it may be classified into somatic or visceral.^{3,4} Neuropathic pain is caused by structural damage (nerve infiltration by cancer) and/or neuronal dysfunction in the central or peripheral nervous system (inflammatory neuropathy). Sometimes neuropathic pain may coexist with nociceptive pain and cause mixed pain.³

An adequate analgesia relieves pain in most children with persistent pain (80%), and is based on the following concepts.⁵

- Using a two-phase strategy. With the 2012 modification of the pain ladder developed by the World Health Organization (WHO), non-steroidal anti-inflammatory drugs are recommended for the first phase, followed by strong opioids for the second. Both phases include the use of adjuvant drugs. Morphine is the drug of choice for the second phase of moderate to severe pain treatment.
- Administration at regular intervals.
- Using the corresponding route of administration.
- Individualized treatment.

In the last decades, numerous advances have been made in the study of pediatric pain but drug treatment still requires high quality scientific research that will allow us to move forward in the knowledge of the different drugs used in pediatrics, their therapeutic range, and adverse effects.

Opioid rotation is defined as the clinical practice of switching between different opioids in a set schedule to prevent potential adverse effects or dose escalation.² Methadone may be an alternative to morphine for these patients because of the following:

- Adequate oral absorption.
- Lack of neurotoxic active metabolites.
- Action on opioid receptors and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors involved in neuropathic pain.
- Lipophilicity (fast arrival at the central nervous system).

Methadone may improve pain management and reduces the incidence of adverse effects among patients who cannot continue receiving traditional opioids; however, its pediatric use has not been studied in depth.⁶

Our objective was to describe the drug management for moderate to severe mixed pain in patients assisted by the Palliative Care team of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE).

MATERIAL AND METHOD

Design. Descriptive, retrospective study.

Population. All patients with mixed pain (defined by symptom characteristics upon physical examination) assisted by the Palliative Care team of HGNPE in the period between August 2011 and August 2015, and their corresponding medical records, were included.

Patients who did not receive oral medications were excluded because there was no intravenous methadone available in Argentina; incomplete medical records were also excluded.

Study procedure

For each pain event, the following was recorded:

- **Initial opioid treatment:** The first opioid indicated once mixed pain was diagnosed as registered in the medical record (morphine, methadone, tramadol).
- **Adjuvant treatment:** We recorded whether the patient received adjuvant drugs and which ones were indicated (dexamethasone, gabapentin).

- **Opioid rotation:** If opioid rotation was indicated once mixed pain treatment was started, we recorded the reason for such indication.
 - Presence of adverse effects.
 - Lack of treatment response: Patients who required a rapid dose titration without full pain control; it also referred to those who started a weak opioid and switched to a strong opioid.
 - Lack of treatment adherence.
 - Medical decision: Patients for whom rotation was indicated based on the team's methodological assessment and strategic flexibility at the time of opioid choice, always seeking to individualize treatment for each child in particular, whose clinical situation was changing.⁷
- **Clinical course following rotation:** "Adequate" in case of symptomatic relief without a new rotation or adjuvant modification (i.e., no pain and no adverse effects) and "poor" in case of partial symptomatic relief or adjuvant modification (improved pain –a lower score in a numerical or observational scale–, but still with some pain events).
The child's age, underlying disease, and comorbidities, if any, were also recorded.

Statistical analysis

A descriptive analysis was performed. Value distribution was described as measures of central tendency and dispersion (mean and standard deviation for numerical outcome measures, and percentages and 95% confidence intervals [CIs] for categorical outcome measures).

Ethical considerations

The approval of the Research Ethics Committee and the Teaching and Research Committee of the HGNPE was requested and obtained. The study was registered at the Research Registry of the City of Buenos Aires (GCBA) (99/13) under number 461/15.

RESULTS

A total of 74 patients were identified in the study period; 2 were excluded because they could not receive oral medications given their clinical status. Patients' mean age was 10.09 ± 5.36 years; 34 were girls.

In relation to the underlying disease diagnosis, 59 corresponded to cancer; the remaining 13 cases were other diseases (rheumatic and

neurological conditions). In addition, 35 of them had no associated comorbidities, 18 had a neurological comorbidity, and only 3 had 2 or more comorbidities.

The initial opioid was morphine in 57 cases, whereas 12 started treatment with other opioids (methadone, tramadol, and codeine).

Forty-eight patients received adjuvant drugs; of them, 20 were given 2 or more drugs.

Opioid rotation was required in 35 patients. The causes for rotation were as follows: in 20 patients, a decision of the medical team; in 6, lack of treatment response; in 3, adverse effects; in 3, poor adherence; and in 3 patients, adverse effects and lack of treatment response. The clinical course of patients following rotation was adequate in 32 out of 35.

DISCUSSION

Many children with life-threatening diseases experience pain throughout the course of their disease, specifically towards the end of their life. Mixed pain treatment is a particular challenge; the combination of different mechanisms in the origin of pain leads to address each mechanism in an effective manner. Some types of pain are difficult to manage and will require different drug combinations to attain the highest level of pain relief with minimum adverse effects.^{3,8,9}

Given that this study focused on moderate to severe mixed pain in children with life-threatening diseases, opioids were used in all cases; the most common opioid was morphine.

Methadone has pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics that offer advantages for treating the neuropathic component of mixed pain in children. Methadone use has been described in the bibliography for the treatment of nociceptive and neuropathic pain.^{7,9,10} It is a safe opioid for use in children when mixed pain is not controlled by morphine.

Opioid rotation is performed based on individual analgesic response, different pharmacokinetic profiles, and observed cross-tolerance.^{7,11}

Several studies have been carried out on opioid rotation; its frequency ranges from 11.9% to 37.5%; the most common causes were uncontrolled pain followed by the presence of intolerable side effects.⁷ In our sample, rotation occurred in approximately half of patients and the most common cause was the medical decision of the treating team. Rotation was decided after a detailed assessment of the case, when analgesia

was not as desired, and in anticipation of the onset of adverse effects.

The most frequent switch was from morphine to methadone because it had a better pharmacodynamic profile on NMDA receptors.⁷

This study has a key weakness: the fact that pain is a multidimensional symptom with emotional, spiritual, and social factors that affect children's quality of life and symptom control. ■

REFERENCES

1. Goldman A, Hain R, Liben S. Symptom Care. In: Oxford Textbook of Palliative Care for Children. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2012:192-270.
2. Instituto Nacional del Cáncer. El dolor y el cáncer. Versión para profesionales de salud. [Accessed on: June 20th, 2017]. Available at: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/dolor/dolor-pro-pdq>.
3. OMS. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. 2012. [Accessed on: June 20th, 2017]. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19116es/s19116es.pdf>.
4. Astudillo W, Astigarraga I, Salinas A, et al. Manejo de síntomas. In: Medicina Paliativa en Niños y Adolescentes. San Sebastián: Paliativos sin Fronteras; 2015:285-306.
5. McGrath P, Stevens B, Walker S, et al. Pharmacological Interventions. Oxford Textbook of Paediatric Pain. New York: Oxford University Press; 2014.
6. Vara Hernando F, García Ortega E, Garzón Vázquez C, et al. El uso de la metadona en el tratamiento del dolor del enfermo terminal. V Congreso Sociedad Española del Dolor. [Accessed on: August 18th, 2017]. Available at: http://revista.sedolor.es/pdf/2002_11_67.pdf.
7. González-Barboteo J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, et al. Rotación de opioides: una alternativa en el tratamiento del dolor refractario en pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc)* 2010;135(13):617-22.
8. Zernikow B, Michel E, Craig F, et al. Use of Opioids for the Management of Pain. *Pediatr Drugs* 2009;11(2):129-51.
9. Anghelescu D, Faughnan L, Hankins GM, et al. Methadone use in children and young adults at a cancer center: A retrospective study. *J Opioid Manag* 2011;7(5):353-61.
10. Davies D, DeVlaming D, Hainnes C. Methadone Analgesia for Children With Advanced Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(3):393-7.
11. Mercadante S, Ferrera P, Casuccio A, et al. Frequency, Indications, Outcomes, and Predictive Factors of Opioid Switching in an Acute Palliative Care Unit. *J Pain Symptom Manage* 2009;37(4):632-41.

Labial adhesions: Experience in a children's hospital

Anahí Rubinstein, M.D.^a, Gisel Rahman, M.D.^a, Paula Risso, B.S.^b and Dolores Ocampo, M.D.^a

ABSTRACT

Labial adhesions are defined as the complete or partial fusion of the pudendal cleft due to the agglutination of the labia minora in the midline. They most commonly occur between 3 months and 6 years of life.

- a. Unit of Pediatric and Adolescent Gynecology, Hospital de Niños "Sor María Ludovica," La Plata, Province of Buenos Aires, Argentina.
- b. Scientific Research Commission (Comisión de Investigaciones Científicas, CIC) of the Province of Buenos Aires, Chair of Classical and Bayesian Biostatistics, Degree of Clinical and Industrial Microbiology, School of Veterinary Sciences, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, Province of Buenos Aires, Argentina.

E-mail addres:

Anahí Rubinstein, M.D.: avrubinstein@yahoo.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-11-2017

Accepted: 8-4-2017

Between January 1st, 2002 and December 31st, 2015, 425 girls diagnosed with labial adhesions and seen at the Unit of Pediatric and Adolescent Gynecology of Hospital de Niños de La Plata, Argentina, were analyzed. Their average age was 2.7 years (standard deviation: 2.6 years). The most common presentation of labial adhesions was that involving more than 75% of the total length of the labia ($p < 0.0000001$). A total of 84.2% of patients showed no symptoms and 4% had urinary symptoms. Also, 68.4% of the girls who had a history of urinary tract infection had labial adhesions with a length of involvement of > 75%. Finally, 90.6% of cases resolved with topical estrogens; and 2.1% had adverse events.

Key words: labial adhesions, girls, treatment.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.65>

To cite: Rubinstein A, Rahman G, Risso P, et al. Labial adhesions: Experience in a children's hospital. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):65-68.

INTRODUCTION

Labial adhesions during childhood, also referred to as labial agglutination, are defined as the complete or partial fusion of the pudendal

cleft due to the agglutination of the labia minora in the midline. The etiology of this condition is related to low levels of estrogens, in association with vulvar inflammatory processes: inadequate hygiene, diaper use, vulvovaginitis, skin conditions, masturbation, and trauma.¹

Diagnosis is made by inspecting the vulva with the Capraro maneuver. If fusion is complete, a sagittal line is visualized from the perineum to the clitoris and the structures of this area (urethral meatus, hymen, and vaginal opening) cannot be identified. In the case of partial labial agglutination, their length is variable.²

This is an acquired, benign condition that is not ordinarily observed in newborn infants due to the effects of maternal estrogens. In pediatrics, the prevalence of labial adhesions is 1.8%.³ They commonly occur between 3 months and 6 years of life. And they are usually asymptomatic.⁴ Blockage of the free flow of urine may predispose to post void dribbling, difficult urination, and urinary tract infection (UTI). The initial management consists in implementing hygiene conditions and applying estrogen cream.⁵

The objective of this article was to describe patients diagnosed with labial adhesions, describe their associated signs and symptoms, the relationship between UTI and the extent of labial adhesions, and assess the response to treatment and its adverse events.

MATERIAL AND METHODS

Patients with labial adhesions seen at the Unit of Pediatric and Adolescent Gynecology of Hospital de Niños de La Plata between January 1st, 2002 and December 31st, 2015 were included. Patients referred with an inadequate diagnosis were excluded.

In the presence of an adult caregiver, the patients' case history was recorded and a physical examination was done. Labial agglutination was diagnosed if the labia minora were adhered in the midline and it was classified into three categories: less than 50%, between 50% and 75%, and greater than 75% in length. The presence of UTI, local inflammation, associated symptoms, and a history of traumatic debridement were recorded in the patients' medical records.

Each treatment course consisted in the application of estrogen cream twice daily for three weeks. Single treatment was defined as the complete or partial resolution of labial adhesions with only one course; treatment failure was defined as the lack of change after the first course;

and multiple treatment was defined if more than one course was required for resolution. Thelarche and /or vulvar hyperpigmentation were considered adverse events of estrogen therapy.

Statistical method

This was a retrospective, longitudinal, descriptive and analytical study. Girls who received treatment and showed resolution of labial adhesions were compared to those without resolution, labial adhesions with a length of involvement of more than 75% were compared to the other types of labial adhesions, and the presence of UTI was assessed across the three categories defined here. In all cases, a Bayesian analysis of the difference of two proportions was used.⁶ The mean difference (MD) and the 95% Bayesian credible interval (BCI) were estimated. The Epidat 4.1 software was used for statistical analysis.⁷ The level of significance was set at $p < 0.05$.

Ethical considerations

This was an observational, retrospective study so it was not necessary to request an informed consent. Data were anonymized. The study was approved by the hospital's Teaching and Research Board.

RESULTS

A total of 425 girls were analyzed; their average age was 2.7 years (standard deviation: 2.6 years), age range: 0.1-14.8 years (see *Annex*).

The most common presentation of labial adhesions was that involving more than 75% of the total length of the labia: 78.8% (n= 335) ($p < 0.0000001$). Adhesions between 50% and 75% corresponded to 12% (n= 51), and of less than 50%, to 9.2% (n= 39).

In the initial visit, 84.2% (n= 358) of patients had no symptoms, 4% (n= 17) had difficult urination, 8.9% (n= 38) had a confirmed UTI, and 2.8% (n= 12) referred a history of alleged sexual abuse.

Among the girls who had a history of UTI, 68.4% had labial adhesions with a length of involvement of $> 75%$, which was the most common presentation ($p < 0.0001$). In addition, statistically significant differences were observed between labial adhesions with 50-75% and $< 50%$ of involvement ($p = 0.032$; *Table 1*).

The physical examination showed that 20.7% (n= 88) of girls had vulvar erythema and 1.4% (n= 6) had smegma accumulations in the

interlabial folds.

Topical treatment was applied to 92.9% (395/425) of patients; 90.6% (358/395) of cases resolved: 60.6% (n= 217) with the first treatment course; 28.2% (n = 101), with the second; and 11.2% (n= 40), with the third. Treatment failure with the first course was recorded in 11.9% (n= 47) of patients.

In 44.7% of cases (21/47), it corresponded to errors in cream application, which resolved in 47.6% of patients (10/21) with the second course.

Five patients had a history of traumatic debridement, either manual (n= 4) or surgical (n= 1), which resolved with topical management.

The proportion of girls with resolution was significantly higher than that without resolution: 358/395 versus 37/395 (MD: 0.808; 95% BCI: 0.766-0.848; $p < 0.00000001$).

Treatment-associated adverse events were observed in 2.1%: 6 corresponded to thelarche and 3, to vulvar hyperpigmentation.

DISCUSSION

Labial adhesions are a common reason for consultation at the pediatric gynecology office.² At the Unit of Pediatric and Adolescent Gynecology of Hospital de Niños de La Plata, labial adhesions account for 6.1% of annual visits; and this percentage may be even higher because many girls have no symptoms.

In our study, 73.9% of cases were observed between 6 months and 3 years of age, similar to what has been described by Leung et al.³

Estrogen and local estrogen receptor levels at the vulva affect local healing processes. During tissue recovery, low estrogen levels may facilitate labial fusion.^{8,9}

Although most patients have no symptoms, they may have difficult urination or a UTI, and sometimes vulvar erythema is observed. Among assessed girls, 20.7% had vulvar congestion, that may have been related to poor hygiene conditions and diaper use, which may promote local irritation.

Labial adhesions are a risk factor for UTIs, which occur in 3-5% of girls in the general population, but go up to 40% among those with labial adhesions.¹⁰

In the studied population, UTIs were observed in 8.9%, and they were more common among those with complete labial adhesions, which was consistent with what has been reported by Melek et al.¹⁰

Asymptomatic patients with a smaller extent of agglutination only require observation.¹¹ In our study, labial adhesions that involved less than 50% of the length and without urinary symptoms did not receive medical treatment and no subsequent visits were recorded.

Although other studies have established an association between labial adhesions and child sexual abuse, there is no consensus on the causality of labial adhesions and a history of child sexual abuse.¹²

Initial management with topical estrogens is considered safe, even with prolonged treatment courses. According to the bibliography, successful outcomes were reported in 50-80% of the treated population.^{8,13} Labial adhesions have been described to resolve between 2 and 8 weeks.⁹ In our study, 90.6% of cases resolved completely after treatment; 60.6% of them with the first treatment course.

Adverse events are transient, resolve once treatment is discontinued and are not related to the number of therapy courses indicated.¹ Thelarche and vulvar hyperpigmentation were observed in 2.1% of assessed patients.

The response to topical treatment among girls with a history of manual and/or surgical debridement was successful, similar to what has been described by Capraro and Greenberg.¹⁴ Prescribing a topical treatment would be the first choice, even in cases of traumatic dehiscence.

In relation to the cream application method, it was observed that 47.6% of patients who did

TABLE 1. Comparison of girls with urinary tract infection based on the length of involvement of labial adhesions (< 50%, 50-75%, and > 75%)

Comparison	Proportions	MD	95% BCI	p value
LA > 75% versus 50-75%	26/38 versus 9/38	0.426	0.225-0.612	<0.0001
LA > 75% versus <50%	26/38 versus 3/38	0.575	0.396-0.734	<0.0001
LA > 75% versus <50%	9/38 versus 3/38	0.150	-0.010-0.315	0.032

MD: mean differences; BCI: Bayesian credible interval; LA: labial adhesions.

A p value of < 0.05 was considered a statistically significant difference.

not show changes with the initial treatment showed an effective response once the application technique was improved. Studies have demonstrated that an adequate technique with soft local pressure is critical for a successful resolution.¹⁵

Surgical resolution of labial adhesions should be reserved for topical refractory patients with severe blockage of the free flow of urine. Laufer and Emans have referred a history of surgical resolution in only one patient over 10 years.¹¹ In our experience, no patient required surgery.

The natural history of labial adhesions is that of spontaneous resolution with the development of the first signs of puberty.

The strengths of this study are the number of assessed patients and their subsequent follow-up, which helped to make conclusions in relation to topical treatment. However, since only a single topical treatment was indicated, it was not possible to compare it with other therapeutic options in pediatrics.

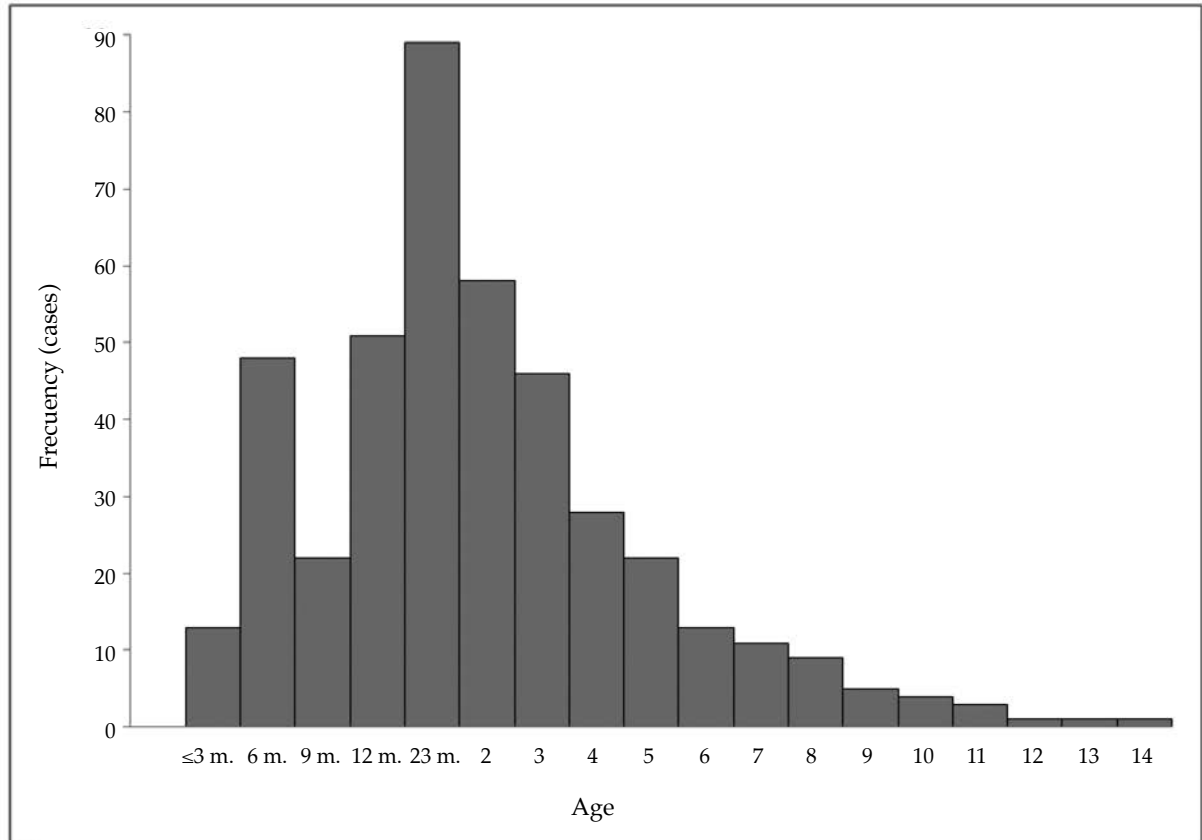
CONCLUSION

Labial adhesions are a common reason for consultation in Pediatric and Adolescent Gynecology. They are usually asymptomatic. The most common presentation was that involving more than 75% of the total length of the labia and which predisposes to UTIs. A high percentage of labial adhesions resolve with topical estrogens, which causes few adverse events. ■

REFERENCES

- Granada C, Sökkary N, Sangi-Haghpeykar H, et al. Labial Adhesions and Outcomes of Office Management. *J Pediatr Adolesc Gynecology* 2015;28(2):109-13.
- Pereyra Pacheco B. Coalescencia de labios menores. In: Sanchez de la Cruz B. *Ginecología Infantojuvenil*. Buenos Aires: Panamericana; 2011. Pages 91-8.
- Leung AKC, Robson WL, Tay-Uyboco J. The incidence of labial fusion in children. *J Paediatr Child Health* 1993; 29(3):235-6.
- Bacon J, Romano M, Quint E. Clinical Recommendation: Labial Adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28(5):405-9.
- Trebuegge M, Misra I, Nerminathan V. Is the topical application of oestrogen cream an effective intervention in girls suffering from labial adhesions? *Arch Dis Child* 2007;92(3):268-71.
- Risso MA, Risso P. Introducción a la Estadística Bayesiana: Uso de Lenguaje R y WinBUGS. La Plata: Vuelta a Casa; 2017.
- Epidat: Programa para Análisis Epidemiológico de Datos. Versión 4.1, octubre 2014. Consellería de Sanidad, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia. [Accessed on: May 19th, 2016]. Available at: <http://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT?idioma=es>.
- Seyer T. Topical estrogen therapy in labial adhesions in children: therapeutic or prophylactic? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20(4):241-4.
- Mayoglou L, Dulabon L, Martin-Alguacil N, et al. Success of treatment modalities for labial fusion: a retrospective evaluation of topical and surgical treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22(4):247-50.
- Melek E, Kılıçbay F, Sarıkaş NG, et al. Labial adhesion and urinary tract problems: the importance of genital examination. *J Pediatr Urol* 2016;12(2):111.e1-5.
- Laufer MR, Emans SJ. Vulvovaginal complaints in the prepubertal child. UpToDate [Accessed on: January 9th, 2016]. Available at: <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?7/31/7664>.
- Kumar RK, Sonika A, Charu C, et al. Labial adhesions in pubertal girls. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273(4):243-5.
- Eroğlu E, Yip M, Oktar T, et al. How should we treat prepubertal labial adhesions? Retrospective comparison of topical treatments: estrogen only, bethametasone only, and combination estrogen and bethametasone. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24(6):389-91.
- Capraro VJ, Greenberg H. Adhesions of labia minora. *Obstet Gynecol* 1972;39(1):65-9.
- Kumetz LM, Quint EH, Fisseha S, et al. Estrogen treatment success in recurrent and persistent labial agglutination. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;19(6):381-4.

ANNEX
Distribution of cases by girls' age



m: months old. Age is expressed in years old (decimal age), except for the first 23 months of life.

Muerte encefálica y donación de órganos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de Argentina. Estudio multicéntrico

Brain death and organ donation in Argentine pediatric intensive care units. A multicenter study

- a. Servicio de Terapia Intensiva del Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.
- b. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (HNST), Córdoba, Argentina.
- c. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde (HGNPE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- d. Servicio de Terapia Intensiva del Sanatorio Sagrado Corazón, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- e. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Infantil Municipal, Córdoba, Argentina.
- f. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- g. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Dr. Guillermo Rawson, San Juan, Argentina.
- h. Ente Coordinador de Ablación e Implantes de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Dr. Germán Bonetto,^{a,b} Dr. Pedro Taffarel,^{c,d} Dra. Melisa Gamerman,^{b,e}
 Dr. Facundo Jorro Barón,^c Dra. Carolina Gaviña,^f Dra. Laura Flores,^f
 Dr. Emanuel Fernández,^g Dra. Andrea Zifferman,^{d,f} Dr. Gustavo Debaisi,^c
 Dr. Marcelo Acerenza,^{d,f} Dr. Jorge Selandari,^f Dr. Luis Landry,^f Dr. Ariel Cacciamano,^e
 Dr. Alfredo Clavel,^g Dra. Patricia Capocasa,^b Dr. Bernardo Calvo^a y Dr. Marcial Angos.^h

RESUMEN

La muerte encefálica (ME) es una condición determinada por el cese completo e irreversible de las funciones cerebrales. El mantenimiento de estas funciones vitales crea una oportunidad para la donación de órganos.

Se realizó un estudio retrospectivo en 7 unidades de terapia intensiva pediátrica de Argentina (01/01/2013 al 30/09/2016), para determinar la incidencia de ME clínicas y certificadas, y la proporción de trasplantes efectivos.

El 19,14% de los pacientes fallecidos (147/768) cumplían con los requisitos clínicos de ME, siendo su principal causa el politraumatismo. En el 13,4% de los óbitos la ME fue certificada (103), el electroencefalograma y test de apnea fueron los métodos auxiliares más utilizados. El tiempo de sostén de órganos fue de 24 h.

Se abordaron 87 familias para el proceso de donación; se rechazaron 59 (no aptos o negativa familiar). Los donantes efectivos representaron el 25% (26/103) de los pacientes con ME certificada y 72 pacientes recibieron órganos sólidos.

Palabras clave: muerte encefálica, donación, trasplante, unidades de cuidado intensivo pediátrico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e54>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e54>

Cómo citar: Bonetto G, Taffarel P, Gamerman M, et al. Muerte encefálica y donación de órganos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de Argentina. Estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e54-e60.

INTRODUCCIÓN

Las unidades de terapia intensiva pediátricas (UTIP) son los principales lugares donde se asiste al fallecimiento de pacientes en edad pediátrica, un porcentaje de los cuales ocurre debido a muerte encefálica (ME).

La ME es una condición determinada por el cese completo

e irreversible de las funciones de los hemisferios cerebrales y del tronco encefálico,¹ que es seguida, invariablemente, de paro cardíaco. Durante este proceso, sobrevienen cambios fisiopatológicos en los sistemas cardiocirculatorio y respiratorio, al igual que alteraciones metabólicas y hormonales.

El diagnóstico precoz de ME mediante el seguimiento de directrices² (véase la Figura 1), el mantenimiento de las funciones vitales y la corrección de las alteraciones pueden crear una oportunidad para la donación de órganos.

En nuestro país, la Ley N.º 24193, en sus art. 23 y 24, establece las bases para el diagnóstico de muerte bajo criterios neurológicos y le otorga al Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) el carácter de organismo asesor del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación sobre el particular. Dicho instituto elabora un protocolo de diagnóstico de muerte bajo criterios neurológicos.²

La incidencia de ME en las UTIP es de alrededor del 16% de las muertes.^{3,4} La causa más frecuente son los traumatismos.⁵

En el ámbito pediátrico, existe, a nivel mundial, un incremento en la necesidad de donación de órganos sólidos. Este grupo etario representa el 2% de las listas de espera en el Reino Unido y el 1,5% en Estados Unidos de América (EE. UU.).⁶ La medicina

Correspondencia:

Dr. Pedro Taffarel:
pedrotaffarel@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

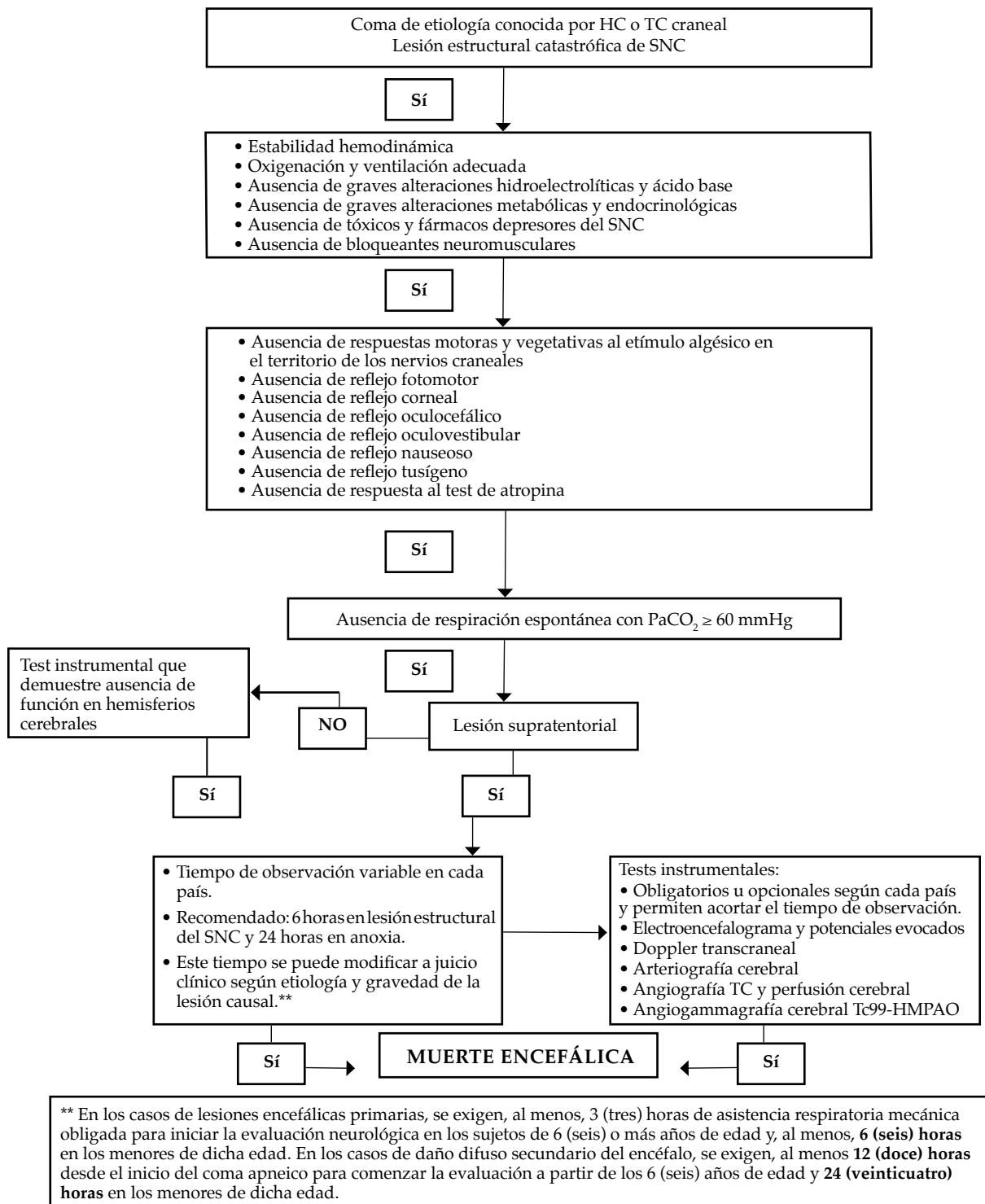
Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 24-2-2017

Aceptado: 11-7-2017

FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico de muerte encefálica



HC: historia clínica; TC: tomografía computada; SNC: sistema nervioso central; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; EEG: electroencefalograma.

Extraído y modificado de Abaroa.¹

preventiva, la cronificación de enfermedades, el avance en el soporte vital y la escasa casuística de donantes vivos relacionados en pediatría llevan a una creciente necesidad insatisfecha de trasplantes de órganos sólidos,⁷ aparejada con falencias en el proceso de gestión de donación en este grupo etario.⁸

Ante este panorama, la presunción precoz de ME es obligatoria a fin de activar los resortes tendientes a su certificación, y existe discrepancia en la forma de arribar a ella.^{9,10}

En este sentido, distintas líneas de investigación se esfuerzan para optimizar el diagnóstico de muerte cerebral y el proceso de gestión de donación de órganos en su totalidad.

No existen reportes en la literatura local sobre la casuística de ME en las UTIP de Argentina ni sobre la efectividad del proceso de trasplante.

OBJETIVOS

Determinar la incidencia de ME clínicas y certificadas en UTIP.

Determinar la proporción de trasplantes efectivos sobre el total de potenciales donantes.

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo y multicéntrico, en el período de enero de 2013 a setiembre de 2016, en las UTIP, seleccionadas por conveniencia, de los Hospitales de Niños Santísima Trinidad de Córdoba (HNST), Infantil Municipal de Córdoba (HIM), General de Niños Dr. Pedro de Elizalde (HGNPE), Nacional "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" (HNJPG), Hospital Dr. Guillermo Rawson de San Juan y las instituciones Sanatorio Allende de Córdoba (SA) y Sanatorio Sagrado Corazón de Buenos Aires (SC).

Universo y muestra

Todos los pacientes fallecidos en las 7 UTIP en dicho período que cumplían con criterios clínicos y/o instrumentales de ME, según se muestra en la *Figura 1*.

Metodología

Las variables analizadas al momento del ingreso a la UTIP fueron edad (meses), sexo y motivo de ingreso.

La causa principal relacionada con la ME se agrupó en las siguientes categorías: politraumatismo (accidente en la vía pública, caída de altura, herida por arma de fuego –en esta categoría, se incluía el traumatismo craneoencefálico grave–), infección del sistema

nervioso central (SNC) con germen documentado, hipoxia/isquemia cerebral cuando el mecanismo que ocasionó la ME fue la asfixia (ahogamiento, ahorcamiento) o bien como consecuencia de situaciones que llevaron a la privación de oxígeno (O₂) (status convulsivo, pos paro cardiorrespiratorio, muerte súbita, intoxicación por monóxido de carbono, etc.) y se observó, en una neuroimagen, lesión compatible con el mecanismo (infarto, edema generalizado, pérdida de diferenciación entre sustancias gris y blanca, etc.), accidente cerebrovascular, tumor del SNC (observados por neuroimagen), insuficiencia hepática (rango internacional normalizado –RIN– > 1,8 o factor V < 50%) y, finalmente, la categoría "otras". También se documentó en qué proporción los pacientes con ME presentaron hipertensión endocraneana (HTE) constatada por catéter de presión intracraneana.

En los pacientes que presentaban ME certificada, se registró y analizó el tiempo transcurrido desde el ingreso a la UTIP y la certificación de ME (expresado en días), el tiempo desde la ME hasta la ablación (horas) y la estadía en la UTIP.

Los métodos auxiliares (MA) contemplados para la certificación de ME, realizados estos por el ente regulador o por la institución que albergaba al paciente, fueron test de apnea (ausencia de respiración espontánea con presión parcial de dióxido de carbono –PaCO₂– > 60 mmHg), electroencefalograma, potenciales evocados multimodales (somatosensitivos, auditivos del tronco cerebral y visuales con electroretinograma) y métodos que evaluaban el flujo sanguíneo cerebral (ecodoppler transcraneal, angiografía cerebral, angiografía por tomografía computada (TC) y perfusión o angiogramografía cerebral Tc99-HMPAO).

Se analizaron las alteraciones inherentes a la ME, como hiperglucemia (glucemia > 180 mg/dl), hipotermia (< 35 °C), diabetes insípida (poliuria, densidad urinaria < 1005 e hipernatremia [Na > 145 meq/dl]), coagulopatía (tiempo de protrombina < 60%) y disfunción hemodinámica (tensión arterial media < 2 desvíos estándar –DE– de percentilo 50 para edad y/o requerimiento o aumento de las dosis de inotrópicos o vasopresores).

Finalmente, se cotejaron y analizaron los datos de los pacientes con ME con los registros del INCUCAI a fin de observar el veredicto vertido por el ente en relación con los potenciales donantes y evaluar en qué proporción se logró la donación efectiva.

Los pacientes con ME certificada fueron catalogados como **NO ABORDADOS**, cuando el paro cardíaco ocurrió antes de la evaluación por parte de la entidad reguladora o bien se produjo en el proceso de evaluación, sin que dicha entidad pudiere verter un veredicto; como **ABORDADOS**, cuando el INCUCAI inició el proceso de evaluación considerándolos potenciales donantes y expidió un veredicto. Los pacientes abordados que fueron rechazados se agruparon como **NO APTOS**, si como consecuencia de su enfermedad de base o bien por las condiciones clínicas que sobrevinieron a la ME se los excluía como potenciales donantes, o **NEGATIVA FAMILIAR**, cuando las familias así se manifestaban.

Plan de análisis

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa STATA 9.0 para Windows® (StataCorp, CollegeStation, Texas, USA). De acuerdo con la distribución de las variables, normal o no normal, sus valores fueron expresados en medias y DE o medianas y rango intercuartilo.

RESULTADOS

En las UTIP donde se llevó a cabo el estudio, se registraron, en el período de estudio, un total

de 10 541 ingresos, con una mortalidad global del 7,45% (N= 768). El 19,14% (N= 147) de los pacientes cumplían con los criterios clínicos de ME, y esta se certificó por MA, en 103 pacientes, correspondiente al 13,4% del total de óbitos (véase la Figura 2). En el análisis de los datos demográficos, fueron considerados todos los pacientes con criterios clínicos de ME (N= 147); la edad mediana fue de 84 (26-144) meses.

En relación con el diagnóstico como causa de ME, la causa más frecuente fue el politraumatismo, en el 26,5% (N= 39) de los casos (véase la Tabla 1).

En los pacientes con ME certificada, los días transcurridos desde el ingreso a la UTIP hasta el diagnóstico de ME fueron 2 (0,8-5); las horas de sostén de órgano fueron 24 (12-24); mientras que la estancia en la UTIP fue de 3 (1,5-6) días.

Respecto a los MA utilizados para la certificación de ME, la combinación de electroencefalograma y test de apnea, tendiente a evaluar la corteza y el tronco cerebral, respectivamente, fue la más utilizada, ya que se empleó en el 65% de los casos (N= 67) (véase la Tabla 1).

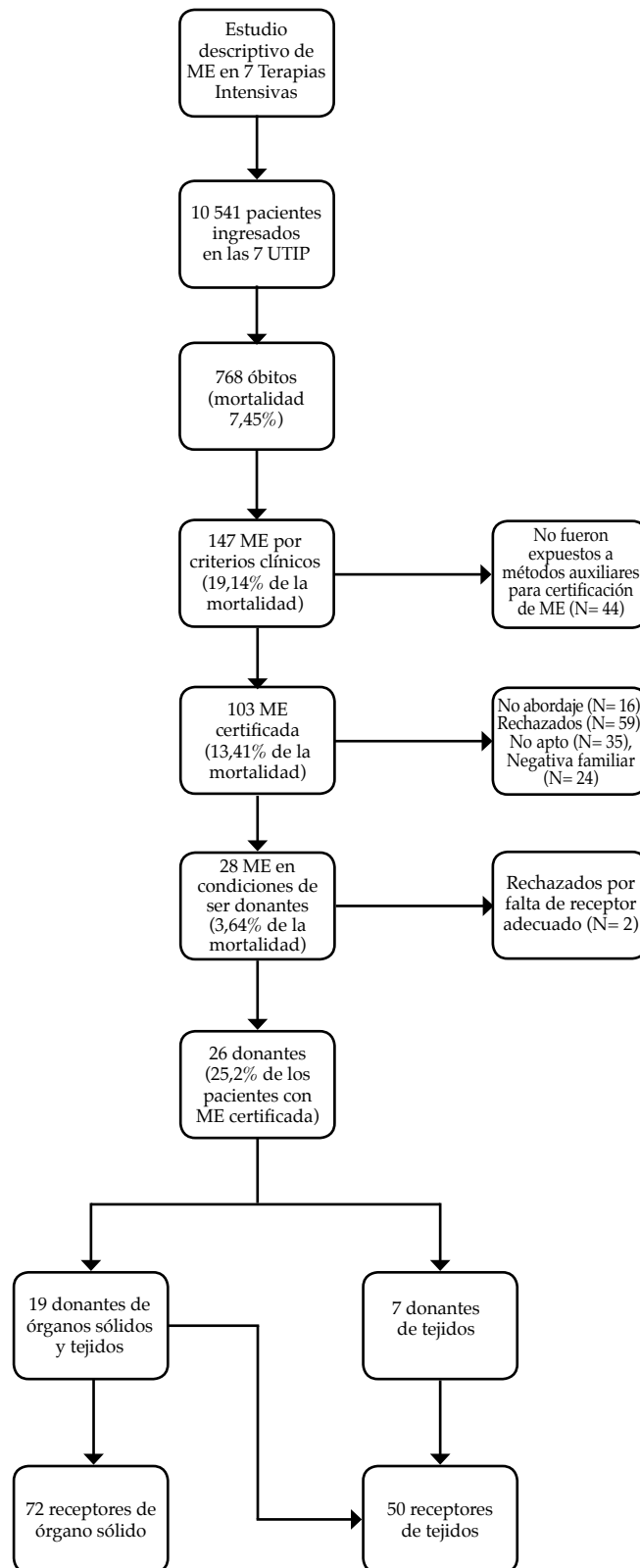
En cuanto a las alteraciones inherentes de la ME, estuvieron presentes en 92 de los 103 pacientes (véase la Tabla 1); 38 (36,9%)

TABLA 1. Principales características relacionadas con el diagnóstico de muerte encefálica

Variables	Números y porcentajes (%)
Casos de muerte encefálica en todos los pacientes con criterios clínicos (N= 147)	
Politraumatismo	39 (26,5%)
Hipoxia / isquemia cerebral	37 (25,2%)
Accidente cerebrovascular	25 (17%)
Infección del sistema nervioso central	21 (14,3%)
Tumor del sistema nervioso central	13 (8,8%)
Insuficiencia hepática	7 (4,7%)
Otras	5 (3,4%)
Pacientes con hipertensión endocraneana	32 (21,8%)
Métodos auxiliares en los pacientes con muerte cerebral certificada (N= 103)	
Electroencefalograma	96 (93,2%)
Test de apnea	71 (68,9%)
Potenciales evocados multimodales	18 (17,4%)
Ecodoppler transcraneal	17 (16,5%)
Evaluación del flujo cerebral por angiografía por TAC o RNM	10 (9,7%)
Alteraciones que sobrevienen a la muerte encefálica (N= 103)	
Disfunción hemodinámica	65 (63,2%)
Diabetes insípida	48 (46,6%)
Hipotermia	47 (45,6%)
Hiper glucemia	31 (30,1%)
Trastornos de coagulación	19 (18,4%)

TAC: tomografía axial computada; RNM: resonancia nuclear magnética.

FIGURA 2. Flujograma de pacientes en el período de estudio



ME: muerte encefálica; UTIP: unidades de terapia intensiva pediátricas.

presentaron 3 o más complicaciones asociadas.

De los 103 pacientes con ME certificada por MA, 16 fueron catalogados como **NO ABORDADOS**. De los 87 pacientes que sí fueron **ABORDADOS** por el INCUCAI e iniciaron el proceso como potenciales donantes, 59 (67,8%) fueron descartados como donantes por el organismo supervisor, 35 casos por ser **NO APTOS** y 24 por **NEGATIVA FAMILIAR**. De los 28 casos de ME certificada que cumplían criterios para ser donantes, en 26, se llevó a cabo el procedimiento (mediana de 10 años de edad), mientras que los dos donantes restantes fueron rechazados por falta de receptor adecuado. De los 26 donantes, 19 fueron reales, definidos como aquellos quienes donaron órganos sólidos y tejidos, mientras que los restantes 7 pacientes fueron donantes solo de tejidos.

Se beneficiaron con el trasplante 72 pacientes que recibieron órganos sólidos, mientras que otros 50 pacientes fueron o serán potencialmente injertados con tejidos.

DISCUSIÓN

La incidencia de ME certificadas (N= 103) en las 7 UTIP donde se desarrolló el trabajo fue del 1% de los ingresos, que representó el 13,4% de la mortalidad, valores similares a los reflejados en otros trabajos internacionales^{3,9} y en un estudio multicéntrico que se desarrolló en el país y abarcó 16 UTIP y determinó que la ME era responsable del 11% de los óbitos (52 de 448).¹¹

El politraumatismo fue la principal causa de ME, característica que comparten las publicaciones de González⁴ y Joffe,⁹ con mediana de edad de 7 años, muy por encima de la reflejada por Burns³ (2 años) y similar a las reportadas por Gündüz⁵ y el mencionado trabajo de Joffe.⁹

La certificación de la ME mediante MA es obligatoria en Argentina,¹ en contraposición con EE. UU., Canadá, Australia y algunos países de Europa e Iberoamérica,¹² en donde puede ser certificada por examen clínico.⁶ Cabe mencionar que, en el presente trabajo, el 30% de los pacientes que presentaron clínica de ME (44 de 147) no fueron sometidos a certificación por los mencionados métodos, lo que alberga la posibilidad de potenciales donantes perdidos, cifra algo superior a la reportada por un trabajo multicéntrico desarrollado en Brasil,¹³ que reveló que un 20% de las ME no eran certificadas. Se considera que las implicancias de adoptar una política sanitaria referente a la obligatoriedad de los MA están sujetas a condicionamientos éticos y

culturales inherentes a cada país y ameritan una discusión de la sociedad científica en su conjunto. En el presente trabajo, el electroencefalograma y el test de apnea fueron los métodos más utilizados para certificar la ME, eventualidad compartida en otras publicaciones.^{4,5,9}

En lo referente a las horas que trascurren desde el diagnóstico de ME, en la casuística presentada, fue de 24 h (mediana). Estos valores son dispares en la bibliografía, ya que se observan 8 h en la serie de González⁴ y 6 días en la de Gündüz.⁵ La importancia de la evaluación de esta variable se sustenta en las alteraciones que sobrevienen a la ME, que requieren de intervenciones a fin de sostener la viabilidad de los órganos que serán objetos de ablación. En el presente trabajo, el 89% de las ME presentaron alteraciones; las más frecuentes fueron la disfunción hemodinámica,¹⁴ diabetes insípida e hipotermia, en coincidencia con la literatura.^{4,5} Otra arista que desnuda la determinación de las horas que transcurren desde el diagnóstico de ME es la dificultad de retirar el soporte vital en aquellos no donantes, particularidad reflejada en el trabajo de Althabe,¹¹ en el que, en el 100% de los casos, se mantuvo el soporte ventilatorio y, en el 82%, el sostén inotrópico.

Al inicio del período de estudio, el porcentaje de pacientes < de 18 años representaba el 1% del total de la lista de espera del INCUCAI, que ascendió al 2,6% al cierre del estudio, valores que comparten otros países, como EE. UU. (1,5%) y el Reino Unido (2%).⁶ Cabe destacar que el mencionado aumento no va aparejado al número de donantes, por lo que las necesidades insatisfechas se incrementan en este grupo etario.

En nuestra serie, el 25% de los pacientes con ME certificada fueron donantes (26/103) y el 18% lo hicieron con órganos sólidos (19/103), valor muy superior al trabajo de Lago,¹³ que reveló un total de 525 óbitos en 7 UTIP, 61 ME y solo 6 donantes; mientras que, en el Reino Unido,¹⁵ según un estudio que abarcó 26 hospitales, con un total de 189 ME (16,7% de los óbitos), se efectivizó la donación de órganos sólidos en el 24,3% de ellas. En dicho trabajo,¹⁵ los pacientes fueron clasificados en 2 grupos, aquellos con ME, que incluyó a 37 donantes, y un segundo grupo, catalogado como "corazón no latiente", que contribuyó con 9 donantes; cifras superiores se evidencian en el reporte de Morris¹⁶ de 25 UTIP del Reino Unido en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave, en el que 12 de 26 pacientes con ME fueron donantes.

En nuestra serie, se lograron implantar 72 órganos sólidos, provenientes de 19 donantes, con una relación receptor/donante cercana a 4, comparable a la serie de Ream,⁸ quien dividió el rendimiento de órganos según el grupo etario: de 3,5 y 4,9 para los grupos 0-10 y 11-17 años, respectivamente. Esta relación en la serie de Brierley¹⁵ fue de 2,5 (114 receptores/46 donantes).

La negativa familiar fue motivo de rechazo en el 40% de los casos (24/59), que fue superior a otras series (20-30%).^{9,10,17} Las causas de dicha negativa no están analizadas en el presente trabajo, pero impresionaría que refleja una falta de concientización y educación en la sociedad, y obliga a unificar esfuerzos a fin de revertir esta tendencia, con la necesidad de acceder a la opinión por parte de los familiares sobre la donación en forma previa.

La procuración de órganos es el proceso de obtención de órganos y tejidos para trasplante con el objetivo de dar respuesta a las personas en *lista de espera*. Está compuesto por varios pasos logísticos de diversa índole, con un ordenamiento sistematizado, que requieren de acciones coordinadas en cada una de sus etapas. Las distintas líneas de investigación referentes al proceso de gestión de órganos persiguen optimizarlo a fin de paliar la demanda insatisfecha. En este sentido, en Argentina, se han puesto en marcha diferentes programas para identificar posibles donantes, uno de ellos fue el Coordinador Hospitalario, con el cual se duplicó el número de procuraciones en el período 2003-2010, pero luego presentó una tendencia decreciente. En 2013, se puso en marcha el programa Hospital Donante, como una estrategia para institucionalizar la actividad de procuración en los hospitales; sin embargo, los resultados no lograron el cambio cultural en el sistema de salud. Así, el nuevo plan del ente regulador es lograr que el modelo extrahospitalario de procuración mute a una modalidad en la que el hospital asuma integralmente el proceso donación-trasplante. Esto ya está implementado en otros países,⁸ donde son múltiples las organizaciones que gestionan la procuración de órganos.

Cabe mencionar que, al momento del cierre del período de estudio, la lista de espera para ser trasplantados ascendía a 288 pacientes menores de 18 años; 57 requerían córneas o escleróticas y 231 órganos sólidos, y el 32% eran menores de 10 años.

El presente trabajo pretende realizar un diagnóstico de situación en relación con el proceso de gestión de órganos en la Argentina, con la

particularidad de no existir en la bibliografía nacional otro trabajo que repare en la eficacia de dicho proceso y la limitante de acceder a dichos resultados en forma retrospectiva, con la posibilidad de albergar subregistro.

CONCLUSIÓN

La ME clínica representó el 19,1% de los óbitos, mientras que la ME certificada, el 13,4%. Un 15,5% de las ME certificadas no fueron abordadas por el ente regulador.

Los donantes efectivos, aquellos en los cuales se completó el proceso de trasplante, representaron el 25% de los pacientes con ME certificada (26/103); en 19 de los 26 casos, se efectivizó el trasplante de órganos sólidos y tejidos y, en 7 casos, solo de tejidos. ■

REFERENCIAS

1. Abaroa L, Garretto N. Muerte encefálica. Situación legal en Argentina. *Neurolog Argent* 2013;5(2):101-7.
2. Protocolo nacional para certificar el diagnóstico de muerte bajo criterios neurológicos (muerte encefálica). Ministerio de Salud. Resolución N° 275/2010 - *Boletín oficial* 2010;31844. [Consulta: 18 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.cucaiba.gba.gov.ar/viejo/2013/pdf_2013/2013_protocolo_muerte.pdf.
3. Burns J, Sellers D, Meyer E, et al. Epidemiology of Death in the PICU at Five U.S. Teaching Hospitals. *Crit Care Med* 2014;42(9):2101-8.
4. González N, Fernández M, Galán C, et al. Muerte encefálica y donación en población infantil. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(5):450-3.
5. Gündüz R, Şahin S, Uysal-Yazıcı M, et al. Brain death and organ donation of children. *Turk J Pediatr* 2014;56(6):597-603.
6. Brierley J, Hasan A. Aspects of deceased organ donation in paediatrics. *Br J Anaesth* 2012;108 (Suppl 1):i92-5.
7. Workman J, Craig WM, Meyers R, et al. Pediatric Organ Donation and Transplantation. *Pediatrics* 2013;131(6):e1723-30.
8. Ream R, Armbricht E. Survey of U.S. Organ Procurement Organizations Regarding Pediatric Organ Donor Management. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17(10):e459-68.
9. Joffe A, Shemie S, Farrell C, et al. Brain death in Canadian PICUs: Demographics, timing, and irreversibility. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(1):1-9.
10. Toida C, Muguruma T. Pediatric brain death in a Japanese pediatric hospital. *Acute Med Surg* 2016;3(1):10-5.
11. Althabe M, Cardigni G, Vassallo J, et al. Dying in the Intensive Care Unit: collaborative multicenter study about forgoing life-sustaining treatment in Argentine Pediatric Intensive Care Units. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(2):164-9.
12. Escudero D, Matesanz R, Soratti C, et al. Muerte encefálica en Iberoamérica. *Med Intensiva* 2009;33(9):415-23.
13. Lago P, Piva J, Garcia P, et al. Brain death: medical management in seven Brazilian pediatric intensive care units. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(2):133-40.
14. Krishnamoorthy V, Borbely X, Rowhani-Rahbar A, et al. Cardiac dysfunction following brain death in children: prevalence, normalization, and transplantation. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(4):e107-12.
15. Brierley J. Paediatric organ donation in the UK. *Arch Dis Child* 2010;95(2):83-8.
16. Morris K, Tasker R, Parslow R, et al. Organ donation in pediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2006;32(9):1458.
17. Tsai E, Shemie S, Cox P, et al. Organ donation in children: role of the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1(2):156-60.

Brain death and organ donation in Argentine pediatric intensive care units. A multicenter study

- a. Department of Intensive Care of Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.
- b. Department of Intensive Care of Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (HNST), Córdoba, Argentina.
- c. Department of Intensive Care of Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde (HGNPE), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- d. Department of Intensive Care of Sanatorio Sagrado Corazón, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- e. Department of Intensive Care of Hospital Infantil Municipal, Córdoba, Argentina.
- f. Department of Intensive Care of Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- g. Department of Intensive Care of Hospital Dr. Guillermo Rawson, San Juan, Argentina.
- h. Coordinating Agency for Organ and Tissue Procurement for Transplantation of Córdoba, Córdoba, Argentina.

E-mail address:
Pedro Taffarel, M.D.:
pedrotaffarel@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-24-2017
Accepted: 7-11-2017

Germán Bonetto, M.D.,^{a,b} Pedro Taffarel, M.D.,^{c,d} Melisa Gamerman, M.D.,^{b,e} Facundo Jorro Barón, M.D.,^c Carolina Gaviña, M.D.,^f Laura Flores, M.D.,^f Emanuel Fernández, M.D.,^g Andrea Zifferman, M.D.,^{d,f} Gustavo Debaisi, M.D.,^c Marcelo Acerenza, M.D.,^{d,f} Jorge Selandari, M.D.,^f Luis Landry, M.D.,^f Ariel Cacciamano, M.D.,^e Alfredo Clavel, M.D.,^g Patricia Capocasa, M.D.,^b Bernardo Calvo, M.D.^a and Marcial Angos, M.D.^h

ABSTRACT

Brain death (BD) is a condition determined by the complete and irreversible absence of brain functions. Maintenance of vital functions creates an opportunity for organ donation.

A retrospective study was carried out in 7 pediatric intensive care units of Argentina (from 1/1/2013 to 9/30/2016) to determine the incidence of clinical and certified BD, and the proportion of effective transplantations.

Among deceased patients, 19.14% (147/768) met the clinical requirements for BD, and the main cause of BD was multiple trauma. BD was certified in 13.4% of deceased patients (103); an electroencephalogram and an apnea test were the most commonly used ancillary methods. Organ maintenance time was 24 hours.

A total of 87 families were approached for donation; 59 were rejected (they were not suitable or refused). Effective donors accounted for 25% (26/103) of patients with certified BD and 72 patients received solid organs.

Key words: brain death, donation, transplantation, pediatric intensive care units.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e54>

To cite: Bonetto G, Taffarel P, Gamerman M, et al. Brain death and organ donation in Argentine pediatric intensive care units. A multicenter study. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e54-e60.

INTRODUCTION

The pediatric intensive care unit (PICU) is the most common location where pediatric patients die, and a percentage of such deaths corresponds to brain death (BD).

BD is a condition determined by the complete and irreversible absence of function in the brain hemispheres and brain stem,¹ invariably followed by cardiac arrest. During this process, pathophysiological changes in the cardiovascular and respiratory systems occur and metabolic and hormonal alterations follow.

An early diagnosis of BD in accordance with the guidelines² (see *Figure 1*), maintenance of vital functions, and correction of changes may create an opportunity for organ donation.

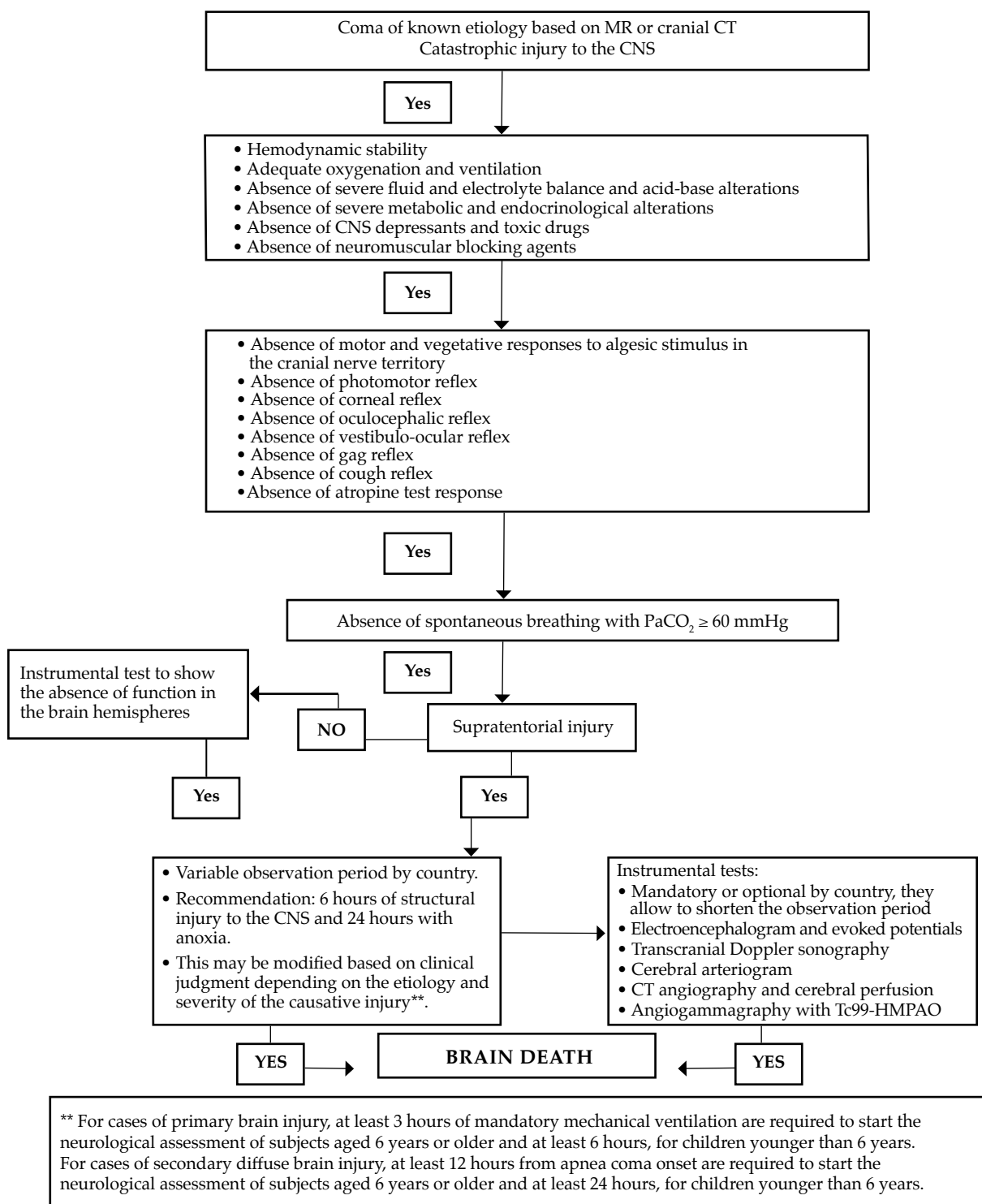
In our country, Argentina, articles 23 and 24 of Law No. 24193 establish the bases for the diagnosis of death in accordance with neurological criteria and assigns the National Institute for Organ and Tissue Procurement for Transplantation (Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante, INCUCAI) as the advisory agency for the National Ministry of Health and Social Action on this matter. This institute drafted the diagnostic protocol for death in accordance with neurological criteria.²

The incidence of BD at the PICU accounts for approximately 16% of deaths.^{3,4} The most common cause of BD is trauma.⁵

In the field of pediatrics, the need for solid organ donations has increased worldwide. This age group accounts for 2% of patients in the waiting lists of the United Kingdom and 1.5% of the United States of America (USA).⁶ Preventive medicine, disease chronification, advancements in vital support, and the scarce case reporting of living related donors in pediatrics have led to an increased unmet need for solid organ transplantations,⁷ accompanied by shortcomings in the donation management process in this age group.⁸

In this scenario, the early suspicion

FIGURE 1. Diagnostic algorithm for brain death



MR: medical record; CT: computed tomography; CNS: central nervous system; PaCO₂: partial pressure of carbon dioxide; EEG: electroencephalogram.

Obtained and modified from Abaroa.¹

of BD becomes mandatory so as to activate resources targeted at BD certification, but there is discrepancy on how to get to it.^{9,10}

In this regard, different research lines have made an effort to enhance BD diagnosis and the organ donation management process in its entirety.

No reports have been found in the local bibliography about BD case reporting at Argentine PICUs or transplantation effectiveness.

OBJECTIVES

- To determine the incidence of clinical and certified BD at the PICU.
- To determine the proportion of effective transplantations out of all potential donors.

Study design

This was a retrospective and multicenter study conducted between January 2013 and September 2016 at the PICUs selected by convenience from the following public and private hospitals: Hospital de Niños Santísima Trinidad (HNST) in Córdoba, Hospital Infantil Municipal (HIM) in Córdoba, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde (HGNPE), Nacional “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” (HNJPG), Hospital Dr. Guillermo Rawson, in San Juan, Sanatorio Allende (SA), in Córdoba, and Sanatorio Sagrado Corazón (SC) in Buenos Aires.

Population universe and sample

All patients deceased at 7 PICUs during the study period who met the clinical and/or instrumental criteria of BD, as shown in *Figure 1*.

Methodology

The outcome measures analyzed at the time of admission to the PICU were age (months), sex, and reason for admission.

The main cause related to BD was grouped into the following categories: multiple trauma (accident on the street, fall, gunshot wound –this category included severe traumatic brain injury–), central nervous system (CNS) infection with documented microorganism, hypoxia/cerebral ischemia if the mechanism leading to BD was asphyxia (choking, hanging) or the consequence of situations that led to oxygen (O₂) deprivation (status epilepticus, following a cardiopulmonary arrest, sudden death, carbon monoxide poisoning, etc.), and if neuroimaging showed injury compatible with this mechanism (infarction, generalized edema, loss of differentiation

between gray and white matter, etc.), stroke, CNS tumor (observed in neuroimaging), liver failure (international normalized ratio [INR] > 1.8 or factor V < 50%) and, finally, “others.” The proportion of patients with BD who presented intracranial hypertension (IH) confirmed with intracranial pressure monitoring catheter was also documented.

For patients who had certified BD, the time from admission to the PICU until BD certification (in days), the time from BD until organ procurement (in hours), and the length of stay at the PICU were recorded and analyzed.

Ancillary methods considered to certify BD, conducted by the regulatory agency or the institute where the patient was staying, included apnea test (absence of spontaneous breathing with partial pressure of carbon dioxide [PaCO₂] > 60 mmHg), electroencephalogram, multimodal evoked potentials (somatosensory, brainstem auditory, and visual with electroretinography), and methods to assess blood flow to the brain (transcranial Doppler sonography, cerebral angiography, computed tomography [CT] angiography and cerebral perfusion or angiography with Tc99-HMPAO).

Alterations inherent to BD were analyzed, such as hyperglycemia (blood glucose > 180 mg/dL), hypothermia (< 35 °C), diabetes insipidus (polyuria, urine density < 1005, and hypernatremia [Na > 145 mEq/dL]), coagulopathy (prothrombin time < 60%), and hemodynamic dysfunction (mean blood pressure < 2 standard deviations [SD] from the 50th percentile for the age and/or inotrope or vasopressor requirements or increased dosage).

Finally, data of patients with BD were analyzed and compared to the INCUCAI’s records to establish the verdict made by the agency in relation to potential donors and assess the extent of effective donation achieved.

Patients with certified BD were classified as *not approached*, if cardiac arrest occurred before the assessment by the regulatory agency or if the assessment process was carried out before the agency made a verdict; *approached*, if the INCUCAI started the assessment process because they were considered potential donors and it made a verdict. Patients who were approached but then rejected were grouped as *not suitable*, if they were excluded as potential donors as a result of their underlying disease or based on the clinical conditions that followed BD, or *family refusal*, if the patient’s family stated so.

Analysis plan

The statistical analysis was done using the STATA 9.0 software for Windows® (StataCorp, College Station, Texas, USA). Based on outcome measure distribution, either normal or abnormal, values were expressed as mean and SD or as median and interquartile range.

RESULTS

In the study period, a total of 10 541 admissions were recorded at the PICUs where the study was conducted, with an overall mortality of 7.45% (N = 768). The clinical BD criteria were met by 19.14% (N = 147) of patients; BD was certified by ancillary methods in 103 patients, which corresponded to 13.4% of all deaths (see Figure 2). For the analysis of demographic data, all patients who met the clinical criteria of BD (N = 147) were considered; their median age was 84 months (26-144).

The most common diagnosis as BD cause was multiple trauma in 26.5% (N = 39) of patients (see Table 1).

Among patients with certified BD, the time from admission to the PICU until BD diagnosis was 2 days (0.8-5); organ maintenance lasted 24 hours (12-24); and the length of stay at the PICU was 3 days (1.5-6).

In relation to the ancillary methods used to certify BD, the combination of electroencephalogram and apnea test to assess brain cortex and stem, respectively, was the most commonly used method, in 65% of patients (N = 67) (see Table 1).

Regarding alterations that follow BD, 92 alterations were observed among 103 patients (see Table 1). Thirty-eight patients (36.9%) had 3 or more associated complications.

Out of 103 patients with BD certified by ancillary methods, 16 were classified as *not approached*. Among the 87 patients who were *approached* by INCUCAI and who started the potential donor process, 59 (67.8%) were ruled out as donors by the supervising agency, 35 because they were *not suitable* and 24 because of *family refusal*. Among the 28 patients with certified BD who met donor criteria, 26 underwent the procedure (median age: 10), whereas the remaining donors were rejected due to lack of adequate receptor. Out of the 26 donors, 19 were actual donors, defined as those who donated solid organs and tissues, whereas the remaining 7 patients donated tissues.

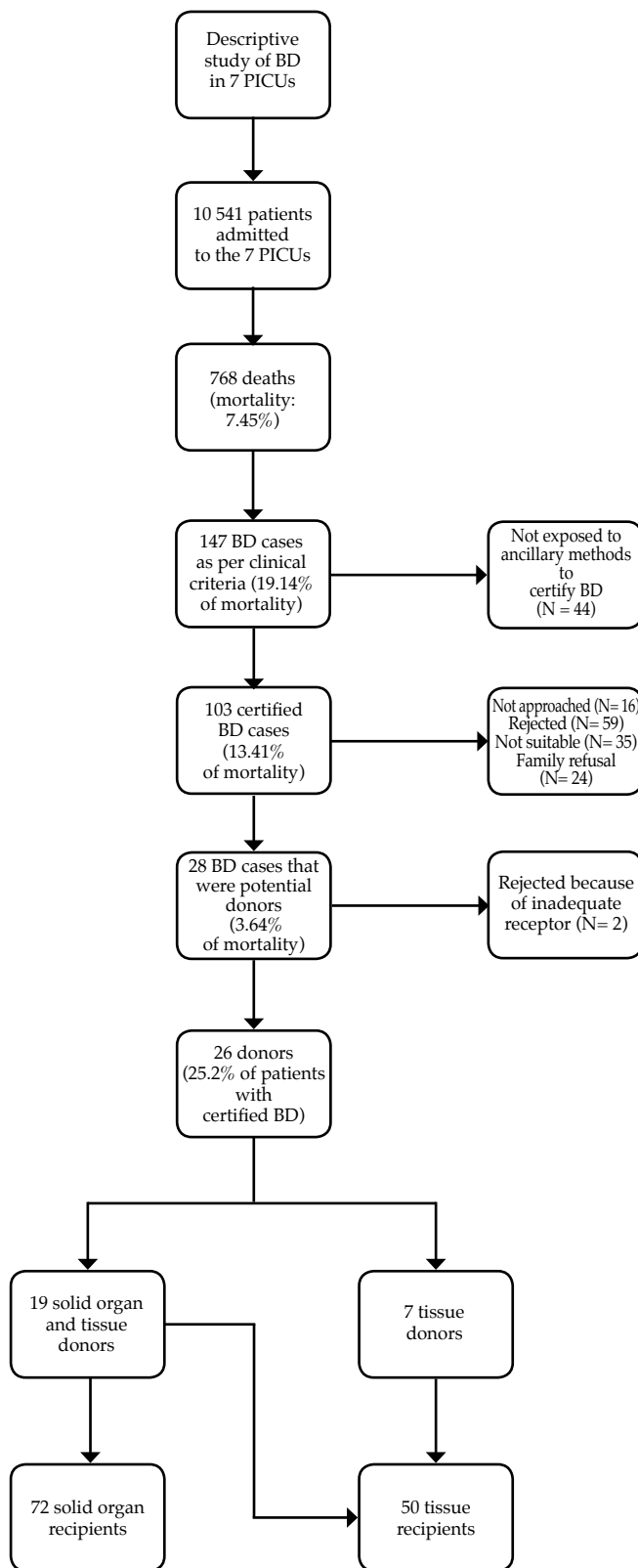
Seventy-two patients benefited from solid organ transplantation and 50 received or will potentially receive tissue grafts.

TABLE 1. Main characteristics related to brain death diagnosis

Outcome measures	Number and percentage (%)
Causes of brain death among all patients who met the clinical criteria (N= 147)	
Multiple trauma	39 (26.5%)
Hypoxia/cerebral ischemia	37 (25.2%)
Stroke	25 (17%)
Central nervous system infection	21 (14.3%)
Central nervous system tumor	13 (8.8%)
Liver failure	7 (4.7%)
Other	5 (3.4%)
Patients with intracranial hypertension	32 (21.8%)
Ancillary methods for patients with certified brain death (N= 103)	
Electroencephalogram	96 (93.2%)
Apnea test	71 (68.9%)
Multimodal evoked potentials	18 (17.4%)
Transcranial Doppler sonography	17 (16.5%)
Assessment of brain flow by MNR or CT angiography	10 (9.7%)
Alterations that follow brain death (N= 103)	
Hemodynamic dysfunction	65 (63.2%)
Diabetes insipidus	48 (46.6%)
Hypothermia	47 (45.6%)
Hyperglycemia	31 (30.1%)
Coagulation disorders	19 (18.4%)

CT: computed tomography; MNR: magnetic nuclear resonance.

FIGURE 2. Flow chart of patients in the study period



BD: brain death; PICU: pediatric intensive care unit.

DISCUSSION

The incidence of certified BD (N = 103) at the 7 PICUs that participated in the study was 1% of all admissions, which accounted for 13.4% of mortality, similar to the values observed in other international studies^{3,9} and in a multicenter study conducted in Argentina that included 16 PICUs and determined that BD accounted for 11% of deaths (52 out of 448).¹¹

Multiple trauma was the main cause of BD, a characteristic also noted in the publications by González⁴ and Joffe,⁹ with a median age of 7 years old, far above the age indicated by Burns³ (2 years old) and similar to that reported by Gündüz⁵ and, again, Joffe.⁹

BD certification using ancillary methods is mandatory in Argentina,¹ contrary to what occurs in the USA, Canada, Australia, and some European and Ibero-American countries,¹² where BD may be certified by clinical examination.⁶ It is worth noting that, in this study, 30% of cases of clinical BD (44 out of 147) were not certified using ancillary methods, which harbors the potential for lost donors, which is higher than what has been reported by a multicenter study conducted in Brazil,¹³ which showed that 20% of BD cases were not certified. It has been considered that the implications of adopting a health policy in relation to mandatory ancillary methods are subjected to ethical and cultural conditions inherent to each country and are worth discussing in the scientific society as a whole. In this study, electroencephalograms and apnea tests were the most common methods used to certify BD, which have been also reported in other publications.^{4,5,9}

In relation to the time elapsed since BD diagnosis, in the cases reported in this study, it was 24 hours (median). There is disparity in relation to these values in the bibliography: González⁴ described 8 hours and Gündüz,⁵ 6 days. The importance of assessing this outcome measure is supported by the alterations that follow BD, which require interventions to maintain the viability of the organs to be procured. In this study, 89% of BD cases developed alterations; the most common ones were hemodynamic dysfunction,¹⁴ diabetes insipidus, and hypothermia, which was consistent with the bibliography.^{4,5} Another aspect that reveals the difficulty in the determination of the time elapsed since BD diagnosis is the difficulty of withdrawing vital support among non-donors, a characteristic reflected in the study by Althabe,¹¹ where mechanical ventilation was maintained in

100% of cases, and inotrope support, in 82%.

At the initiation of the study period, the percentage of patients < 18 years accounted for 1% of all patients in the INCUCAI's waiting list, which increased to 2.6% by the time the study ended, a value that has also been observed in other countries, such as the USA (1.5%) and the United Kingdom (2%).⁶ It is worth noting that the above mentioned increase is not parallel to the number of donors, therefore increasing unmet needs in this age group.

In our series, 25% of patients with certified BD were donors (26/103) and 18% donated solid organs (19/103), a percentage that is much higher than that observed in the study by Lago,¹³ which revealed a total of 525 deaths in 7 PICUs, 61 BD cases and only 6 donors; whereas in the United Kingdom,¹⁵ a study conducted in 26 hospitals, with a total of 189 BD cases (16.7% of deaths), solid organ donation was achieved in 24.3% of cases. In that study,¹⁵ patients were classified into 2 groups, those with BD, which included 37 donors, and a second group categorized as "non-beating heart," which included 9 donors; such higher values are evidenced in the report by Morris,¹⁶ who conducted a study at 25 PICUs in the United Kingdom among patients with severe traumatic brain injury, where 12 out of 26 patients with BD were donors.

In our series, a total of 72 solid organs from 19 donors were implanted, with a recipient/donor ratio close to 4, which is comparable to the series conducted by Ream,⁸ who divided organ performance by age group: 3.5 and 4.9 for groups aged 0-10 and 11-17 years, respectively. Such relation was 2.5 (114 recipients/46 donors) in the series carried out by Brierley.¹⁵

Family refusal was the reason for rejection in 40% of cases (24/59), which was higher than what has been observed in other series (20-30%).^{9,10,17} The causes for such refusal were not analyzed in this study but it is worth noting that it reflects a lack of society awareness and education, and calls for the standardization of efforts aimed at reversing this tendency, and the need to access family opinions about donation in advance.

Organ procurement is the process of collecting organs and tissues for transplantation in order to meet the needs of patients in the waiting list. This process is made up of several, diverse logistical steps in a systematic manner which requires coordinated actions at each stage. The different research lines related to the organ management process look to optimize the process to fulfill

an unmet demand. In this regard, in Argentina, different programs have been implemented to identify potential donors. One was called Coordinador Hospitalario (Hospital Coordinator), which helped to double the number of organ procurements in the 2003-2010 period, but then showed a downward trend. In 2013, a program called Hospital Donante (Donor Hospital) was launched as a strategy to institutionalize organ procurement at hospitals; however, results were not able to achieve a cultural change in the health care system. Thus, the new plan of the regulatory agency is to transform the out-of-hospital procurement model into one where the hospital takes over the donation-transplantation process in full. This has already been implemented in other countries,⁸ where multiple organizations are responsible for organ procurement management.

It is worth mentioning that, when this study ended, the organ waiting list included 288 patients younger than 18 years; 57 required corneas and sclera and 231, solid organs, and 32% were younger than 10 years.

This study aimed at making a diagnosis of the situation in relation to the organ management process in Argentina, especially because there is no other study in the national bibliography that focuses on the effectiveness of this process and because of the limitations of accessing these results retrospectively, which may have resulted in under-recording.

CONCLUSION

Clinical BD accounted for 19.1% of deaths whereas certified BD, for 13.4%. A total of 15.5% of certified BD cases were not approached by the regulatory agency.

Effective donors, those for whom the transplantation process was completed, accounted for 25% of patients with certified BD (26/103); 19 of these 26 cases effectively donated solid organs and tissue and 7, only tissue. ■

REFERENCES

1. Abaroa L, Garretto N. Muerte encefálica. Situación legal en Argentina. *Neurolog Argent* 2013;5(2):101-7.
2. Protocolo nacional para certificar el diagnóstico de muerte bajo criterios neurológicos (muerte encefálica). Ministerio de Salud. Resolución N° 275/2010 - Boletín oficial 2010;31844. [Accessed on: August 18th, 2016]. Available at: http://www.cucaiba.gba.gov.ar/viejo/2013/pdf_2013/2013_protocolo_muerte.pdf.
3. Burns J, Sellers D, Meyer E, et al. Epidemiology of Death in the PICU at Five U.S. Teaching Hospitals. *Crit Care Med* 2014;42(9):2101-8.
4. González N, Fernández M, Galán C, et al. Muerte encefálica y donación en población infantil. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(5):450-3.
5. Gündüz R, Şahin S, Uysal-Yazıcı M, et al. Brain death and organ donation of children. *Turk J Pediatr* 2014;56(6): 597-603.
6. Brierley J, Hasan A. Aspects of deceased organ donation in paediatrics. *Br J Anaesth* 2012;108 (Suppl 1):i92-5.
7. Workman J, Craig WM, Meyers R, et al. Pediatric Organ Donation and Transplantation. *Pediatrics* 2013;131(6): e1723-30.
8. Ream R, Armbrrecht E. Survey of U.S. Organ Procurement Organizations Regarding Pediatric Organ Donor Management. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17(10):e459-68.
9. Joffe A, Shemie S, Farrell C, et al. Brain death in Canadian PICUs: Demographics, timing, and irreversibility. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(1):1-9.
10. Toida C, Muguruma T. Pediatric brain death in a Japanese pediatric hospital. *Acute Med Surg* 2016;3(1):10-5.
11. Althabe M, Cardigni G, Vassallo J, et al. Dying in the Intensive Care Unit: collaborative multicenter study about forgoing life-sustaining treatment in Argentine Pediatric Intensive Care Units. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(2):164-9.
12. Escudero D, Matesanz R, Soratti C, et al. Muerte encefálica en Iberoamérica. *Med Intensiva* 2009;33(9):415-23.
13. Lago P, Piva J, Garcia P, et al. Brain death: medical management in seven Brazilian pediatric intensive care units. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(2):133-40.
14. Krishnamoorthy V, Borbely X, Rowhani-Rahbar A, et al. Cardiac dysfunction following brain death in children: prevalence, normalization, and transplantation. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(4):e107-12.
15. Brierley J. Paediatric organ donation in the UK. *Arch Dis Child* 2010;95(2):83-8.
16. Morris K, Tasker R, Parslow R, et al. Organ donation in pediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2006;32(9):1458.
17. Tsai E, Shemie S, Cox P, et al. Organ donation in children: role of the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1(2):156-60.

Esofagitis eosinofílica y atresia esofágica: ¿casualidad o causalidad?

Eosinophilic esophagitis and esophageal atresia: coincidence or causality?

Dra. Karen V. Stave Salgado^a y Dra. Ana M. Rocca^a

RESUMEN

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad crónica del esófago, inmunomediada, caracterizada por síntomas de disfunción esofágica y eosinofilia tisular. Endoscópicamente, la mucosa esofágica puede ser normal o tener exudados, anillos, edema, surcos y estenosis. El tratamiento se basa en dieta de exclusión, corticoterapia tópica y/o dilatación esofágica. La atresia es la alteración congénita más frecuente del esófago, requiere corrección quirúrgica con posibles complicaciones, como reflujo gastroesofágico, estenosis y dismotilidad esofágica. Hasta el año 2015, fueron comunicados 48 casos de esofagitis eosinofílica en atresia esofágica, en los que tuvo participación la dismotilidad, el reflujo y la supresión ácida prolongada. Clínicamente, predominan la disfagia, las dificultades en la alimentación y los síntomas de reflujo, por tanto, se sugiere la endoscopia digestiva alta con biopsias para descartar esofagitis eosinofílica asociada en pacientes con atresia esofágica y síntomas persistentes antes de realizar dilatación esofágica y/o cirugía antirreflujo. Si se confirma esofagitis eosinofílica, debe tratarse con medicación apropiada y subsiguientes conductas terapéuticas dependerán de su evolución.

Palabras clave: esofagitis eosinofílica, atresia esofágica, disfagia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e61>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e61>

a. Servicio de Gastroenterología, Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Karen V. Stave Salgado:
kstave@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 1-3-2017

Aceptado: 11-7-2017

GLOSARIO

AE: atresia de esófago.

CAM: campo de aumento mayor.

EEO: esofagitis eosinofílica.

EE-RIBP: eosinofilia esofágica respondedora a inhibidores de bomba de protones.

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology*

and Nutrition): Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

FTE: fístula traqueoesofágica.

IBP: inhibidores de bomba de protones.

IL: interleuquina.

NASPGHAN (*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*):

Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

SEGD: seriada esófago-gastroduodenal.

VEDA: videoendoscopia digestiva alta.

INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad crónica del esófago, inmunomediada, caracterizada por signos y síntomas de disfunción esofágica e inflamación tisular con predominio de eosinófilos.^{1,2}

La atresia de esófago (AE) con o sin fístula traqueoesofágica (FTE) es una anomalía congénita del esófago. El tratamiento de elección es la corrección quirúrgica, con posibles complicaciones alejadas, como disfagia, reflujo gastroesofágico, estenosis y dismotilidad.³⁻⁵

Se ha descrito un riesgo aumentado de EEO en pacientes con AE corregida secundario a enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), dismotilidad esofágica y a las similitudes genéticas que comparten ambas patologías: mutaciones en el gen Forkhead box (*FOX*) producen anomalías congénitas, como AE. Además, los genes *FOXF1* están presentes en la región promotora de inflamación, que incluyen eotaxina-3, la cual está

incrementada en EEO, por lo que Gorter y col. proponen que los pacientes con AE podrían tener mayor posibilidad de desarrollar EEO. Por todo lo anterior, se sugiere tener en cuenta la EEO como diagnóstico diferencial en niños con AE corregida que tienen estenosis recurrente, disfagia persistente y síntomas de reflujo gastroesofágico refractarios al tratamiento.^{3,6}

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La EEO es una entidad clínico-patológica, crónica e inmunomediada del esófago. Los criterios diagnósticos incluyen los siguientes:^{2,7,8}

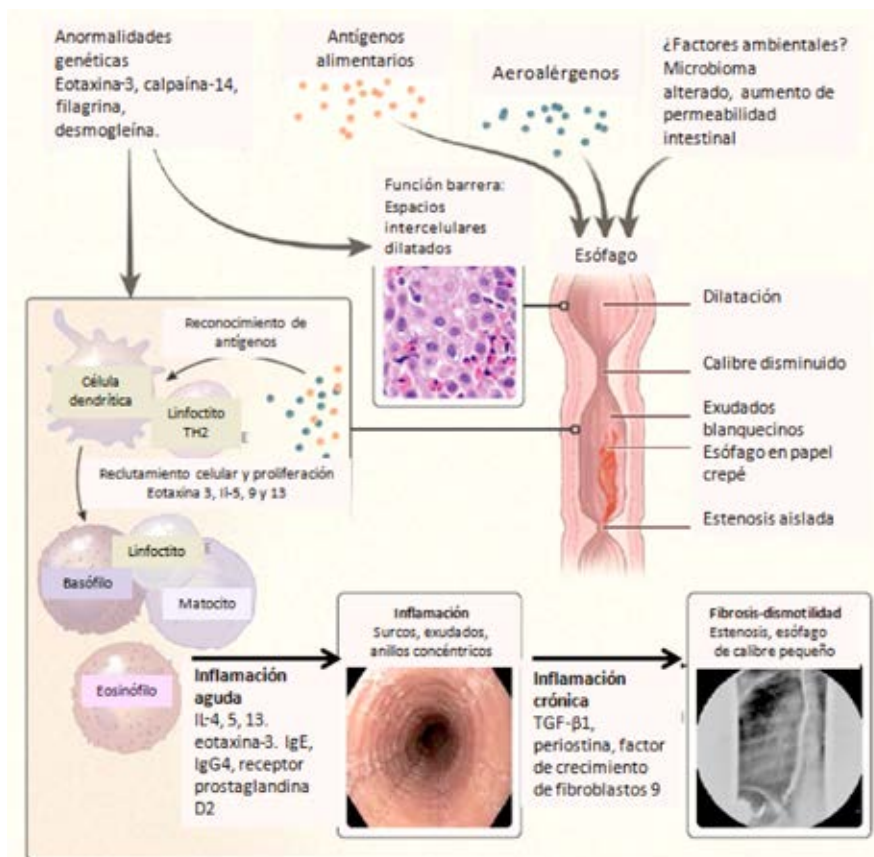
- síntomas de disfunción esofágica,
- 15 o más eosinófilos por campo de aumento mayor (CAM) en biopsia endoscópica de mucosa de esófago y
- exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica, que incluyen eosinofilia esofágica respondedora a inhibidores de bomba de protones (EE-RIBP).

Descrita en 1990, la prevalencia oscila entre 1 y 5 por 10 000 personas en Estados Unidos y Europa. Puede afectar a todos los grupos etarios; es más frecuente en hombres (3:1) y en la raza blanca, y se presenta en el 8-10% de los niños con sospecha de ERGE refractaria al tratamiento antirreflujo.^{3,9}

Se acepta que es una entidad mediada por activación celular tipo Th-2, inducida por antígenos alimentarios y/o ambientales. Existe incremento de interleuquina (IL)-5 e IL-13, encargadas de la diferenciación y maduración de eosinófilos, y de estimular al epitelio esofágico para producir eotaxina-3, que recluta eosinófilos. Estos eosinófilos activados liberan múltiples factores que promueven la inflamación local y la lesión tisular.⁷

Existirían, al menos, tres genes con posibles alteraciones funcionales en EEO; estos genes codifican para eotaxina-3, linfopoyetina del estroma tímico y calpaína-14. El tejido esofágico de

FIGURA 1. Mecanismos fisiopatológicos de esofagitis eosinofílica



La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inmunomediada en la cual los eosinófilos son reclutados al esófago. Las consecuencias de la inflamación incluyen formación de estenosis con dilatación proximal. Adaptado de *N Engl J Med* 2015. 373: 1640-1648.

pacientes con EEO muestra espacios intercelulares dilatados, alteración de la barrera epitelial, baja regulación de proteínas asociadas a la función de barrera (filagrina y zonulina-1) y moléculas de adhesión (desmogleína-1) (Figura 1). Esta permeabilidad alterada puede conducir a un entorno permisivo que mejora la presentación de antígenos y conduce al reclutamiento de eosinófilos.⁹

Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo con la edad: los lactantes pueden tener dificultades en la alimentación (rechazo del alimento, regurgitación y vómitos) y falla del crecimiento. En preescolares y escolares, predominan náuseas, vómitos, pirosis y dolor torácico. Los adolescentes manifiestan dolor abdominal, disfagia, impactación alimentaria y reflujo gastroesofágico.^{1,10}

Los niños con EEO presentan mayor frecuencia de atopia: 30-50% tienen asma; 50-75%, rinitis alérgica; y más del 50%, antecedentes familiares de alergia.⁷

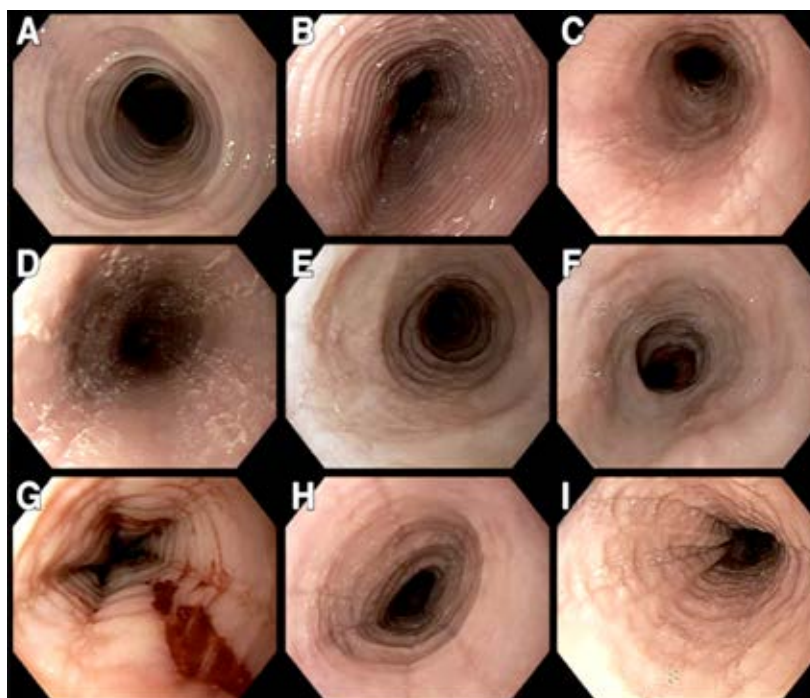
La videoendoscopia digestiva alta (VEDA) muestra edema, anillos fijos (esófago corrugado o traquealización), exudados, surcos longitudinales, estenosis o esófago de calibre estrecho, mucosa

friable, con sangrado fácil, también llamada mucosa en papel crepé. Un 7-32% de los pacientes puede tener una endoscopia normal. En pediatría, los hallazgos más frecuentes son edema y exudados^{8,10,11} (Figura 2).

Se recomienda tomar, al menos, 2-4 biopsias del tercio superior e inferior esofágico, ya que, frecuentemente, el compromiso es parcheado, así como de antro y duodeno para descartar gastroenteritis eosinofílica.^{1,12} El marcador histológico de EEO es la presencia de 15 o más eosinófilos por CAM, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 96%. Además, puede haber degranulación eosinofílica, microabscesos eosinofílicos, hiperplasia de capa basal y fibrosis de lámina propia^{7,10} (Figura 3). Otras causas de eosinofilia esofágica son ERGE, EE-RIBP, infección fúngica o bacteriana, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, vasculitis, síndrome hipereosinofílico y desórdenes del tejido conectivo.^{7,8,12}

Los objetivos del tratamiento son resolución completa de los síntomas, de la inflamación eosinofílica y remodelación esofágica. Para esto, se utilizan intervenciones dietarias y farmacológicas.^{1,7,10}

FIGURA 2. Hallazgos endoscópicos en esofagitis eosinofílica



A. Anillos fijos (traquealización). B. Anillos transitorios (felinización). C. Surcos lineales. D. Exudados. E. Estrechez esofágica con edema de mucosa. F. Estenosis focal. G. Mucosa en papel crepé. H. Anillos, surcos, exudados. I. Anillos, surcos, edema. Adaptado de *Gastroenterology* 2014;1-17.

Dietoterapia

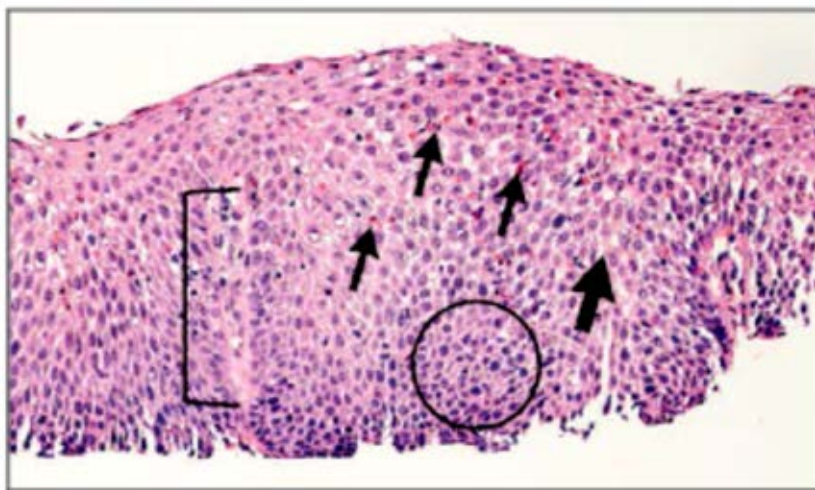
La terapia dietética es considerada eficaz y de primera línea en todos los niños con EEO. Existen tres modalidades:

a) *Dieta elemental*: incluye fórmulas con aminoácidos libres. Su uso por 4 semanas es una opción en pacientes con múltiples

alergias alimentarias, falla del crecimiento o enfermedad grave que no responda a otras terapéuticas.

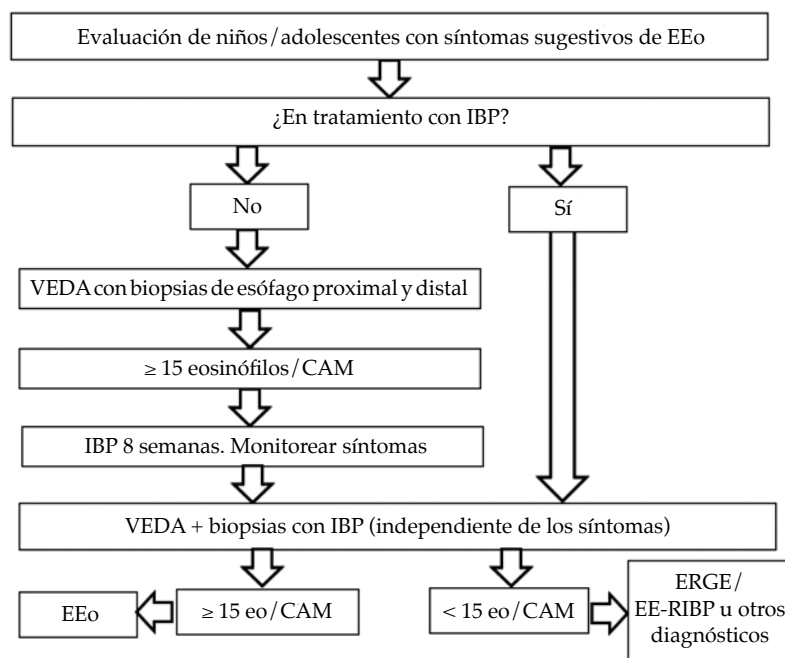
b) *Dieta de eliminación de los seis alérgenos*: empíricamente, se excluyen los seis alimentos alergénicos más comunes (leche, soja, trigo, huevo, maní/nueces y pescado/mariscos)

FIGURA 3. Características histológicas de esofagitis eosinofílica



Elongación papilar (corchete), numerosos eosinófilos (flechas angostas), espacios intercelulares dilatados (flecha gruesa), hiperplasia basal (círculo). Adaptado de *N Engl J Med* 2015;373:1640-1648.

FIGURA 4. Algoritmo para la evaluación de niños y adolescentes con síntomas sugestivos de esofagitis eosinofílica



EEO: esofagitis eosinofílica. eo: eosinófilos. CAM: campo de aumento mayor. IBP: inhibidores de bomba de protones. VEDA: videoendoscopia digestiva alta. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico. EE-RIBP: eosinofilia esofágica respondedora a IBP. Adaptado de *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-118.

- durante 8-12 semanas.
- c) *Dieta dirigida*: exclusión de alimentos basada en resultados del test de alergia por un período de 8-12 semanas.

Aspectos no dietarios

Incluye tratamiento farmacológico y dilatación endoscópica.

- a) *IBP*: ante el hallazgo de eosinofilia esofágica, debe iniciarse IBP de 1 mg/kg/dosis (máximo de 40 mg), dos veces al día, durante 8-12 semanas, y se debe realizar después una segunda VEDA. Si se resuelve la eosinofilia, puede tratarse de ERGE o EE-RIB y, si persiste, se confirma el diagnóstico de EEo (Figura 4).
- b) *Corticoides tópicos*: se utiliza budesonida viscosa y fluticasona deglutidas durante 4-12 semanas, solos o combinados con una dieta. Dosis de budesonida: 1 mg/día en menores de 10 años y 2 mg/día para mayores de 10 años (máximo de 2,8 mg y 4 mg, respectivamente). Fluticasona: 88-440 µg 2-4 veces/día en niños y 440-880 µg 2 veces/día en adolescentes. Los pacientes no deben comer, tomar ni enjuagarse la boca durante 30 minutos.
- c) *Corticoides sistémicos*: indicados en disfagia grave, impactación alimentaria, deshidratación, pérdida de peso y estenosis esofágica. Se usa prednisona oral, 1-2 mg/kg/día (máximo de 60 mg/día); los síntomas mejoran luego de 7-10 días de tratamiento.

- d) *Otros tratamientos*: cromoglicato de sodio, antagonistas de receptor de leucotrienos, tiopurinas y biológicos no han demostrado utilidad.
- e) *Dilatación*: recomendada en estenosis esofágica persistente a pesar de otras terapéuticas empleadas.

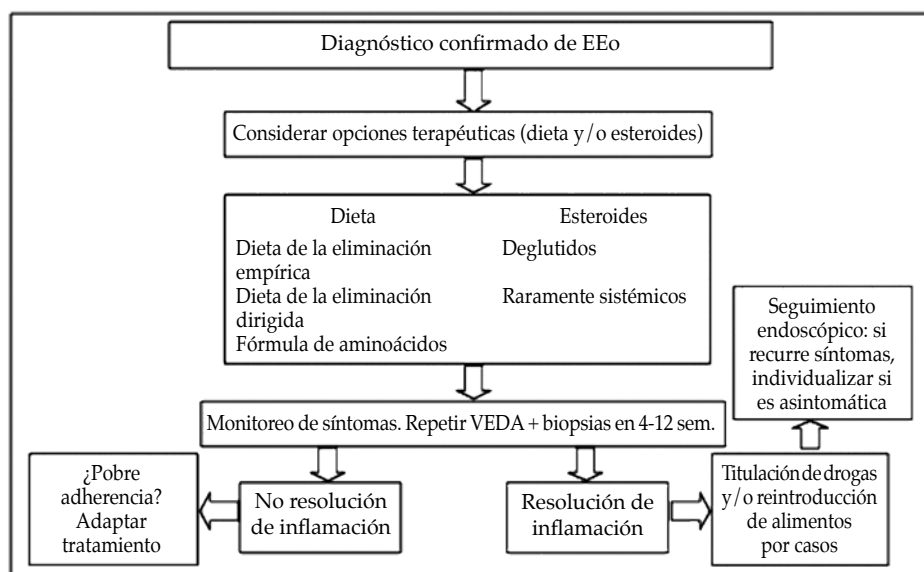
En la Figura 5, se describe un algoritmo para el manejo de niños y adolescentes con EEo.

ATRESIA DE ESÓFAGO

La AE es la alteración congénita del esófago más frecuente, con una incidencia de 1 en 2500-4500 nacidos vivos. Predomina en el sexo masculino y la raza blanca, con factores de riesgo: primigestantes, edad materna avanzada y embarazo gemelar.^{13,14} En el 50% de los casos, existen malformaciones congénitas asociadas; las gastrointestinales se presentan en el 25%; y la asociación VACTER (anormalidades vertebrales, anales, cardíacas, traqueales, esofágicas y renales) ocurre en el 10-20%.^{14,15}

Se han reportado más de cien tipos de AE; la más frecuente es la AE con FTE inferior. La clasificación original de Vogt (1929), modificada por Ladd en 1944 y Gross en 1953, se sigue utilizando hasta el momento, la cual incluye seis tipos –Tipo I: AE sin fístula. Tipo II: AE con FTE superior. Tipo III: AE con FTE inferior. Tipo IV: AE con doble fístula. Tipo V: FTE aislada (tipo H). Tipo VI: Estenosis esofágica congénita¹⁴–.

FIGURA 5. Algoritmo para el manejo de niños y adolescentes con esofagitis eosinofílica



EEo: esofagitis eosinofílica. VEDA: videoendoscopia digestiva alta. Adaptado de *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-118.

El diagnóstico de AE se hace comúnmente en las primeras 24 h de vida, aunque se puede sospechar en el período prenatal por la presencia de polihidramnios, una bolsa esofágica prominente o estómago pequeño o ausente en el 3^{er} trimestre de embarazo. Al nacer, debe considerarse ante salivación excesiva, regurgitación, tos, dificultad respiratoria, cianosis o imposibilidad de introducir una sonda al estómago. La fístula en H, de diagnóstico habitualmente más tardío, presenta tos durante la alimentación, neumonía recurrente, cianosis y distensión abdominal intermitente.^{15,16} El diagnóstico se confirma mediante radiografías de tórax y cuello en proyección anteroposterior y lateral, colocando una sonda radiopaca o con medio de contraste hidrosoluble que indicará la posición de la sonda. En la radiografía toracoabdominal, se observa aire intestinal si es una atresia tipo III y ausencia de él si es tipo I.¹⁴

La cirugía consiste en cerrar la FTE y realizar anastomosis esofágica término-terminal, por toracoscopia o toracotomía. Se denomina "atresia con cabos alejados" aquella que no permite realizar la anastomosis término-terminal; se resuelve a través de la elongación secuencial del esófago (técnica de Kimura) o del reemplazo con estómago, intestino delgado o colon. El perfeccionamiento de técnicas quirúrgicas junto con los avances en cuidados neonatales ha mejorado el pronóstico de los pacientes y, en la actualidad, la supervivencia depende más de la presencia o ausencia de otras malformaciones que de la AE-FTE en sí.^{13,15}

Existen complicaciones posoperatorias tempranas, como dehiscencia de sutura, estenosis esofágica y refístula, y complicaciones alejadas, que pueden ser digestivas (reflujo gastroesofágico, estenosis, dismotilidad) y respiratorias. La ERGE es una de las complicaciones gastrointestinales más frecuentes y ocurre hasta un 58%. Es secundaria a dismotilidad esofágica, un esófago corto, disminución de la presión del esfínter esofágico inferior y enfermedad pulmonar crónica.^{4,17,18} La dismotilidad se debe a factores intrínsecos relacionados con el desarrollo anormal del esófago o con la denervación parcial durante la cirugía. Los patrones motores fueron descritos en una cohorte de niños con AE usando manometría de alta resolución. Se incluyeron 40 pacientes con edad media de 8 años (11 meses-18 años) y se encontraron alteraciones de la motilidad en todos: contractilidad distal aislada (47%), aperistalsis (38%) y presurización (15%). Sin embargo, estos

patrones no predijeron la presencia o gravedad de la disfagia.^{19,20}

La disfagia, presente en un 21-84% de los pacientes, se manifiesta por rechazo al alimento, impactación alimentaria, dificultades en la deglución, odinofagia, tos, ahogos, neumonía, vómitos y malnutrición. Puede atribuirse a causas inflamatorias y anatómicas, como esofagitis o estenosis péptica, esofagitis eosinofílica, estenosis congénita o de la anastomosis, obstrucción posfunduplicatura, anomalías vasculares, divertículo en la anastomosis y puentes mucosos. En ausencia de estas causas, la dismotilidad esofágica sigue siendo la explicación más aceptada.¹⁹

Recientemente, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN*) y la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN*) publicaron una guía de evaluación y tratamiento de las complicaciones gastrointestinales y nutricionales en AE-FTE, y sugirieron que todo paciente con AE y ERGE/reflujo gastroesofágico recibiera supresión ácida con IBP desde el período neonatal hasta el primer año de vida o más, dependiendo de la persistencia de síntomas y complicaciones pépticas. Recomendaron que la disfagia fuera evaluada con estudios contrastados y VEDA más biopsias. En pacientes asintomáticos, la VEDA rutinaria debe realizarse antes de suspender la terapia con IBP, antes de los 10 años de edad y de la transición a un centro de adultos. Aunque la dismotilidad grave predispone a complicaciones posfunduplicatura, algunos pacientes con AE pueden beneficiarse de este procedimiento quirúrgico cuando tienen estenosis recurrente de la anastomosis, ERGE refractario a IBP y dependencia a largo plazo de alimentación transpilórica. La evaluación preoperatoria debe incluir monitoreo de reflujo de 24 horas, seriada esófago-gastroduodenal (SEGD) y endoscopia digestiva. La pH-metría es requerida para confirmar y cuantificar reflujo ácido; la SEGD permite diagnosticar hernia hiatal, estenosis congénita asociada, evaluar la anatomía de la región cardial y excluir otras malformaciones intestinales; la VEDA es necesaria para la evaluación macroscópica, toma de biopsias, *screening* de esofagitis péptica, EEO y esófago de Barrett.¹⁹

ATRESIA DE ESÓFAGO Y ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

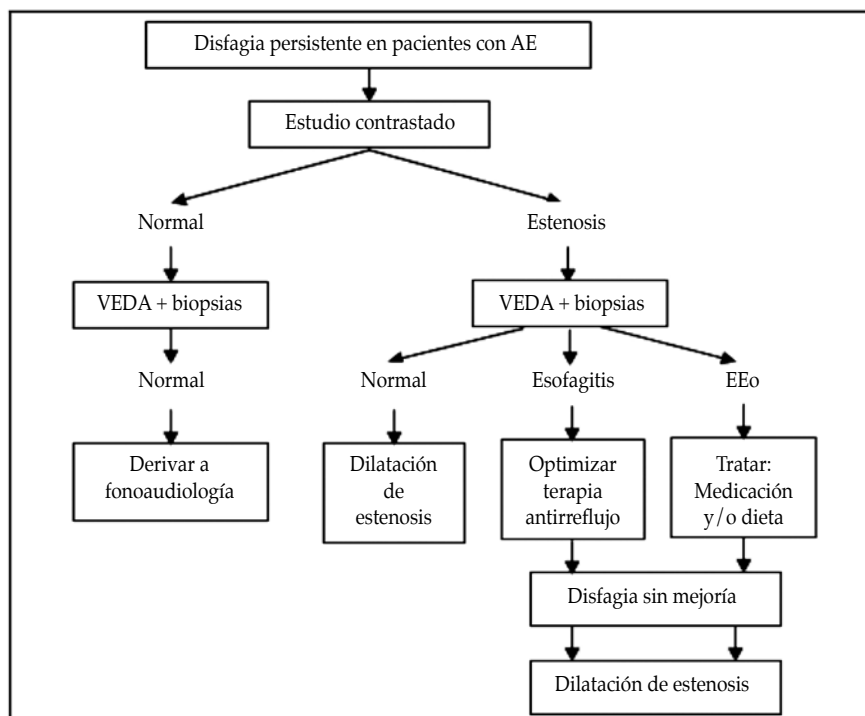
No hay estudios controlados de prevalencia de EEO en pacientes con AE. Hasta el año 2015, fueron comunicados 48 casos. La serie más numerosa fue publicada por Dhaliwal y col., con una incidencia de 17% (18 casos).¹⁸

Varias hipótesis explican la mayor frecuencia de EEO en AE: 1) las alteraciones de la motilidad esofágica llevan a una exposición prolongada a posibles alérgenos que aumenta el riesgo de sensibilización local. 2) La ERGE, que causa lesión de la mucosa, puede deteriorar la función de barrera y predisponer a EEO. 3) La impactación alimentaria secundaria a dismotilidad y estenosis esofágica asociada con AE puede provocar daño de la mucosa y llevar a infiltración eosinofílica. 4) La exposición a largo plazo a supresión ácida, frecuente en niños con AE, podría aumentar la alergenicidad de proteínas alimentarias. 5) La microdeleción del gen del factor de transcripción

FOX, ubicado en 16q24.1, en humanos, ha sido asociada con AE, anomalías cardíacas, anales, renales, gastrointestinales y vertebrales. Curiosamente, los genes de FOXP1 han sido identificados en ratones, y los sitios de unión para FOXP1 están presentes no solo en la región promotora de genes críticos para proliferación mesenquimal, sino también en la región promotora de inflamación, que incluyen aquellos para eotaxina e interleuquina. La expresión de eotaxina-3 está incrementada en pacientes con EEO. Gorter y col. postulan que mutaciones en el gen FOX no solo llevan a malformaciones congénitas de esófago y pulmón, sino que podrían predisponer a EEO, por lo cual pacientes con AE podrían tener alto riesgo de EEO.^{3,6,21}

Las observaciones anteriores sugieren que la EEO debe considerarse como diagnóstico diferencial en pacientes con AE que tienen disfagia y síntomas de reflujo gastroesofágico refractarios antes de considerar la cirugía antirreflujo.^{3,21}

FIGURA 6. Algoritmo para investigación y tratamiento de disfagia persistente en pacientes con atresia de esófago



La disfagia persistente en pacientes con AE debe evaluarse con esofagograma y VEDA + múltiples biopsias.

De acuerdo con los hallazgos, se plantea tratamiento con dilatación endoscópica, medicación antirreflujo o dieta de exclusión con o sin corticoterapia tópica.

AE: atresia de esófago. VEDA: videoendoscopia digestiva alta. EEO: esofagitis eosinofílica.

Adaptado de *Eur J Pediatr Surg* 2015;25:336-344 y *Dis Esophagus* 2014;27:340-347.

La edad de presentación de EEO en AE oscila entre 18 meses y 12,5 años, con mayor afección del sexo masculino, excepto Dhaliwal y col., que encontraron predominio en mujeres (1.6:1). Respecto a la clínica, en este mismo estudio, la incidencia de síntomas de ERGE, como vómitos y disfagia, fue significativamente más alta en pacientes con EEO comparada al grupo sin EEO.^{6,18,22} Como es conocido en EEO, en todas las series, fueron frecuentes las condiciones atópicas asociadas (Dhaliwal: 50%; Batres: 66%; Gorter: 50%).^{3,18,23} Los hallazgos endoscópicos descritos fueron endoscopia normal, surcos lineales, edema y exudados blanquecinos.^{18,21,22}

Para el diagnóstico de EEO, se recomiendan múltiples biopsias, tanto proximal y distal a la anastomosis.¹⁹

En AE, la estenosis de la anastomosis ocurre en 5-15%, principalmente, en el primer año de vida. La etiología es multifactorial: las estenosis tempranas se deben a la tensión e isquemia relativa en el sitio de anastomosis, mientras que las estenosis tardías son secundarias a reflujo ácido. Las estenosis de la anastomosis son cortas y discretas, a diferencia de las estenosis alérgicas, que pueden ser cortas o largas. En AE, las estenosis se dilatan de forma rutinaria; sin embargo, en EEO, se ha demostrado que los corticoides tópicos pueden revertir el proceso fibroticosubepitelial. Se han reportado estenosis esofágicas en pacientes con AE y EEO en un 20% por Kassabian y col., 50% en el estudio de Oliveira y col., 100% por Batres y col., 38% por Dhaliwal y col., y 83% por Yamada y col.^{18,21,24}

En el estudio de Dhaliwal y col., los pacientes con EEO requirieron funduplicatura significativamente más frecuente que aquellos sin EEO, mientras que no se encontraron diferencias en los requerimientos de gastrostomía.¹⁸

En un estudio retrospectivo, Chan y col., evaluaron los resultados del tratamiento de EEO en niños con AE. Incluyeron a 20 pacientes, con edad media al momento del diagnóstico de 26 meses; 8 fueron tratados con budesonida viscosa (0,5-1 mg dos veces/día), 5 con fluticasona deglutida (50-500 µg dos veces/día), uno recibió dieta de eliminación y 6, terapia combinada; todos recibían IBP al momento del diagnóstico. La dilatación esofágica fue reservada para las estenosis persistentes a pesar del tratamiento de EEO. Los resultados demostraron que el tratamiento mejoraba los síntomas de disfagia y reflujo, disminuía el recuento de eosinófilos, estenosis y el número de dilataciones requeridas.²⁵

Para el manejo de EEO en AE, la ESPGHAN y NASPGHAN recomiendan tener en cuenta el consenso para tratamiento de EEO en la población general.^{1,19}

En resumen, diversos autores consideran importante investigar la disfagia, las estenosis recurrentes, las dificultades en la alimentación y los síntomas de reflujo refractarios a IBP en pacientes con AE, no solo con estudio contrastado, sino también con VEDA y múltiples biopsias antes de realizar una dilatación esofágica y cirugía antirreflujo. Si se confirma el diagnóstico de EEO, debe tratarse con medicación apropiada y/o dieta de exclusión. La dilatación endoscópica se reserva para estenosis refractarias a pesar del tratamiento adecuado de su EEO y/o ERGE o si clínicamente está indicada (Figura 6).^{6,18,19,25} ■

REFERENCIAS

- Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(1):107-18.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):3-20.
- Gorter RR, Heij HA, Van der Voorn JP, et al. Eosinophilic esophagitis after esophageal atresia: is there an association? Case presentation and literature review. *J Pediatr Surg* 2012;47(6):e9-13.
- Pedersen RN, Markow S, Kruse-Andersen S, et al. Esophageal Atresia: Gastroesophageal functional follow-up in 5-15 years old children. *J Pediatr Surg* 2013;48(12):2487-95.
- Gottrand M, Michaud L, Sfeir R, et al. Motility, digestive and nutritional problems in Esophageal Atresia. *Paediatr Respir Rev* 2016;19:28-33.
- Krishnan U. Eosinophilic Esophagitis in Children with Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2015;25(4):336-44.
- Dellon E, Liacouras C. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147(6):1238-54.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):679-92.
- Furuta GT, Katzka D. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015;373(17):1640-8.
- Pierre R, Guisande A, Sifontes L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica en niños. Revisión de la literatura y recomendaciones basadas en la evidencia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2015;45(3):263-71.
- Kia L, Hirano I. Advances in the endoscopic evaluation of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32(4):325-31.
- Muir AB, Merves J, Liacouras CA. Role of Endoscopy in Diagnosis and Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2016; 26(1):187-200.
- Smith N. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Early Hum Dev* 2014;90(12):947-50.
- García H, Gutiérrez MF. Manejo multidisciplinario de los pacientes con atresia de esófago. *Bol Med Hosp Infant Mex*

- 2011;68(6):467-75.
15. Holland A, Fitzgerald D. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula: current management strategies and complications. *Paediatr Respir Rev* 2012;11(2):100-7.
 16. Kinottenbelt G, Skinner A, Seefelder C. Tracheo-oesophageal fistula (TOF) and oesophageal atresia (OA). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24(3):387-401.
 17. Shah R, Varjavandi V, Krishnan U. Predictive factors for complications in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Dis Esophagus* 2015;28(3):216-23.
 18. Dhaliwal J, Tobias V, Sugo E, et al. Eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. *Dis Esophagus* 2014;27(4):340-7.
 19. Krishna U, Mousa H, Dall'Oglio L, et al. ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Esophageal Atresia- Tracheoesophageal Fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63(5):550-70.
 20. Lemoine C, Aspirot A, Le Henaff G, et al. Characterization of esophageal motility following esophageal atresia repair using high-resolution esophageal manometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):609-14.
 21. Kassabian S, Baez-socorr V, Sferra T, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with esophageal atresia and chronic dysphagia. *World J Gastroenterol* 2014;20(47):18038-43.
 22. Yamada Y, Nishi A, Kato M, et al. Esophagitis with Eosinophil Infiltration Associated with Congenital Esophageal Atresia and Stenosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161(Suppl 2):159-63.
 23. Batres LA, Liacouras C, Schnaufer L, et al. Eosinophilic esophagitis associated with anastomotic strictures after esophageal atresia repair. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(2):224-6.
 24. Oliveira C, Zamakhshary M, Marcon P, et al. Eosinophilic esophagitis and intermediate esophagitis after tracheoesophageal fistula repair: a case series. *J Pediatr Surg* 2008;43(5):810-4.
 25. Chan LJ, Tan L, Dhaliwal J, et al. Treatment outcomes for eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. *Dis Esophagus* 2016;29(6):563-71.

Eosinophilic esophagitis and esophageal atresia: coincidence or causality?

Karen V. Stave Salgado, M.D.^a and Ana M. Rocca, M.D.^a

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis is an immune-mediated chronic disease of the esophagus characterized by symptoms related to esophageal dysfunction and tissue eosinophilia. In the endoscopy, the esophageal mucosa may appear normal or show exudates, rings, edema, furrows, and strictures. Its management is based on elimination diet, topical corticosteroids and/or esophageal dilation. Atresia is the most common congenital alteration of the esophagus; it requires surgical repair and poses potential complications, such as gastroesophageal reflux, strictures, and esophageal dysmotility. Up to 2015, 48 cases of eosinophilic esophagitis and esophageal atresia were reported, with dysmotility, reflux, and long-term acid suppression involvement. Prevalent clinical signs include dysphagia, difficulty eating, and reflux symptoms, so an esophagogastroduodenoscopy with biopsy is recommended to rule out associated eosinophilic esophagitis in patients with esophageal atresia and persistent symptoms before performing an esophageal dilation and/or anti-reflux surgery. If eosinophilic esophagitis is confirmed, it should be managed with the corresponding drugs, and the subsequent therapeutic approach will depend on its clinical course.

Key words: eosinophilic esophagitis, esophageal atresia, dysphagia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e61>

To cite: Stave Salgado KV, Rocca AM. Eosinophilic esophagitis and esophageal atresia: coincidence or causality? *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e61-e69.

GLOSSARY

EA: esophageal atresia.
EGD: esophagogastroduodenoscopy.
EoE: eosinophilic esophagitis.
ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.
GERD: gastroesophageal reflux disease.
hpf: high-power field.
IL: interleukin.
NASPGHAN: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.
PPI-REE: proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia.

PPIs: proton pump inhibitors.

TEF: tracheoesophageal fistula.

UGI: upper gastrointestinal series.

INTRODUCTION

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic, immune-mediated disease of the esophagus, characterized by signs and symptoms related to esophageal dysfunction and eosinophil-predominant tissue inflammation.^{1,2}

Esophageal atresia (EA) with or without tracheoesophageal fistula (TEF) is a congenital anomaly of the esophagus. The treatment of choice is surgical repair with potential late complications such as dysphagia, gastroesophageal reflux, strictures, and dysmotility.³⁻⁵

An increased risk of EoE has been described in patients with successful repair of EA secondary to gastroesophageal reflux disease (GERD), esophageal dysmotility, and the genetic similarities common to both conditions: the mutations in the Forkhead box (*FOX*) gene cause congenital anomalies, such as EA. In addition, *FOXF1* genes are present in the promoter region of inflammation, including eotaxin-3, which is increased in EoE; therefore, Gorter et al. proposed that patients with EA may have a greater risk for developing EoE. Based on the above, EoE should be considered when making a differential diagnosis in children with repaired EA who have recurrent strictures, persistent dysphagia, and refractory symptoms related to gastroesophageal reflux.^{3,6}

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

EoE is a chronic, immune-mediated clinical-pathological entity of the esophagus. Diagnostic criteria include:^{2,7,8}

a. Department of Gastroenterology, Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Karen V. Stave Salgado, M.D.: kstave@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-1-2017
Accepted: 7-11-2017

- symptoms related to esophageal dysfunction;
- 15 or more eosinophils per high-power field (hpf) in the endoscopic biopsy of the esophageal mucosa; and
- exclusion of other causes of esophageal eosinophilia, including proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia (PPI-REE).

EoE was first described in 1990 and its prevalence ranges from 1 to 5 per 10 000 individuals in the United States and Europe. EoE may affect all age groups but it is more common among men (3:1) and Caucasians, and it occurs in 8-10% of children with suspected anti-reflux-refractory GERD.^{3,9}

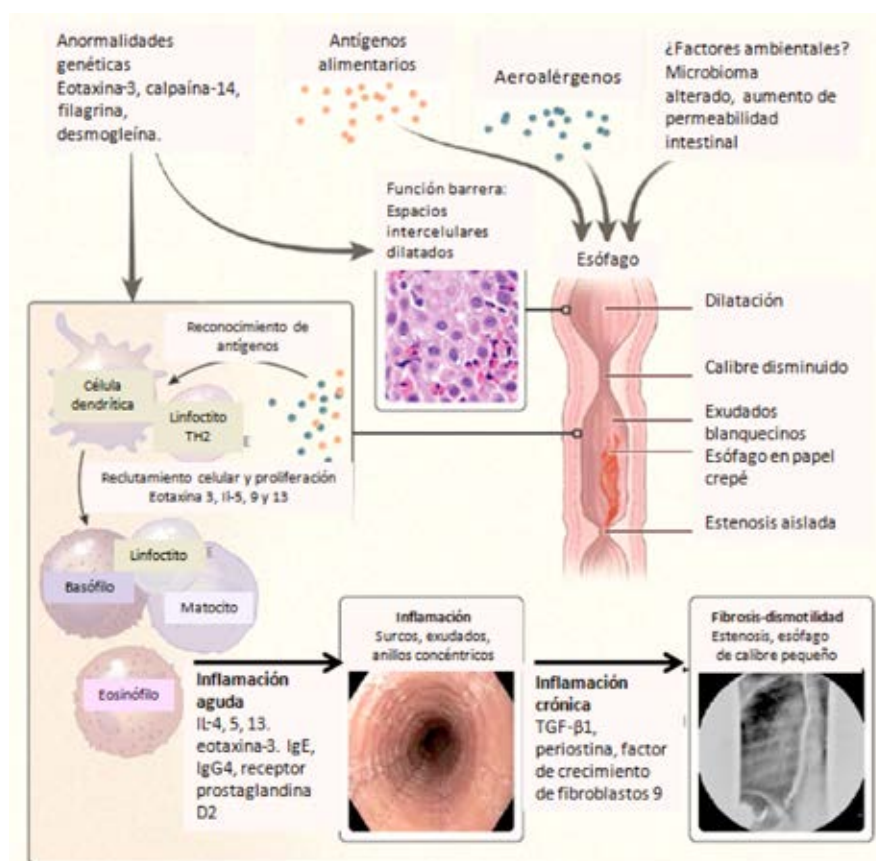
EoE is believed to be a Th2 cell-mediated entity triggered by food and/or environmental antigens. There is an increase in interleukin (IL)-5 and IL-13, which are responsible for eosinophil differentiation and maturation, and for stimulating the esophageal epithelium to produce eotaxin-3, that recruits eosinophils. Such activated eosinophils release

multiple factors that promote local inflammation and tissue injury.⁷

There may be at least 3 genes with potential functional alterations in EoE; these genes encode eotaxin-3, thymic stromal lymphopoietin, and calpain-14. The esophageal tissue of patients with EoE shows dilated interepithelial spaces, altered epithelial barrier function, down-regulation of proteins associated with barrier function (filaggrin and zonulin-1) and adhesion molecules (desmoglein-1) (Figure 1). Such altered epithelial permeability can lead to a permissive environment that enhances antigen presentation, which in turn leads to eosinophil recruitment.⁹

The clinical manifestations vary depending on age: infants may have difficulty eating (food refusal, regurgitation, and vomiting) and growth failure. In preschoolers and school children, nausea, vomiting, heartburn, and chest pain are predominant. Adolescents have abdominal pain, dysphagia, food impaction, and gastroesophageal reflux.^{1,10}

FIGURE 1. Pathophysiological mechanisms of eosinophilic esophagitis



Eosinophilic esophagitis is an immune-mediated disease in which eosinophils are recruited to the esophagus. The consequences of this inflammation include stricture formation with proximal dilation. Adapted from *N Engl J Med* 2015. 373: 1640-1648.

Children with EoE more commonly have atopy: 30-50% have asthma; 50-75%, allergic rhinitis; and more than 50%, a family history of allergy.⁷

The esophagogastroduodenoscopy (EGD) usually shows edema, fixed rings (corrugated esophagus or trachealization), exudates, longitudinal furrows, strictures or small-caliber esophagus, friable mucosa, and easy bleeding, also called crêpe-paper mucosa. Approximately 7-32% of patients may have a normal endoscopy. In pediatrics, the most common findings are edema and exudates^{8,10,11} (Figure 2).

The recommendation is to collect at least 2-4 biopsies of the upper and lower third of the esophagus because it usually shows a patchy involvement, and of the gastric antrum and duodenum to rule out eosinophilic gastroenteritis.^{1,12} The histological marker of EoE is the presence of 15 or more eosinophils per hpf, with a 100% sensitivity and a 96% specificity. Eosinophil degranulation, eosinophil microabscesses, basal cell hyperplasia, and lamina propria fibrosis may also occur^{7,10} (Figure 3). Other causes of esophageal eosinophilia include GERD, PPI-REE, fungal or bacterial infection, Crohn's disease, celiac disease, vasculitis,

hypereosinophilic syndrome, and connective tissue disorders.^{7,8,12}

The treatment goals are complete resolution of clinical symptoms, eosinophilic inflammation, and esophageal remodeling. To this end, dietary and pharmacologic interventions are used.^{1,7,10}

Diet therapy

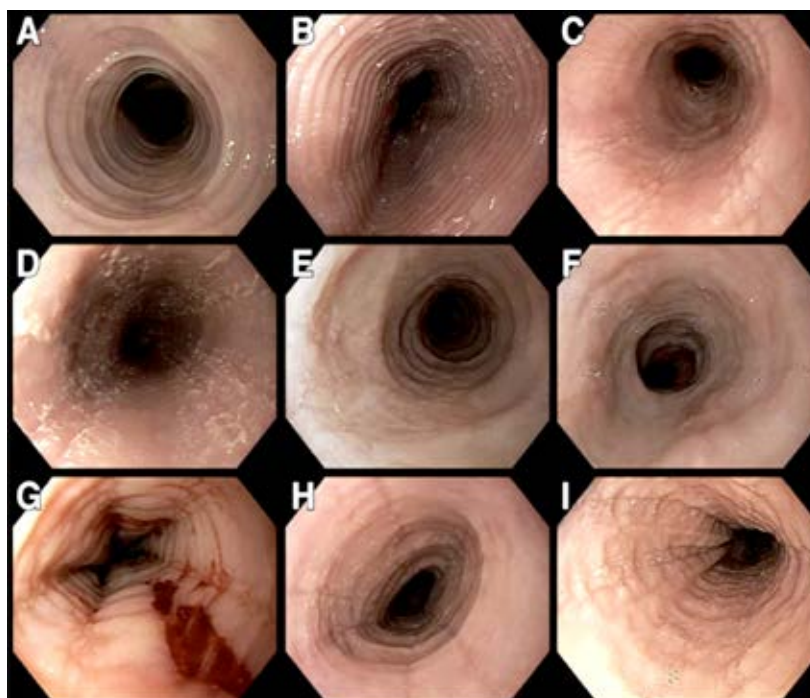
Diet therapy is considered an effective first line treatment for all children with EoE. There are three dietary approaches:

- Elemental diet*: including amino acid-based formulas. It is used for 4 weeks as an alternative for patients with multiple food allergies, growth failure or severe refractory disease.
- Six-food elimination*: it empirically eliminates the six most common allergenic foods (milk, soy, wheat, eggs, nuts/peanuts, and fish/shellfish) for 8-12 weeks.
- Targeted diet*: elimination of foods based on allergy test results for 8-12 weeks.

Non-dietary aspects

These include pharmacologic treatment and endoscopic dilation.

FIGURE 2. Endoscopic findings in eosinophilic esophagitis

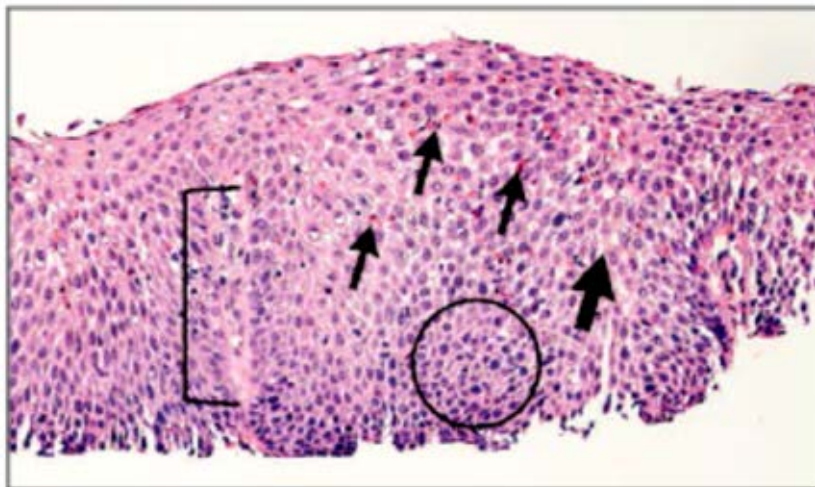


A. Fixed rings (trachealization). B. Transient rings (felinization). C. Linear furrows. D. Exudates. E. Esophageal narrowing with mucosal edema. F. Focal stricture. G. Crêpe-paper mucosa. H. Rings, furrows, exudates. I. Rings, furrows, edema. Adapted from *Gastroenterology* 2014;1-17.

a) *PPIs*: once esophageal eosinophilia is determined, PPIs should be started at 1 mg/kg/dose (up to 40 mg), twice daily, for 8-12 weeks, and a second EGD should be done after treatment. If eosinophilia is resolved, it may be GERD or PPI-REE; if eosinophilia persists, EoE diagnosis is confirmed (Figure 4).

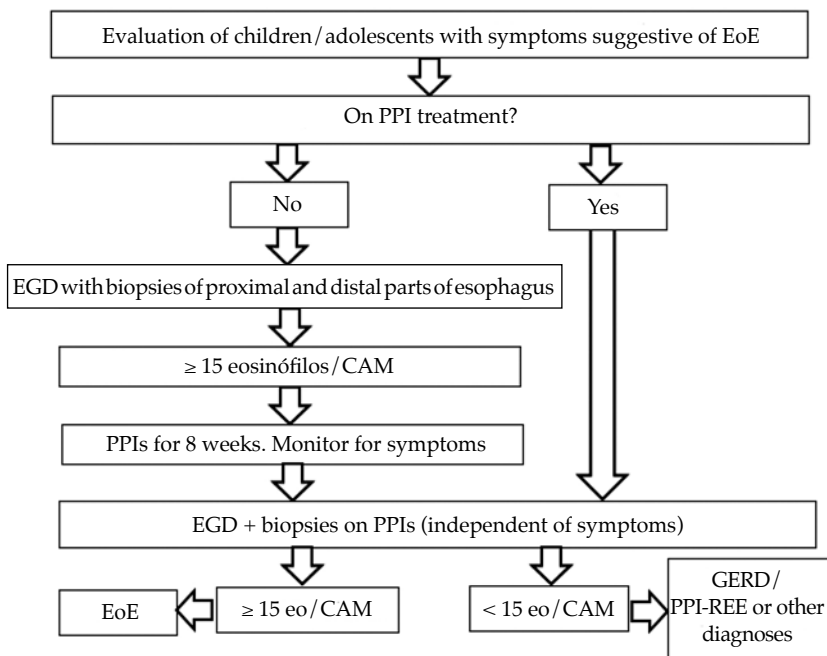
b) *Topical corticosteroids*: viscous budesonide and swallowed fluticasone are used for 4-12 weeks, alone or in combination with diet. Budesonide dosage: 1 mg/day in patients younger than 10 years and 2 mg/day in patients older than 10 years (up to 2.8 mg and 4 mg, respectively). Fluticasone: 88-440 µg 2-4

FIGURE 3. Histologic characteristics of eosinophilic esophagitis



Papillary elongation (bracket), numerous eosinophils (thin arrows), dilated intercellular spaces (thick arrow), basal zone hyperplasia (circle). Adapted from *N Engl J Med* 2015;373:1640-1648.

FIGURE 4. Algorithm for the evaluation of children and adolescents with symptoms suggestive of eosinophilic esophagitis



EoE: eosinophilic esophagitis. eo: eosinophils. hpf: high-power field. PPIs: proton pump inhibitors. EGD: esophagogastroduodenoscopy. GERD: gastroesophageal reflux disease. PPI-REE: proton pump inhibitor–responsive esophageal eosinophilia. Adapted from *J PediatrGastroenterolNutr* 2014;58:107-118.

times/day in children and 440-880 µg twice/day in adolescents. Patients should not drink, eat or rinse their mouth for 30 minutes.

- c) *Systemic corticosteroids*: indicated for severe dysphagia, food impaction, dehydration, weight loss, and esophageal stricture. Oral prednisone, 1-2 mg/kg/day (up to 60 mg/day); symptoms improve after 7-10 days of treatment.
- d) *Other treatments*: sodium cromoglycate, leucotriene receptor antagonists, thiopurines, and biologics have not demonstrated their usefulness.
- e) *Dilation*: recommended for persistent esophageal stricture in spite of other therapies used.

Figure 5 describes an algorithm for the management of children and adolescents with EoE.

ESOPHAGEAL ATRESIA

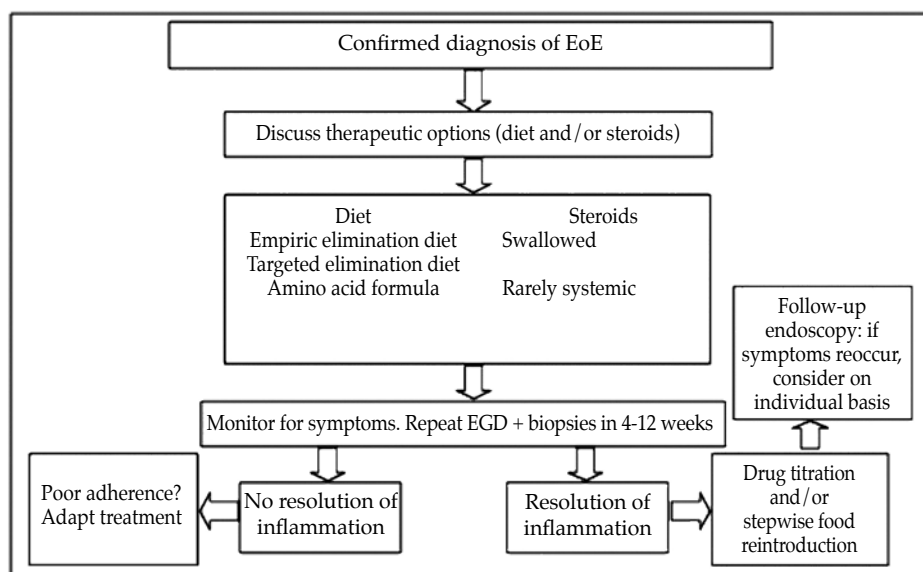
EA is the most common congenital alteration of the esophagus, with an incidence of 1 in 2500-4500 live births. It is more predominant among males and Caucasians, and in case of the following risk factors: primigravida women, advanced maternal age, and twin pregnancy.^{13,14} Also, 50% of cases have associated congenital malformations; gastrointestinal malformations occur in 25%; and the VACTER sequence (vertebral, anorectal, cardiac, tracheo-esophageal, and renal defects) has been observed in 10-20%.^{14,15}

More than 100 types of EA have been reported; the most frequent type is EA with lower TEF. Vogt's original classification (1929), modified by Ladd (1944) and Gross (1953), has been used to date; it includes six types —Type I: EA without fistula. Type II: EA with upper TEF. Type III: EA with lower TEF. Type IV: EA with double fistula. Type V: isolated TEF (H-type). Type VI: congenital esophageal stricture.¹⁴

EA is commonly diagnosed in the first 24 hours of life, although it can be suspected antenatally due to the presence of polyhydramnios, a prominent esophageal pouch or a small or absent stomach during the third trimester of gestation. At birth, EA should be considered in case of excessive salivation, regurgitation, cough, respiratory distress, cyanosis or inability to pass a catheter into the stomach. H-type fistula, which is commonly diagnosed at a later time, presents with cough while feeding, recurrent pneumonia, cyanosis, and intermittent abdominal distension.^{15,16} Diagnosis is confirmed with a chest and neck X-ray (anterior and lateral view), by passing a radiopaque catheter or a catheter with water-soluble contrast media to guide its position. Chest and abdominal X-rays show the presence of intestinal air in the case of type III atresia or its absence in the case of type I.¹⁴

The surgery consists in closing the TEF and performing an end to end anastomosis of esophageal ends using a thoracoscopy or thoracotomy technique. "Long gap esophageal

FIGURE 5. Algorithm for the management of children and adolescents with eosinophilic esophagitis



EoE: eosinophilic esophagitis. EGD: esophagogastroduodenoscopy. Adapted from *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-118.

atresia" refers to atresia that precludes the creation of an end to end anastomosis; it is resolved with a sequential extrathoracic esophageal elongation (Kimura's technique) or replacement with stomach, colon or small intestine. Improvements in surgical techniques together with advances in neonatal care have enhanced patient prognosis and, at present, survival is more dependent on the presence or absence of other malformations than on EA-TEF itself.^{13,15}

Early post-operative complications may occur, including wound dehiscence, esophageal stricture and refistula, and late complications, which may affect the gastrointestinal (gastroesophageal reflux, stricture, dysmotility) and respiratory systems. GERD is one of the most common gastrointestinal complications, occurring in up to 58% of patients. It is secondary to esophageal dysmotility, short esophagus, lower esophageal sphincter pressure, and chronic lung disease.^{4,17,18} Dysmotility is the result of intrinsic factors related to abnormal esophagus development or partial denervation during surgery. Motor patterns were described in a cohort of children with EA using a high resolution manometry. The study included 40 patients with a median age of 8 years (11 months-18 years) and found motility alterations in all of them: isolated distal contractility (47%), aperistalsis (38%), and pressurization (15%). However, these patterns failed to predict the presence or severity of dysphagia.^{19,20}

Dysphagia, which was observed in 21-84% of patients, is evidenced in food refusal, food impaction, difficulty swallowing, odinophagia, cough, choking, pneumonia, vomiting, and malnutrition. It may be attributed to inflammatory and anatomic causes such as peptic esophagitis or stricture, eosinophilic esophagitis, congenital or anastomotic stricture, post-fundoplication obstruction, vascular anomalies, diverticulum in anastomosis, and mucosal bridges. In the absence of these causes, esophageal dysmotility is still the most widely accepted explanation.¹⁹

Recently, the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHN) published the Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in EA-TEF, and recommended that any patient with EA and GERD/gastroesophageal reflux

should receive acid suppression with PPIs since the neonatal period up to 1 year old or older, depending on ongoing symptoms and peptic complications. They recommended that dysphagia should be assessed with contrast studies and EGD with biopsies. Among asymptomatic patients, routine EGD should be done before discontinuing PPI treatment, before 10 years old, and at the time of transition to an adult health care center. Although severe dysmotility predisposes to post-fundoplication complications, some patients with EA may benefit from this surgical procedure if they have recurrent anastomotic stricture, PPI-refractory GERD, and long-term dependence of transpyloric feeding. Pre-operative assessment should include 24-hour reflux monitoring, upper gastrointestinal series (UGI) and gastrointestinal endoscopy. A pH-metry is required to confirm and quantify acid reflux; a UGI helps to diagnose hiatal hernia and associated congenital stricture, assess the anatomic features of the cardiac region, and exclude other intestinal malformations; an EGD is necessary to conduct a gross examination, collect biopsy specimens, screen for peptic esophagitis, EoE, and Barrett's esophagus.¹⁹

ESOPHAGEAL ATRESIA AND EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

No controlled studies on the prevalence of EoE in patients with EA have been carried out. Up to 2015, 48 cases had been reported. The largest series was published by Dhaliwal et al., which established a 17% incidence (18 cases).¹⁸

Several hypothesis explain the highest frequency of EoE and EA: 1) alterations in esophageal motility lead to a prolonged exposure to potential allergens, thus increasing the risk of local sensitization; 2) GERD causes mucosal injury and may impair the mucosal barrier function and predispose to EoE; 3) food impaction secondary to dysmotility and esophageal stricture associated with EA may damage the mucosa and cause eosinophilic infiltration; 4) long-term exposure to acid suppression, which is common among children with EA, may increase food protein allergenicity; 5) the 16q24 microdeletion involving the *FOX* transcription factor gene, in humans, has been associated with EA, cardiac, anorectal, renal, gastrointestinal, and vertebral anomalies. Curiously, *FOXF1* genes have been identified in mice, and *FOXF1* binding sites are present not only in the promoter region of genes that are critical for mesenchymal proliferation but also

in the inflammation promoter region, including those for eotaxin and interleukin. The expression of eotaxin-3 is increased in patients with EoE. Gorter et al. have proposed that mutations in the *FOX* gene not only cause congenital malformations in the esophagus and lung but may also predispose to EoE, so patients with EA may be at a high risk for EoE.^{3,6,21}

The above mentioned observations suggest that EoE should be taken into consideration when making a differential diagnosis in patients with EA who have dysphagia and refractory gastroesophageal reflux symptoms before considering anti-reflux surgery.^{3,21}

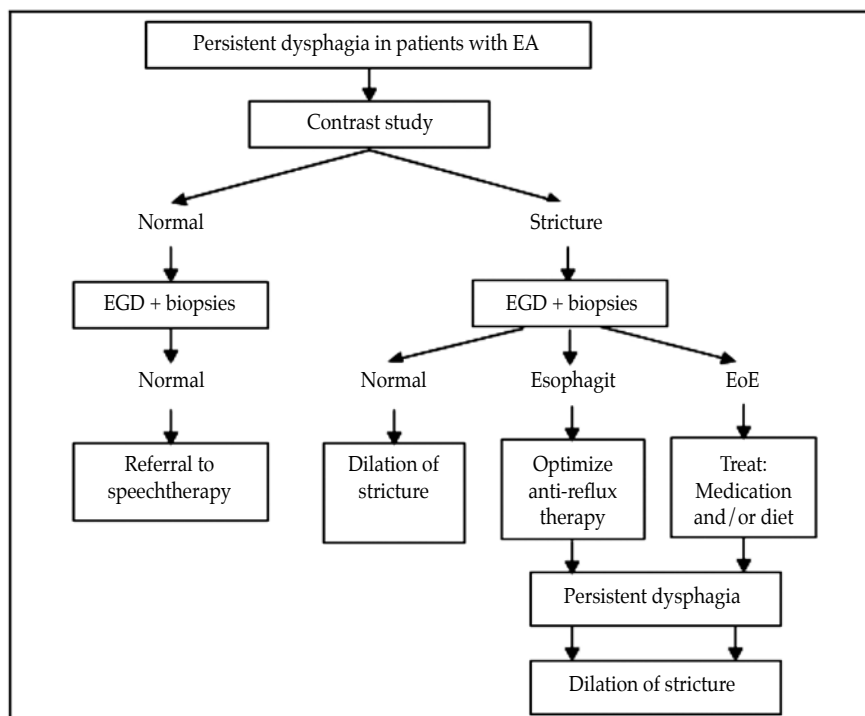
The age of onset of EoE and EA ranges from 18 months to 12.5 years, and this entity is more common among men, except for the study by Dhaliwal et al., where it was predominant among women (1.6:1). In relation to the clinical presentation, this study found a significantly higher incidence of GERD symptoms, such as vomiting and dysphagia, among patients with

EoE compared to those without EoE.^{6,18,22} As it is known in EoE, in all series, associated atopy was frequent (Dhaliwal: 50%; Batres: 66%; Gorter: 50%).^{3,18,23} A normal endoscopy, linear furrows, edema, and white exudates were described as endoscopic findings.^{18,21,22}

Multiple biopsies of both the proximal and distal parts of the anastomosis are recommended for EoE diagnosis.¹⁹

In EA, anastomotic stricture occurs in 5-15% of patients, mainly in the first year of life. The etiology of this entity is multifactorial: early strictures are caused by tension and relative ischemia at the anastomosis site, whereas late strictures are secondary to acid reflux. Anastomotic strictures are short and discrete, unlike allergic strictures, which may be short or long. In EA, strictures are dilated routinely; however, in EoE, it has been demonstrated that topical corticosteroids may reverse the fibrotic subepithelial process. Esophageal strictures have been reported in patients with EA and EoE at a

FIGURE 6. Algorithm for the investigation and treatment of persistent dysphagia in patients with esophageal atresia



Persistent dysphagia in patients with EA should be assessed with esophagogram and EGD + multiple biopsies. Based on the findings, endoscopic dilation, anti-reflux medication, or elimination diet with or without topical corticosteroids are proposed.

EA: esophageal atresia. EGD: esophagogastroduodenoscopy. EoE: eosinophilic esophagitis.

Adapted from *Eur J Pediatr Surg* 2015;25:336-344 and *Dis Esophagus* 2014;27:340-347.

20% rate by Kassabian et al., a 50% rate in the study conducted by Oliveira et al., a 100% rate by Batres et al., a 38% rate by Dhaliwal et al., and a 83% rate by Yamada et al.^{18,21,24}

In the study carried out by Dhaliwal et al., patients with EoE significantly required a fundoplication more frequently than those without EoE, whereas no differences were observed in terms of gastrostomy requirements.¹⁸

A retrospective study by Chan et al. assessed the outcomes of treatment for EoE in children with EA. The study included 20 patients with a mean age of 26 months at the time of diagnosis; 8 were treated with viscous budesonide (0.5-1 mg twice/daily); 5, with swallowed fluticasone (50-500 µg twice/daily); 1, with an elimination diet; and 6, with combined therapy; all were receiving PPIs at the time of diagnosis. Esophageal dilation was reserved for persistent stricture in spite of EoE treatment. Results demonstrated that treatment improved dysphagia and reflux symptoms, and reduced eosinophil count, strictures, and the number of dilations required.²⁵

For the management of EoE and EA, the ESPGHAN and the NASPGHAN recommend to consider the consensus established for EoE treatment in the general population.^{1,19}

In sum, several authors consider it is important to study dysphagia, recurrent strictures, difficulty eating, and PPI-refractory reflux symptoms in patients with EA, not only with a contrast study but also with an EGD and multiple biopsies before performing an esophageal dilation and anti-reflux surgery. If EoE is confirmed, it should be managed with the corresponding drugs and/or an elimination diet. Endoscopic dilation is reserved for patients with refractory strictures in spite of an adequate EoE and/or GERD treatment or if clinically indicated (Figure 6).^{6,18,19,25} ■

REFERENCES

- Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(1):107-18.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):3-20.
- Gorter RR, Heij HA, Van der Voorn JP, et al. Eosinophilic esophagitis after esophageal atresia: is there an association? Case presentation and literature review. *J Pediatr Surg* 2012;47(6):e9-13.
- Pedersen RN, Markow S, Kruse-Andersen S, et al. Esophageal Atresia: Gastroesophageal functional follow-up in 5-15 years old children. *J Pediatr Surg* 2013;48(12):2487-95.
- Gottrand M, Michaud L, Sfeir R, et al. Motility, digestive and nutritional problems in Esophageal Atresia. *Paediatr Respir Rev* 2016;19:28-33.
- Krishnan U. Eosinophilic Esophagitis in Children with Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2015;25(4):336-44.
- Dellon E, Liacouras C. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147(6):1238-54.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):679-92.
- Furuta GT, Katzka D. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015;373(17):1640-8.
- Pierre R, Guisande A, Sifontes L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica en niños. Revisión de la literatura y recomendaciones basadas en la evidencia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2015;45(3):263-71.
- Kia L, Hirano I. Advances in the endoscopic evaluation of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32(4):325-31.
- Muir AB, Merves J, Liacouras CA. Role of Endoscopy in Diagnosis and Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2016; 26(1):187-200.
- Smith N. Esophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Early Hum Dev* 2014;90(12):947-50.
- García H, Gutiérrez MF. Manejo multidisciplinario de los pacientes con atresia de esófago. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(6):467-75.
- Holland A, Fitzgerald D. Esophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula: current management strategies and complications. *Paediatr Respir Rev* 2012;11(2):100-7.
- Kinottenbelt G, Skinner A, Seefelder C. Tracheo-oesophageal fistula (TOF) and oesophageal atresia (OA). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24(3):387-401.
- Shah R, Varjavandi V, Krishnan U. Predictive factors for complications in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Dis Esophagus* 2015;28(3):216-23.
- Dhaliwal J, Tobias V, Sugo E, et al. Eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. *Dis Esophagus* 2014;27(4):340-7.
- Krishna U, Mousa H, Dall'Oglio L, et al. ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63(5):550-70.
- Lemoine C, Aspirot A, Le Henaff G, et al. Characterization of esophageal motility following esophageal atresia repair using high-resolution esophageal manometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):609-14.
- Kassabian S, Baez-socorr V, Sferra T, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with esophageal atresia and chronic dysphagia. *World J Gastroenterol* 2014;20(47):18038-43.
- Yamada Y, Nishi A, Kato M, et al. Esophagitis with Eosinophil Infiltration Associated with Congenital Esophageal Atresia and Stenosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161(Suppl 2):159-63.
- Batres LA, Liacouras C, Schnauffer L, et al. Eosinophilic esophagitis associated with anastomotic strictures after esophageal atresia repair. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(2):224-6.
- Oliveira C, Zamakhshary M, Marcon P, et al. Eosinophilic esophagitis and intermediate esophagitis after tracheoesophageal fistula repair: a case series. *J Pediatr Surg* 2008;43(5):810-4.
- Chan LJ, Tan L, Dhaliwal J, et al. Treatment outcomes for eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. *Dis Esophagus* 2016;29(6):563-71.

6 minutos

6 minutes

Dr. Pablo R. Justich Zabala^a

RESUMEN

Existe, actualmente, una tendencia a reducir el tiempo de consulta. En algunas regiones de España, se fija en 6 minutos por paciente. Esto tiene impacto en varios planos: literal, en el que, muchas veces, es imposible realizar el acto médico; emocional, en el que se reduce la posibilidad de establecer una relación médico-paciente adecuada; y simbólico, en el que se señalan como prescindibles los aspectos principales de la atención humanizada. Esto ocurre en una sociedad que tiende a ver la atención médica como mercancía sujeta a reglas de mercado y que prioriza lo inmediato por sobre lo importante. Pacientes, médicos y responsables de gestión participan de este cambio que influye negativamente en la medicina actual. El aumento de exámenes complementarios innecesarios, tratamientos evitables, costos por iatrogenia, menor adhesión a tratamientos, reconsultas innecesarias son consecuencias observadas. En el caso de la pediatría, aumenta el riesgo de pérdida de oportunidades de pesquisa en áreas fundamentales.

Palabras clave: administración del tiempo, humanismo, gestión en salud, empatía.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e70>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e70>

Cómo citar: Justich Zabala PR. 6 minutos Arch Argent Pediatr 2018;116(1):e70-e74.

a. Hospital La Vega,
Murcia, España.

Correspondencia:
Dr. Pablo R. Justich
Zabala:
pablojustich@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 14-8-2017
Aceptado: 14-8-2017

El sistema de salud español puede presumir de ser de los mejores de la actualidad. Cobertura, financiamiento, organización y distribución de los niveles de atención, estrategias para su desarrollo, etc., deberían ser tomados en consideración cuando decidamos pensar seriamente en un nuevo modelo sanitario para nuestro país.¹ No obstante, y forzado por la crisis económica y social de los últimos años, se han planteado escenarios que merecen nuestra atención.

En varias comunidades autónomas se decidió disponer las citas de los pacientes en los centros de salud cada 6 minutos y, para los controles de salud, 30 minutos diarios para 2 o 3 revisiones (entre 10 y 15 minutos cada una). Asimismo, se intercalan entre estas citas aquellos pacientes considerados como demanda espontánea. A primera vista, se trata simplemente de ajustar las horas disponibles a la demanda directa de la población cubierta. Esto puede entenderse al observar el desplazamiento de recursos desde la atención primaria de la salud hacia otros sectores del sistema.² Además, debemos tomar esto como una declaración de principios por parte del modelo de gestión que busca imponerse a nivel internacional, tanto público como privado, y como tal lo analizaremos.

Comenzaremos el análisis en tres planos diferentes: literal, emocional y simbólico.

Literalmente, 6 minutos o menos por paciente

Cuando estudiábamos Medicina en la Universidad, nos enseñaron desde los primeros pasos que un acto médico bien entendido consistía en la armonía entre determinadas etapas o tiempos: inicio del vínculo, anamnesis detallada, exploración física completa (inspección, palpación, percusión y auscultación), elaboración de diagnósticos diferenciales, evaluación de la necesidad de estudios complementarios y, por último, definición del tratamiento propuesto (si lo hubiere) con la adecuada explicación al paciente para evacuar sus temores y dudas. Solo basta con leer lo mencionado para comprender que 6 minutos es un tiempo ajeno

a esa realidad. (Los aspectos vinculares los analizaremos en el siguiente plano). Lo concreto es que, si decidiésemos hacer un uso óptimo del tiempo para poder colaborar con el sistema de salud, nos forzarían a hacerlo a expensas de sacrificar calidad de atención, a veces, a niveles inaceptables. Tomemos el caso de la pediatría: la consulta se hace en conjunto con el paciente y sus cuidadores, a quienes debemos solicitar la información correspondiente, pedirles que le quiten la vestimenta para explorarlo (por ej.: pensemos lo que se demora en desvestir a un bebé en invierno), practicar una exploración completa, interrogar sobre el motivo de consulta y evolución del cuadro y sus antecedentes. En forma simultánea, activar los criterios de pesquisa propios del buen ejercicio de la pediatría. Proceder a la solicitud de exámenes complementarios cuando corresponda y, por último, explicarles al niño y a sus cuidadores las conclusiones de nuestra observación y los pasos por seguir.³

Es fácil suponer que, si realizamos estos pasos a conciencia, es prácticamente imposible cumplirlo en el tiempo pautado.⁴ ¿Cómo lo compensamos? Practicando lo que podríamos llamar “medicina *express*”: saludar, preguntar el motivo que lo trajo, explorar el aparato afectado rápidamente, prescribir exámenes complementarios ante la menor duda o instalar un tratamiento (muchas veces, sintomático) e invitarlo a salir de la consulta para evitar demoras e incumplimientos en la programación. Esto contradice el enfoque holístico al que debemos apuntar. Citando al considerado padre de la medicina moderna, el Dr. W. Osler, “los médicos buenos tratan las enfermedades, los médicos excelentes tratan a los pacientes que tienen enfermedades”.⁵

Plano emocional

El inicio del acto médico es cuando comienza a establecerse el vínculo y se producen los cimientos de la empatía. Buena parte de la credibilidad de nuestra palabra se basa en esta relación. Se conoce que hay una relación directa entre el tiempo de consulta y la calidad del vínculo con el paciente.⁶ La forma en que saludamos,⁷ escuchamos, respondemos y tomamos contacto constituye una construcción gestual sin la cual nuestros actos pierden valor. El paciente debe sentirse escuchado y comprendido para poder creer en lo que le digamos. Sentir que podemos poner “nuestros pies en sus zapatos”.⁸ En caso

contrario, sentirá que su asistencia a la consulta consiste en un simple intercambio de información o una técnica que bien podría hacer una máquina.

Se atribuye al Dr. Ramón Carrillo la frase: “Mientras los médicos sigamos viendo enfermedades y olvidemos al enfermo como una unidad biológica, psicológica y social, seremos simples zapateros remendones de la personalidad humana”.

La confianza, elemento primordial de la relación médico-paciente, no puede construirse con estas reglas de juego y, por esta razón, surgirán consecuencias indeseables no solo a nivel individual, sino también a nivel macrosanitario. (Esto lo analizaremos en el apartado “Consecuencias...”).

Por último, la erosión o la falta de instalación de un vínculo estrecho minarán la adhesión a los tratamientos y facilitarán la despersonalización de la medicina. La atención médica se asimilará a una “mercancía” que la puede brindar cualquier médico disponible.⁹ El médico dejará de ser “mi” médico y el paciente dejará de ser “mi” paciente.

Plano simbólico

Los 6 minutos (o menos) es una declaración inequívoca: la medicina debe despojarse de su componente humanístico y convertirse en una técnica, basada en prácticas “eficientes”. No importa tanto “cómo” se hace, sino en “cuánto tiempo” lo hago.¹⁰ Para el paciente, este plano simbólico también es trascendente, ya que lo sitúa en un lugar de consumidor de un servicio acotado y equiparado en todas sus circunstancias y dolencias a un formato rígido e impersonal. Pronto las leyes de “mercado” se impondrán por sobre los principios hipocráticos. Esto también está sustentado en el “endiosamiento” de la tecnología en detrimento de la consulta tradicional como principal herramienta médica.^{11,12}

El gestor asume que esta “medicina *express*” es la respuesta más idónea a las demandas de los “clientes” del sistema de salud. Considera que lo vincular, lo gestual, lo que exceda puntualmente al motivo de consulta es oneroso y evitable.

Contexto en el que ocurre esta modalidad *express*

La grave restricción del tiempo de consulta podría entenderse en situaciones especiales: catástrofes, guerras, campamentos de evacuados, regiones desoladas sin recursos sanitarios, etc. Que esto ocurra en países de alto grado de desarrollo económico y social con economías ubicadas entre las primeras en el *ranking* de

riqueza y con más de un cuarto de siglo de hegemonía del neoliberalismo no puede ser tomado como algo accidental. Parece ser más bien un objetivo en sí mismo.

Para que esta situación ocurra y perdure, debe haber complicidad de diferentes estamentos de la sociedad.

Los pacientes son parte de una sociedad en la que el consumo se ha convertido en un fin en sí mismo y se ha aceptado que los actos médicos puedan asimilarse a “bienes y servicios de consumo”. A esto debemos sumarle otro fenómeno cultural de esta nueva era: la sociedad de la inmediatez.¹³ Hemos perdido la capacidad de tolerar la espera y privilegiamos lo inmediato por sobre lo que, a veces, puede ser mejor. Las nuevas tecnologías, internet, los medios de comunicación, etc., nos brindan respuestas al instante y, por ello, reclamamos que los servicios sean lo más rápidos posible (ya sea comprar un televisor, pintar una pared o atender una dolencia, aguda o crónica, grave o banal).

Por una parte, los médicos, a veces, nos comportamos como cómplices de esta realidad y, por otra, somos sujetos (o víctimas) de nuevas relaciones laborales en las cuales el acto médico cambia su eje hacia consignas como eficiencia, costos, salarios, modalidad de contratación, precariedad laboral, condiciones de trabajo precarias, etc. Estas cuestiones modifican el prisma con el que miramos a los pacientes y también con el que ellos nos ven.¹⁴ Cuando dejamos de entender que el paciente es nuestra razón de ser y cuando el paciente deja de vernos como su amigo y protector, hablamos de una relación que no debería llamarse en todo sentido médico-paciente.

Los modelos actuales de gestión sanitaria y de recursos humanos juegan un papel fundamental. Los 6 minutos no son fruto de un capricho, de una tentativa empírica o del azar. Es un número obtenido mediante una interpretación mecánica de una realidad vista a través de un *software* específico (muchas veces, tomado de la industria y modificado). Las interpretaciones numéricas reduccionistas de realidades complejas en el plano sanitario pueden convertirse en un grosero sesgo de la sanidad de esta época y sus consecuencias sanitarias pueden resultar escandalosas en términos de salud pública.^{15,16} Todo esto se contrapone con los modelos de “gestión centrada en el paciente”, que debieran ser la evolución natural de la organización sanitaria.¹⁷

La medicina humanizada y muchos de los

modelos actuales de gestión parecen tomar rumbos divergentes y, en muchos casos, antagónicos. Esto es insostenible en el tiempo y, de no mediar un cambio contracultural, las consecuencias sanitarias pueden resultar imprevisibles.

Consecuencias principales de este modelo

Desde lo humano, la imposibilidad de establecer una buena relación médico-paciente no dificulta la buena práctica de la medicina, sino, más bien, la invalida. Sin relación, no hay arte posible y solo podremos aspirar a la práctica de un sucedáneo de la medicina de muy mala calidad. Esto conduce a resultados ominosos tanto a nivel individual como colectivo y lleva a la práctica médica habitual a un lugar degradado.

En la labor cotidiana, observamos la aparición de situaciones indeseables: la falta de tiempo induce a la prescripción excesiva de exámenes complementarios. La falta de “pausa reflexiva” imprescindible para el adecuado pensamiento médico reduce las posibilidades de realizar un diagnóstico correcto.¹⁸ Esto surgiría como respuesta a la inseguridad que brinda el apuro en la observación y también a la desconfianza del paciente ante la despersonalización del acto. Ello genera, a su vez, una nueva situación en la cual se establece una dependencia de técnicas económicamente costosas, no siempre exentas de efectos adversos y con resultados que pueden inducir a errores diagnósticos (por sus niveles de sensibilidad y especificidad). A veces, se distorsiona el concepto: los exámenes complementarios apoyan o descartan una presunción, pero no son un instrumento para generar diagnósticos.

Además, tanto por las inseguridades generadas por la falta de tiempo como por el reclamo de una sociedad estimulada para el consumo y las respuestas tangibles, observamos un aumento marcado en la prescripción de tratamientos empíricos, muchos de ellos, puramente sintomáticos,¹⁹ o bien la utilización inadecuada de medicación no sintomática, que, muchas veces, podrían ser evitados mediante una adecuada comunicación y una confianza recíproca.^{20,21}

Por último, observamos una marcada tendencia a la reconsulta, ya sea por no haber recibido la contención y respuesta necesaria como por la búsqueda de segundas y terceras opiniones ante patologías, muchas veces, banales, causada por la falta de apego con el profesional

tratante. La adherencia al tratamiento guarda proporcionalidad con la calidad del acto médico.²²

Todo esto, exámenes complementarios innecesarios, tratamientos evitables, costos por iatrogenia²³ y elevada tasa de reconsultas sin un fundamento estricto, produce un marcado aumento del gasto sanitario, con un desplazamiento de los recursos económicos hacia las tecnologías, la industria tecnosanitaria, hacia hipertrofiadas estructuras de gestión y en detrimento de las horas médicas destinadas a la consulta directa. Esto genera un círculo vicioso en el cual la siguiente variable de ajuste bien podría ser una mayor reducción del tiempo de consulta...

Merece una consideración especial la situación de la pediatría. La reducción del tiempo de consulta responde en forma inversamente proporcional a las llamadas “oportunidades perdidas”.²⁴ El estado de las inmunizaciones,²⁵ la detección temprana de patología neurosensorial y del desarrollo,²⁶ la docencia en prevención de accidentes, la detección de signos de malos tratos o de abuso infantil^{27,28} son algunas de las oportunidades que perdemos para actuar y que, en algunos casos, podrían ser la última. Basta repasar la lista anterior para reconocer el impacto que tienen estas acciones sobre la morbilidad y mortalidad infantil y sobre las condiciones de vida de su futura vida adulta.²⁹ Todo esto no puede estar representado en un número o un indicador de eficiencia. Tampoco en 6 minutos.

Esta otra reflexión de William Osler puede tener más de 100 años: “Escuchen a sus pacientes, les estarán diciendo su diagnóstico”. Su vigencia en la actualidad es incuestionable.

El propósito de este análisis es generar un marco de reflexión que permita debatir sobre los límites de la consulta médica. Nuestra obligación como profesionales es revertir esta tendencia. Esta es también nuestra declaración de principios. ■

Nota del autor

En el tiempo que lleva leer este artículo, se deberían haber visto entre 2 y 3 pacientes.

Agradecimiento

A la Dra. Estela Zappulla, que marcó a fuego, en varias generaciones de pediatras, la importancia de que el niño sea nuestro más preciado tesoro y la ética sea nuestra guía fundamental. Al Dr. Pascual Parrilla, quien me permitió renacer como persona y como médico, enseñándome que la humanidad es el centro de la medicina.

REFERENCIAS

1. España. Jefatura de Estado. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. *BOE* 2003;128. [Acceso: 10 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2003/05/29/pdfs/A20567-20588.pdf>.
2. Miñana JS. El gasto sanitario en España, 1995-2002. La atención primaria, *Cenicenta del Sistema Nacional de Salud. Aten Primaria* 2007;39(3):127-32.
3. Ripoli M. El tiempo de la consulta: los médicos siempre apurados. En 1.º Encuentro Nacional de Humanismo en Medicina. 25-27 de abril de 2013. Buenos Aires: Centro de Docencia y Capacitación Pediátrica “Dr. Carlos A. Gianantonio”; 2013. [Acceso: 10 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/docs/congresos/2013/humanismo/presentaciones/ripoli_tiempo.pdf.
4. Ceriani Cernadas JM. El desafío de mejorar la atención ambulatoria en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(5):386-7.
5. Young P, Finn BC, Bruetman JE, et al. William Osler: El hombre y sus descripciones. *Rev Med Chile* 2012;140(9): 1218-27.
6. Outomuro D, Actis AM. Estimación del tiempo de consulta ambulatoria en clínica médica. *Rev Med Chile* 2013;141(3):361-6.
7. Eymann A, Ortolani M, Moro G, et al. Modalidades de salud preferidas por los pacientes en la consulta pediátrica ambulatoria. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(1):14-7.
8. Pradines P. Humanismo y rigurosidad científica: gemelos separados al nacer. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):486-7.
9. Justich P. ¿Medicina basada en el mercado o medicina basada en el paciente? *Arch Argent Pediatr* 2015;113(2):146-53.
10. Ceriani Cernadas JM. ¿Podemos revertir el deterioro de la relación médico-paciente? *Arch Argent Pediatr* 2016;114(4):290-1.
11. Ceriani Cernadas JM. La práctica médica en la era tecnológica. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):106-7.
12. Ceriani Cernadas JM. La tecnología médica como objeto de la ética. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(4):298-9.
13. Blumenfarb L. Proceso psicoanalítico vs. La cultura de la Inmediatez. [Acceso: 10 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=33782>.
14. Pedicino H. Ser médico, ser humano. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):502-7.
15. Amaro Cano MC. Gestión administrativa en medicina familiar. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2003;19(4). [Acceso: 10 de agosto de 2017]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252003000400008&lng=es.
16. Martín-García M, Sánchez-Bayle M. Nuevas formas de gestión y su impacto en las desigualdades. *Gac Sanit* 2004;18(4):96-101.
17. Rodríguez J, Dackiewicz N, Toer D. La gestión hospitalaria centrada en el paciente. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):55-8.
18. Ceriani Cernadas JM. Errores de diagnóstico en la práctica médica. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(3):194-5.
19. García Mozo R, Alonso Álvarez A. Tratamiento sintomático de síntomas frecuentes en Pediatría. *Bol Pediatr* 2006;46(Suppl 2):321-6.
20. Ceriani Cernadas JM. La indicación inadecuada e innecesaria de antibióticos: un problema creciente. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(1):2-3.
21. Ceriani Cernadas JM. Los perjuicios a corto y largo plazo de la inadecuada indicación de antibióticos en la infancia y adolescencia. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):306-7.

22. Martín Alfonso L. Repercusiones para la salud pública de la adherencia terapéutica deficiente. *RCSP* 2006;32(3). [Acceso: 13 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21420864013>.
23. Lejarraga H. Reflexiones sobre iatrogenia en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 1992;90(5):291-8.
24. Ruiz Moral R, Rodríguez JJ, Epstein R. ¿Qué estilo de consulta debería emplear con mis pacientes?: reflexiones prácticas sobre la relación médico-paciente. *Aten Primaria* 2003;32(10):594-602.
25. Gentile Á, Bakir J, Firpo V, et al. Esquemas atrasados de vacunación y oportunidades perdidas de vacunación en niños de hasta 24 meses: estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):219-25.
26. Pascucci MC, Lejarraga H, Kelmansky D, et al. Validación de la prueba nacional de pesquisa de trastornos de desarrollo psicomotor en niños menores de 6 años. *Arch Arg Pediatr* 2002;100(5):374-85.
27. Santibáñez R. Resultados de un programa de intervención educativa de autocontrol y desarrollo moral aplicado a menores de protección. *Infanc Aprendiz* 2000;23(92):85-107.
28. Comité de Salud Mental de la Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de trabajo sobre Violencia Familiar. Que hacer cuando se sospecha que un niño es abusado sexualmente. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(4):357-67.
29. Cabana J. El pediatra y la salud de las próximas generaciones: responsabilidades conjuntas y un desafío común. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(3):194-5.

Six minutes

Pablo R. Justich Zabala, M.D.^a

ABSTRACT

At present, there is a trend towards reducing the duration of office visits. In some regions of Spain, it has been set at 6 minutes per patient. This impacts on several levels: literally, many times it is impossible to complete the medical act; at an emotional level, because there is little possibility to establish an adequate doctor-patient relationship; and symbolically, for considering that the main aspects of humane health care are expendable. This takes place in a society that tends to see health care as a merchandise subject to market rules that gives priority to the immediate over the important. Patients, physicians, and managing authorities are participants of this change which negatively affects current medical practice. The increase in unnecessary additional testing, avoidable treatments, the costs of iatrogenesis, a lower treatment adherence, and unnecessary consultations are proven consequences. In the field of pediatrics, this increases the risk of losing screening opportunities in critical areas. **Key words:** time management, humanism, health care management, empathy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e70>

To cite: Justich Zabala PR. Six minutes. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e70-e74.

The Spanish health care system may brag about being one of the best systems at present. Coverage, funding, organization and distribution of health care levels, development strategies, etc. should be taken into consideration if we ever decide to seriously consider a new health care model for our country.¹ However, forced by financial and social crises in recent years, the resulting scenarios deserve our attention.

In several autonomous communities it has been decided to assign patients' appointments at health centers every 6 minutes, and to schedule 30 minutes per day for 2 or 3 follow-up visits (10-15 minutes each). In addition, walk-in appointments take place in between scheduled visits. At first sight, this

calls to simply adjusting the hours available for direct appointments among the covered population. This could be understood when observing how resources have been displaced from primary health care to other sectors of the health care system.² In addition, this should be considered a declaration of principles on part of a public and private management model that seeks to prevail at an international level, and as such we will analyze it here.

First, let us analyze it at three different levels: literal, emotional, and symbolical.

Literally, 6 minutes or less per patient

When studying at the School of Medicine, we were taught early on that the well-understood medical act consisted in harmony among certain stages or periods: initiation of the relationship, detailed case history, full physical examination (inspection, palpation, tapping, and auscultation), differential diagnoses, consideration for additional tests, and, lastly, definition of the proposed treatment (if any) with an adequate explanation to the patient to clear any doubts or fears. Only by reading the preceding elements you realize that the 6-minute goal is far from reality. (Relationship aspects will be analyzed below). Concretely, if we decided to make the best use of time to collaborate with the health care system, we would be forced to do it at the expense of sacrificing health care quality, sometimes, at an unacceptable level. Let us take a look at what occurs in the field of pediatrics: the visit takes place with the patient and his/her caregivers, who we ask to provide the corresponding information and who have to take the child's clothes off for the examination (just consider how

a. Hospital La Vega, Murcia, España.

E-mail address:
Pablo R. Justich Zabala,
M.D.: pablojustich@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 8-14-2017
Accepted: 8-14-2017

long it takes to undress a baby who is wearing winter clothes), then we have to perform a full physical examination, ask about the reason for consultation, the course of the disease, and the patient's medical history. At the same time, it is necessary to activate the screening criteria typical of pediatric practice. Then we have to request the corresponding additional tests, if any, and finally explain the conclusions of our observation and the steps to be taken to the child and his/her caregivers.³

It is easy to assume that it is practically impossible to perform all these steps thoroughly in the set time.⁴ How could this be compensated? By practicing what could be called "express medicine": greeting, asking about the reason for consultation, rapidly exploring the system involved, ordering additional tests if necessary or prescribing a treatment (many times, symptomatic), and inviting the patient to leave to avoid any delays and failures to comply with the schedule. This is contradictory to the holistic approach we should seek to achieve. And to quote the father of modern medicine, Doctor William Osler, "the good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease."⁵

Emotional level

The moment the medical act begins marks the initiation of the relationship and lays the foundations for empathy. A good part of the credibility of our words is based on this relationship. It is known that there is a direct association between the duration of the visit and the quality of the relationship with the patient.⁶ The way we greet,⁷ listen to, answer, and contact the patient makes up a gestural composition without which our acts are undermined. Patients should feel listened to and understood so that they believe what we say. We should feel that we "are stepping into their shoes."⁸ If this is not the case, patients may feel that the office visit is nothing but an information exchange or a technique that could be performed by a machine.

Doctor Ramón Carrillo has been credited with the following quotation: "As long as physicians keep seeing a disease and forget that the patient is a biological, psychological, and social unit we will be mere shoe cobblers of human personality."

Trust, an essential element of the doctor-patient relationship, cannot be developed based on these rules and, for this reason, undesirable outcomes will emerge at both an individual and

a macro health care level. (This will be analyzed in the "Main consequences..." section).

Lastly, erosion or failure to establish a close bond will undermine treatment adherence and facilitate the depersonalization of medicine. Medical practice will resemble a "merchandise" that could be given by any available physician.⁹ The doctor will no longer be "my" doctor and the patient will no longer be "my" patient.

Symbolical level

The 6 minutes (or less) is an unequivocal statement: medicine should relinquish its humanistic component and become a technique based on "effective" practices. It does not matter "how" it is done but "how long" it takes.¹⁰ For patients, the symbolical level is also important because it puts them in the place of a consumer of a brief service to deal with their circumstances and complaints that is leveled to a rigid, impersonal format. Soon "market" rules will prevail over the Hippocratic Oath. This also relies on the "deification" of technology at the expense of the traditional office visit as the main medical instrument.^{11,12}

Managers assume that such "express medicine" is the optimal response to "clients' demands" in the health care system. They consider that relationships, gestures, anything specifically exceeding the reason for consultation are burdensome and avoidable.

Setting where the express modality takes place

The severe restriction of office visit duration may be understood in special situations: disasters, wars, refugee camps, remote regions without health resources, etc. The fact that this is occurring in countries with a high level of financial and social development that are among the healthiest countries in the world and with more than a quarter of a century of neoliberalism hegemony cannot be seen as an incidental finding. It may rather be an objective in itself.

For such situation to occur and persist, there has to be complicity with different strata of society.

The patients are part of a society where consumption has become a goal in itself and it has been accepted that medical acts may be considered "consumer goods and services." In addition, this era is witnessing another cultural phenomenon: the society of immediacy.¹³ We have lost our ability to tolerate the wait and favor anything immediate over what may sometimes

be better. New technologies, the Internet, the media, etc., provide instant answers and that is why we demand that services be provided as fast as possible (either buying a TV, painting a wall or seeking care for a chronic or acute, severe or ordinary disease).

On the one side, physicians sometimes behave as accomplices of this reality; on the other side, we are the subjects (or victims) of new employment relations which shift the axis of the medical act towards the idea of performance, costs, income, hiring modality, job insecurity, poor working conditions, etc. All these elements modify the perspective with which we see patients and also how they see us.¹⁴ Once we forget that patients are our reason for being and once patients stop seeing us as their friends and protectors, there occurs a relationship that has no reason for being called doctor-patient relationship.

The current health and human resource management models play a key role. The 6-minute-visit is not the result of a whim, an empirical attempt or random. It is a number obtained from a mechanical interpretation of reality observed through the lens of specific software (many times indicated by the industry and then modified). The reductionist numerical representations of complex health realities may turn into a coarse bias of the health service of this time and it may have outrageous consequences in terms of public health.^{15,16} This rivals with “patient-centered management” models, which should have been the natural outcome of health care systems.¹⁷

Humanized medicine and most current management models may take different paths, which are many times opposing. This cannot be sustained over time and, unless a counter-cultural change occurs, health care consequences may be unpredictable.

Main consequences of this model

From the human point of view, the impossibility of establishing an adequate doctor-patient relationship does not hinder the appropriate practice of medicine, it rather invalidates it. If there is no relationship, there is no possibility for art and we may only attempt to practice a poor quality substitute of medicine. This leads to dreadful results both at an individual and a collective level and takes routine medical practice to a deteriorated position.

In everyday practice, we encounter undesirable situations, for example, the lack of time leads to

an excessive indication of additional tests. The lack of a “thoughtful pause” indispensable for an adequate medical consideration reduces the possibilities of making the correct diagnosis.¹⁸ This is in response to the insecurity entailed by a hurried observation and patient’s mistrust in such depersonalized act. In turn, this leads to a new situation that generates dependence on financially costly techniques, not always exempt from adverse events and whose results may induce diagnostic errors (given their sensitivity and specificity levels). The concept is sometimes distorted: additional tests support or rule out a presumptive diagnosis but do not work as a tool to establish a diagnosis.

In addition, given the insecurity resulting from the lack of time and the demands of a society stimulated by consumption and tangible answers, now there is a marked increase in the prescription of empirical treatments, which are mostly symptomatic,¹⁹ or the inadequate use of non-symptomatic medication whose use could many times be avoided by means of adequate communication and mutual trust.^{20,21}

Lastly, there is a strong tendency towards reconsultation, either because the patient did not receive the necessary support and answers or because he/she wants a second or third opinion in relation to a disease, which are many times trivial and the result of not trusting the treating physician. Treatment adherence is directly proportional to the quality of the medical act.²²

All of these unnecessary additional tests, avoidable treatments, the costs of iatrogenesis,²³ and a high rate of reconsultations for no reasonable cause lead to a marked increase in health care expenses, a displacement of financial resources towards technology, a technological health care industry, and top-heavy management structures, and all at the expense of physician’s time that could be devoted to direct consultations. This points to a vicious cycle where the resulting adjustment variable is an even bigger reduction in office visit duration.

The situation in the field of pediatrics deserves careful consideration. The reduction in the duration of office visits is inversely proportional to the so-called “lost opportunities.”²⁴ Immunization status,²⁵ early detection of neurological and developmental pathologies,²⁶ training in accident prevention, detection of child abuse or maltreatment signs^{27,28} are some of the opportunities to act that we miss, and many times they could be the last. Just going over the list

above is enough to see the impact these actions have on children's morbidity and mortality and their quality of life as adults.²⁹ This cannot be represented by a number or performance indicator. Neither by 6 minutes.

Another of Doctor William Osler's phrases is probably from more than 100 years ago: "Listen to your patient, he is telling you the diagnosis." Undoubtedly it is still fully valid.

The purpose of this analysis is establishing a framework for reflection that will help us discuss the boundaries of office visits. Our obligation as health care providers is to reverse this trend. This is also our declaration of principles. ■

Author's note

While you were reading this article, you should have seen 2-3 patients.

Acknowledgments

I would like to thank Estela Zappulla, M.D., who left a deep impression in several generations of pediatricians regarding the importance of knowing that children are our most precious treasure and that ethics should be our fundamental guide. And to Pascual Parrilla, M.D., who helped me be reborn as a person and as a physician and taught me that humanity is at the core of medical practice.

REFERENCES

1. España. Jefatura de Estado. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE 2003;128. [Accessed on: August 10th, 2017]. Available at: <https://www.boe.es/boe/dias/2003/05/29/pdfs/A20567-20588.pdf>.
2. Miñana JS. El gasto sanitario en España, 1995-2002. La atención primaria, Cencienta del Sistema Nacional de Salud. *Aten Primaria* 2007;39(3):127-32.
3. Ripoli M. El tiempo de la consulta: los médicos siempre apurados. In: 1.er Encuentro Nacional de Humanismo en Medicina. 25-27 de abril de 2013. Buenos Aires: Centro de Docencia y Capacitación Pediátrica "Dr. Carlos A. Gianantonio"; 2013. [Accessed on: August 10th, 2017]. Available at: http://www.sap.org.ar/docs/congresos/2013/humanismo/presentaciones/ripoli_tiempo.pdf.
4. Ceriani Cernadas JM. El desafío de mejorar la atención ambulatoria en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(5):386-7.
5. Young P, Finn BC, Bruetman JE, et al. William Osler: El hombre y sus descripciones. *Rev Med Chile* 2012;140(9): 1218-27.
6. Outomuro D, Actis AM. Estimación del tiempo de consulta ambulatoria en clínica médica. *Rev Med Chile* 2013;141(3):361-6.
7. Eymann A, Ortolani M, Moro G, et al. Modalidades de salud preferidas por los pacientes en la consulta pediátrica ambulatoria. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(1):14-7.
8. Pradines P. Humanismo y rigurosidad científica: gemelos separados al nacer. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):486-7.
9. Justich P. ¿Medicina basada en el mercado o medicina basada en el paciente? *Arch Argent Pediatr* 2015;113(2): 146-53.
10. Ceriani Cernadas JM. ¿Podemos revertir el deterioro de la relación médico-paciente? *Arch Argent Pediatr* 2016;114(4):290-1.
11. Ceriani Cernadas JM. La práctica médica en la era tecnológica. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):106-7.
12. Ceriani Cernadas JM. La tecnología médica como objeto de la ética. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(4):298-9.
13. Blumenfarb L. Proceso psicoanalítico vs. la cultura de la inmediatez. [Accessed on: August 10th, 2017]. Available at: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=33782>.
14. Pedicino H. Ser médico, ser humano. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):502-7.
15. Amaro Cano MC. Gestión administrativa en medicina familiar. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2003;19(4). [Accessed on: August 10th, 2017]. Available at: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252003000400008&lng=es.
16. Martín-García M, Sánchez-Bayle M. Nuevas formas de gestión y su impacto en las desigualdades. *Gac Sanit* 2004;18(4):96-101.
17. Rodríguez J, Dackiewicz N, Toer D. La gestión hospitalaria centrada en el paciente. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1): 55-8.
18. Ceriani Cernadas JM. Errores de diagnóstico en la práctica médica. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(3):194-5.
19. García Mozo R, Alonso Álvarez A. Tratamiento sintomático de síntomas frecuentes en Pediatría. *Bol Pediatr* 2006;46(Suppl 2):321-6.
20. Ceriani Cernadas JM. La indicación inadecuada e innecesaria de antibióticos: un problema creciente. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(1):2-3.
21. Ceriani Cernadas JM. Los perjuicios a corto y largo plazo de la inadecuada indicación de antibióticos en la infancia y adolescencia. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):306-7.
22. Martín Alfonso L. Repercusiones para la salud pública de la adherencia terapéutica deficiente. *RCSP* 2006;32(3). [Accessed on: August 13th, 2017]. Available at: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21420864013>.
23. Lejarraga H. Reflexiones sobre iatrogenia en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 1992;90(5):291-8.
24. Ruiz Moral R, Rodríguez JJ, Epstein R. ¿Qué estilo de consulta debería emplear con mis pacientes?: reflexiones prácticas sobre la relación médico-paciente. *Aten Primaria* 2003;32(10):594-602.
25. Gentile Á, Bakir J, Firpo V, et al. Esquemas atrasados de vacunación y oportunidades perdidas de vacunación en niños de hasta 24 meses: estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):219-25.
26. Pascucci MC, Lejarraga H, Kelmansky D, et al. Validación de la prueba nacional de pesquisa de trastornos de desarrollo psicomotor en niños menores de 6 años. *Arch Arg Pediatr* 2002;100(5):374-85.
27. Santibáñez R. Resultados de un programa de intervención educativa de autocontrol y desarrollo moral aplicado a menores de protección. *Infanc Aprendiz* 2000;23(92):85-107.
28. Comité de Salud Mental de la Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de trabajo sobre Violencia Familiar. Que hacer cuando se sospecha que un niño es abusado sexualmente. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(4):357-67.

29. Cabana J. El pediatra y la salud de las próximas generaciones: responsabilidades conjuntas y un desafío común. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(3):194-5.

Deficiencia de vitamina D en la práctica clínica pediátrica

Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice

Dr. Gustavo Cediel^{a,b}, Dra. Johanna Pacheco-Acosta^c y Dr. Carlos Castillo-Durán^{tc}

RESUMEN

La investigación sobre vitamina D sugiere roles que van más allá del metabolismo óseo.

Objetivo: Actualizar la información sobre la deficiencia de vitamina D (DVD) en trastornos clínicos pediátricos.

Métodos: Búsqueda en bibliotecas virtuales, en la que se priorizaron estudios clínicos, longitudinales y metaanálisis sobre DVD en edades pediátricas publicados en los últimos 20 años. Se utilizaron como descriptores de búsqueda "deficiencia de vitamina D", "niños y adolescentes" y, en inglés, "vitamin D deficiency", "children and adolescents".

Resultados: En la población pediátrica, la DVD se asocia a diversas patologías clínicas, como alteraciones óseas, insulinoresistencia, síndrome metabólico, infecciones del tracto respiratorio, asma y enfermedades autoinmunes. Además, se asocia a prematuridad, obesidad, mala absorción, medicación anticonvulsivante y a particularidades de vida, como uso de vestimentas, latitudes extremas, bajo consumo y poca exposición solar.

Conclusiones: La evidencia sugiere una alta prevalencia de DVD en varios trastornos y enfermedades en edades pediátricas. Se recomienda prevenir la DVD en las condiciones de riesgo, manteniendo concentraciones séricas de 25(OH)D > 75 nmol/L.

Palabras clave: vitamina D, deficiencia, revisión, niño.

- a. PhD en Nutrición y Alimentos, Universidad de Chile.
- b. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.
- c. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Campus Centro, Universidad de Chile.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e75>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e75>

Cómo citar: Cediel G, Pacheco-Acosta J, Castillo-Durán C. Deficiencia de vitamina D en la práctica clínica pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e75-e81.

INTRODUCCIÓN

La investigación en vitamina D (VD) ha tenido un protagonismo creciente debido a lo siguiente: 1) la caracterización del receptor (nuclear y citosólico) y la maquinaria enzimática que metaboliza la vitamina en múltiples tejidos (ej.: adiposo, músculo y páncreas);¹ 2) el rol relacionado con la regulación

de más de 200 genes² y 3) el riesgo asociado del rango subóptimo de las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] con la presencia de múltiples enfermedades.³ Como consecuencia, en el área de la pediatría, es de gran interés discutir los roles extraóseos de la VD y tener en cuenta las medidas necesarias para evitar situaciones de deficiencia de VD (DVD).

El objetivo de esta revisión fue realizar una actualización de la información respecto a la DVD en algunos trastornos clínicos en edades pediátricas. La búsqueda se realizó en las bibliotecas *on line* Pubmed, Scielo y en referencias de otras revisiones. Los descriptores de búsqueda fueron "deficiencia de vitamina D", "niños y adolescentes" y los respectivos en inglés "vitamin D deficiency", "children and adolescents". Los criterios de inclusión fueron artículos publicados en los últimos 20 años, en los que se priorizaron ensayos clínicos aleatorizados y controlados, casos y controles y metaanálisis.

Deficiencia de vitamina D en niños y adolescentes

En la última década, ha reaparecido el raquitismo por DVD⁴ asociado, principalmente, al bajo consumo de alimentos fuente y a la baja exposición al sol (invierno, vestimenta y/o uso excesivo de bloqueador solar).^{5,6} Los estudios disponibles en población pediátrica muestran datos de 25(OH)D sérica que oscilan en el rango entre 24,5 nmol/L (Ushuaia, Argentina) y 116 nmol/L (Teherán, Irán).⁷ La magnitud del problema en niños y adolescentes en América Latina es desconocida; solo México presenta datos representativos nacionales, que

Correspondencia:

Dr. Gustavo Cediel:
gcediel@inta.uchile.cl

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 3-2-2017

Aceptado: 6-7-2017

muestran entre un 54% y un 28% de prevalencia de déficit/insuficiencia de VD en preescolares y escolares, respectivamente.⁸ Argentina presenta datos representativos en la región de la Patagonia en niños entre los 6 y los 23 meses, que muestran una concentración media de 25(OH)D sérica de 67,5 nmol/L (IC 95%: 65,3-69,8), con valores extremos entre 10,5 y 177,5 nmol/L. Según se observa, los valores correspondientes al grupo de provincias relevadas en los meses más próximos al invierno (Chubut, Neuquén y Santa Cruz) son significativamente más bajos que en aquellas relevadas entre los meses de noviembre y diciembre (Río Negro, Tierra del Fuego y La Pampa).⁹ Algunos países han reportado prevalencia de DVD en niños con muestras no representativas, tales como Colombia del 10-12% (< 50 nmol/L), Brasil del 9% (< 50 nmol/L)⁸ y, recientemente, Chile del 64% (< 50 nmol/L) en preescolares de zonas australes (> 45° 35' S).¹⁰ Esta evidencia sugiere una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de VD en la región en niños y adolescentes, especialmente, durante el invierno y en latitudes extremas.

Clínica de la deficiencia de vitamina D en niños y adolescentes

Múltiples estudios han asociado las bajas concentraciones séricas de 25(OH)D con la presencia de enfermedades extraóseas en niños.³ A continuación, se describe la evidencia

disponible sobre la relación entre condiciones clínicas y la DVD en edades pediátricas (Tabla 1).

Prematurez y DVD: El tercer trimestre de gestación es el período más relevante en términos de almacenamiento de masa mineral ósea y, por lo tanto, un período en el que aumenta el riesgo de alteraciones óseas por el déficit de VD.¹¹ Un estudio reciente evaluó a 100 niños de entre 23 y 27 semanas de edad gestacional (EG), con una media de peso de 770 g, a los que dieron diferentes dosis de VD. A los 28 días de vida, presentaban DVD un 41% del grupo placebo, 16% del grupo que había recibido 200 UI diarias y 0% del grupo con 800 UI diarias.¹² Esta evidencia coincide con la recomendación de la *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), con aportes de 800 a 1000 UI de VD diarios, calculados a partir de alimentación y suplemento oral.¹³

Obesidad y DVD: La evidencia en niños prepúberes muestra una relación inversa entre las concentraciones séricas de 25(OH)D e indicadores de adiposidad,^{14,15} que es consistente con la hipótesis del secuestro de la VD por el tejido adiposo, dada su naturaleza liposoluble.¹⁶ Además, estos resultados coinciden con un estudio reciente que mostraba que el exceso de peso en niños influía en el suplemento farmacológico de VD y lograba una menor alza de 25(OH)D; por lo tanto, los niños con exceso de peso podrían requerir dosis mayores de VD

TABLA 1. Recomendación de suplemento de vitamina D en diferentes patologías en edades pediátricas

Patología	Recomendación
Obesidad	Suplir VD3 entre 1200 y 2000 UI/ día. ¹⁸
Resistencia a la insulina	Administrar 4000 UI/ día de VD3 por 6 meses en niños y adolescentes obesos con déficit de VD. ²⁰
Síndrome metabólico	Faltan estudios que clarifiquen las dosis y tiempos adecuados de VD para encontrar efectos.
Diabetes tipo 1	Administrar 2000 UI/ día de VD3. ³⁸
Fibrosis quística	- Niños < 1 año: 400-800 UI/ día de VD3; si 25(OH)D < 75 nmol/L, aumentar entre 800 y máximo de 2000 UI. - Niños de 1-10 años: 800-1000 UI/ día de VD3 con aumento hasta 4000 UI/ día si 25(OH)D < 75 nmol/L. - Niños > 10 años: 800-2000 UI/ día de VD3 con aumento hasta 10000 UI/ día si 25(OH)D < 75 nmol/L, hasta alcanzar valores entre 75 y 150 nmol/L. ³⁷
Enfermedad celíaca	Dieta libre de gluten. Suplir con 400-600 UI de VD3 al día y cumplir con el requerimiento de calcio. ⁴⁰
Infecciones del tracto respiratorio	Faltan estudios que clarifiquen las dosis y tiempos adecuados de VD que se relacionen con efectos benéficos.
Asma	Falta evidencia fuerte que avale el suplemento de VD3 entre 500 y 1200 UI al día. ⁵⁶
Enfermedades neurológicas	Suplemento de VD3 entre 800 y 1000 UI/ día. ⁴¹

VD: vitamina D.

que los niños eutróficos para lograr las mismas concentraciones de 25(OH)D.¹⁷ Considerando el efecto que tiene la adiposidad sobre la biodisponibilidad de VD, los países del centro de Europa han emitido recomendaciones específicas para niños y adolescentes obesos: suplemento de 1200-2000 UI por día (30-50 µg/día) dependiendo de la gravedad de la obesidad durante otoño e invierno; sin embargo, es recomendable durante todo el año si la síntesis cutánea no es suficiente durante el verano.¹⁸

La evidencia sugiere que la forma activa de la VD [1,25(OH)₂D] regula la transcripción de genes involucrados en la adipogénesis, la inflamación y la resistencia a la insulina en el tejido adiposo en pacientes con obesidad.¹⁹ Además, en el músculo y en el páncreas, la 1,25(OH)₂D podría mejorar la insulinosensibilidad a través de la regulación del flujo de calcio en estos tejidos, controlando la secreción de insulina en la células β pancreáticas e incrementando la expresión del receptor de insulina en los tejidos periféricos.¹ Resultados recientes en niños y niñas prepúberes muestran una relación inversa leve entre las concentraciones séricas de 25(OH)D e indicadores de resistencia a la insulina, aun después de ajustar por adiposidad. El punto de corte de 75 nmol/L de 25(OH)D es el que mejor predice estas condiciones.¹⁴ Un estudio clínico controlado en niños y adolescentes obesos de entre 9 y 19 años encontró una disminución significativa en el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (*homeostatic model assessment of insulin resistance*; HOMA-IR, por sus siglas en inglés) en el grupo tratado comparado con el grupo placebo después de administrar 4000 UI/día de VD₃ por 6 meses (grupo tratado: -1,36 vs. grupo placebo: +1,2).²⁰ Además, los conocimientos sobre la VD activa como hormona con acciones asociadas a la acción insulínica en niños se inician ya hace casi 20 años, y se encuentra que el suplemento de VD disminuye el riesgo de diabetes tipo 1.²¹⁻²⁵ La correlación con la diabetes tipo 1 puede atribuirse a acciones antiinflamatorias sistémicas de la VD como agente inmunomodulador mediante la acción sobre las células dendríticas, diferenciación de células T e interferencia en la generación y acción de citoquinas.²⁶

Síndrome metabólico y DVD: Un análisis transversal de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos entre 2001 y 2004 encontró que las bajas concentraciones de VD en adolescentes presentaban una fuerte asociación con el síndrome metabólico, independiente de

la adiposidad.²⁷ Otro estudio en niños escolares indígenas de Argentina (grupo con mayor riesgo de dislipidemia) mostró una disminución en las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoproteins cholesterol*; LDL-C, por sus siglas en inglés) después del suplemento con VD (beta= -0,41, p < 0,01).²⁸⁻³⁰ Aunque los mecanismos biológicos involucrados en estas asociaciones no han sido totalmente dilucidados, la evidencia sugiere un efecto cardiovascular y reno protector de la VD a través de la supresión del sistema renina angiotensina aldosterona, que inhibe la calcificación vascular y la formación de la capa aterosclerótica, además de su acción antiinflamatoria e inmunomoduladora.³¹⁻³³

Enfermedades con malabsorción intestinal y DVD: La prevalencia de DVD en pacientes con síndromes de malabsorción intestinal, que incluyen fibrosis quística (FQ), enfermedad celíaca (EC), síndrome de intestino corto y enfermedad inflamatoria intestinal, es mayor que en la población general. La disminución de VD en estos pacientes se debe a varios factores, tales como la disminución de absorción de vitaminas liposolubles y la mayor expresión extrarrenal de *CYP27B1* mediada por la inflamación y el hiperparatiroidismo secundario a la hipocalcemia en algunos pacientes; esto lleva a una mayor conversión de 25(OH)D en 1,25(OH)₂D y, por tanto, a unas concentraciones de 25(OH)D más bajas.³⁴

FQ y DVD: La prevalencia de un estado inadecuado de VD en pacientes con FQ puede llegar a ser tan alta como el 95%.³⁵ El 90% de la población que padece FQ tiene insuficiencia pancreática, la cual lleva a malabsorción de grasas y, con ello, de vitaminas liposolubles, como la VD. Sin embargo, la DVD también se observa hasta en el 50% de los pacientes con FQ que tienen una función pancreática adecuada.³⁶ En los últimos años, se han evaluado otros desenlaces diferentes a la salud ósea en relación con la VD en niños con FQ; en este sentido, hay estudios recientes que asocian concentraciones de 25(OH)D con función pulmonar y colonización bacteriana por *S. aureus* y *Pseudomonas* sp.³⁶ Actualmente, la *Cystic Fibrosis Foundation* (Fundación para la Fibrosis Quística, EE. UU.) recomienda la medición de 25(OH)D trimestralmente y un ajuste de dosis para alcanzar el grado de suficiencia de 25(OH)D (> 75 nmol/L).³⁷

EC y DVD: Las concentraciones de VD y calcio están disminuidas en la mayoría de los pacientes con EC no tratada. Esto se debe a varias causas: la malabsorción por daño epitelial-intestinal, la restricción de lácteos por la intolerancia a la

lactosa asociada y/o la reducción de la expresión de la proteína de unión a calcio, regulada por VD. En cuanto a polimorfismos del receptor de VD, los estudios no han encontrado diferencias entre personas con EC y sanas. Tanpowpong y Camargo expusieron la hipótesis de que la DVD llevaba a una desregulación de la respuesta inmune, especialmente una disrupción de la integridad de la mucosa intestinal durante la presentación antigénica (gluten) y antígenos microbianos (infecciones gastrointestinales virales), lo que promovía un ambiente microbiano desfavorable en individuos con predisposición genética a desarrollar EC. De esta forma, la DVD durante un período crítico de la vida como el primer año podría aumentar el riesgo de desarrollar EC posteriormente.³⁹ El objetivo es mantener concentraciones de 25(OH)D > 75 nmol/L y, para ello, el tratamiento principal es la dieta estricta libre de gluten, con lo cual se ha visto mejoría en las concentraciones séricas de VD y calcio, así como en la densidad mineral ósea en niños y adolescentes.⁴⁰

Medicación anticonvulsivante y DVD: La prevalencia de DVD en niños con epilepsia y anticonvulsivantes es mayor del 50%.⁴¹ La fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina interfieren con el metabolismo de la VD. Estos fármacos actúan a nivel microsomal hepático induciendo la actividad de las enzimas hidroxilasas del citocromo P450, lo que lleva a una aceleración del catabolismo de la VD y sus metabolitos y a una disminución de su actividad; sin embargo, estos inductores enzimáticos son solo uno de los factores que se asocian a la DVD. Otros factores que se han asociado son la polifarmacia, duración del tratamiento anticonvulsivante (79% de deficiencia e insuficiencia de VD con más de dos años de tratamiento), postración, alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía.⁴¹ Por lo anterior, se recomienda el suplemento con VD entre 800 y 1000 UI/día en niños con enfermedad neurológica.⁴¹

Infecciones del tracto respiratorio y DVD: Durante el primer año de vida, hay un mayor riesgo de presentar bronquiolitis por virus respiratorio sincicial (VRS) cuando las concentraciones de VD en sangre de cordón son < 50 nmol/L.⁴² Estudios realizados en Alemania por Łuczyńska et al.,⁴³ reportaron que el riesgo de infección respiratoria aguda baja (IRAB) aumentaba alrededor del doble en aquellos lactantes con concentraciones de VD < 25 nmol/L en sangre de cordón. Además,

parece haber una relación entre la DVD y la mayor gravedad de bronquiolitis por VRS. Esta disminución en la respuesta ante VRS parece estar asociada con el polimorfismo Fok I del receptor de VD y con una menor respuesta inflamatoria de las células epiteliales de la vía aérea mediada por VD.⁴⁴ Asimismo, la VD ha sido referida como efectiva para disminuir el riesgo de influenza y para lograr una buena respuesta a la vacuna por activar células T.^{45,46} En nuestra búsqueda, no se encontró evidencia que soportara un efecto benéfico con el suplemento de VD para la prevención de infecciones respiratorias agudas, reducción de mortalidad o tasa de hospitalización por infecciones respiratorias.⁴⁷

Asma y DVD: Varios estudios han asociado la DVD con la gravedad del asma. Einisman et al.,⁴⁸ no encontraron diferencias entre las concentraciones de 25(OH)D de niños saludables y asmáticos; sin embargo, dentro del grupo de niños asmáticos, encontraron diferencia en las concentraciones de suficiencia de 25(OH)D, que fue mayor en los niños que estaban en fase 4 de tratamiento de asma según la *Global Initiative for Asthma* (GINA) y, en este mismo grupo, encontraron que el alelo C del Fok I del receptor de VD estaba presente en todos los niños a diferencia de los otros niños con asma. Un metaanálisis reciente evaluó estudios del suplemento de VD (las dosis usadas fueron de 500 y 1200 UI de VD3 al día) y mostró una reducción significativa en el riesgo de exacerbación de asma (RR= 0,28; IC 95%: 0,12-0,64).⁴⁹ Aun no se ha llegado a un consenso sobre las dosis y el tiempo para usar VD en niños con asma; sin embargo, la mayoría de la evidencia está más a favor del uso de dosis de VD entre 500 y 1200 UI de VD3 diarias, concomitante con el tratamiento estándar de asma.

Otros trastornos clínicos asociados a DVD: Estudios recientes muestran una asociación entre DVD y otros trastornos clínicos. Entre ellos, cabe destacar la asociación observada entre DVD y menarquía, la que estaba adelantada en 9 meses en niñas con DVD vs. aquellas con concentraciones normales, en Bogotá, Colombia.⁵⁰ Se ha reportado en adolescentes una asociación inversa entre las concentraciones de 25(OH)D y presión sistólica.⁵¹ Además, hay estudios en los últimos años que muestran una posible asociación en algunas formas de cáncer, tanto en adultos como en niños.² Futuros estudios podrán demostrar si el manejo de la deficiencia previene alguna de estas condiciones.

Prevención de la deficiencia de vitamina D en niños y adolescentes

La evidencia sugiere que la exposición a los rayos ultravioleta en una pequeña parte de la zona dorsal del cuerpo incrementa rápidamente las concentraciones de 25(OH)D en plasma hasta alcanzarse un *plateau* a los 15 minutos.⁵² Esto ha llevado a la recomendación poblacional de la exposición a la luz solar por 15 minutos, al menos, tres veces a la semana para cubrir los requerimientos de la vitamina; sin embargo, se requieren estudios similares en niños y adolescentes para validar esta sugerencia. En caso de ausencia a la exposición solar (ej.: pocas actividades al aire libre, condiciones climáticas, vestimenta o estacionalidad), la ingesta se convierte en la principal fuente de la vitamina. Debido a que son pocos los alimentos que contienen VD de manera suficiente para cubrir los requerimientos (Tabla 2) y que los contenidos de la vitamina varían en los alimentos dependiendo del método de preparación culinaria (ej.: en la fritura del pescado, se disminuye la VD en un 50%),⁵³ estrategias como el consumo de alimentos fortificados y la administración de 400 UI/día

durante el primer año de vida han probado ser costo-efectivas.¹⁵ Décadas atrás, a nivel mundial, se usaron dosis orales de 600 000 UI para prevenir la DVD. Sin embargo, estudios posteriores encontraron una mayor probabilidad de efectos sobre el metabolismo del calcio, compromiso de talla y aumento de presión arterial.⁵⁴ Estudios posteriores han mostrado que dosis entre 100 000 y 150 000 UI son capaces de prevenir la DVD, sin efectos adversos demostrados.⁵⁵ En la Tabla 3, se muestran algunas recomendaciones para prevenir la DVD en población pediátrica.

Tratamiento de la deficiencia de vitamina D

La evidencia sugiere el suplemento de VD en los trastornos clínicos de riesgo de DVD mencionadas en esta revisión, para mantener concentraciones séricas de 25(OH)D > 75 nmol/L, punto de corte actual de suficiencia, con posibilidad de cambio a futuro (Tabla 1). En su mayoría, dosis entre 400 y 1000 UI de VD3 podrían ser suficientes para obtener estos valores; sin embargo, de no ser así, se deben hacer ajustes a las dosis, en lo posible, con control posterior de 25(OH)D hasta llegar a las

TABLA 2. Contenido de vitamina D en alimentos seleccionados

Alimento*	Contenido (UI/100 g o ml)	Porción medida casera (g o ml)	Contenido (UI/porción)	% de adecuación en edad ≤ 1 año (400 UI)	% de adecuación en edad > 1 año (600 UI)
Salmón	522	Corte (124 g)	647	161,8	107,8
Jurel	292	Corte 3 oz (85 g)	248	62	41,3
Atún	82	Corte 3 oz (85 g)	70	17,5	11,7
Hígado	49	Rebanada (68 g)	33	8,3	5,5
Queso (tipo cheddar)	24	Rebanada 1 oz (28 g)	7	2	1,2
Huevo (yema)	530	Unidad (17 g)	37	9,3	6,2
Champiñones	18	Unidad (19 g)	3	1	0,5
Leche (fortificada)	49	Taza (250 ml)	120	30	20

* Datos obtenidos del *United States Department of Agriculture* (USDA) por 100 g o ml y por porción.

UI = unidades internacionales = 0,025 ug. Porcentaje de adecuación de vitamina D en niños ≤ 12 meses, adultos > 71 años y otros grupos según el Instituto de Medicina de los Estados Unidos: el requerimiento de vitamina D para lactantes de término hasta los 12 meses es de 400 UI; en personas mayores de 71 años, de 800 UI y, en otros grupos, de 600 UI.⁵⁷

TABLA 3. Prevención de la deficiencia de vitamina D en niños y adolescentes

Para prevenir el déficit de vitamina D en la población pediátrica, se dan las siguientes recomendaciones:

- Exposición adecuada a la luz solar en la cara, las manos o las piernas (al menos, 3 veces a la semana por 15 minutos).
- En latitudes extremas y durante el invierno, se recomienda asegurar el consumo de alimentos fuente de la vitamina (Tabla 1).
- En lactantes, dar 400 UI de VD3 al día hasta el primer año de edad –por el bajo contenido de VD en la leche humana, 22 UI/L (de 15 a 50 UI/L)–⁵³ y, en latitudes consideradas extremas, analizar una posible mayor dosificación y extenderla hacia otras edades pediátricas. Analizar la posibilidad de reemplazo de dosis diarias por dosis únicas elevadas (100 000 UI de VD) de dos a tres veces al año, en los casos en que haya dificultad para administrar dosis diaria por todo un año.⁵⁸
- Prevención de sobrepeso y obesidad.
- Evaluar el estado nutricional de VD en las condiciones clínicas de riesgo de deficiencia y suplir de acuerdo con las recomendaciones (Tabla 1).

concentraciones óptimas. Se sugiere que los niños con concentraciones de 25(OH)D < 25 nmol/L sean remitidos a equipos especializados en el tema, para su estudio y manejo.

CONCLUSIONES

Los estudios disponibles sugieren que la deficiencia e insuficiencia de VD en la población pediátrica es alta. Hay varias funciones corporales que pueden verse afectadas por su deficiencia: metabolismos óseo, de la glucosa, de la inmunidad aguda, autoinmunidad, entre otras; los receptores nucleares de VD parecen también estar participando. Algunos trastornos clínicos que se asocian a DVD son obesidad, prematuridad, período de lactancia, enfermedades con malabsorción intestinal, medicación anticonvulsivante; además, condiciones de vida, como uso de vestimentas que cubren todo el cuerpo, vivir en latitudes extremas, bajo consumo de alimentos fuente y poca exposición al sol.

Cada vez son más los trastornos clínicos que se están asociando a DVD, por lo cual se requieren más estudios para clarificar el rol de la VD en parámetros extraóseos en niños y adolescentes. Se recomienda prevenir y detectar tempranamente la DVD en las condiciones de riesgo y mantener concentraciones séricas de 25(OH)D > 75 nmol/L. ■

Homenaje

Manuscrito dedicado a la memoria del Doctor Carlos Castillo-Durán[†].

REFERENCIAS

1. Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002;20(3):227-32.
2. Carlberg C, Molnár F. Vitamin D receptor signaling and its therapeutic implications: Genome-wide and structural view. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93(5):311-8.
3. Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(1):76-89.
4. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet* 2014;383(9929):1665-76.
5. Society for Adolescent Health and Medicine. Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health* 2013;52(6):801-3.
6. Lindqvist PG, Epstein E, Nielsen K, et al. Avoidance of sun exposure as a risk factor for major causes of death: a competing risk analysis of the Melanoma in Southern Sweden cohort. *J Intern Med* 2016;280(4):375-87.
7. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111(1):23-45.
8. Brito A, Cori H, Olivares M, et al. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull* 2013;34(1):52-64.
9. Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, et al. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):397-404.
10. Le Roy C, Reyes M, González JM, et al. Estado nutricional de vitamina D en preescolares chilenos de zonas australes. *Rev Med Chil* 2013;141(4):435-41.
11. Monangi N, Slaughter JL, Dawodu A, et al. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(2):F166-8.
12. Fort P, Salas A, Nicola T, et al. A Comparison of 3 Vitamin D Dosing Regimens in Extremely Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2016;174:132-8.
13. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):692-701.
14. Cediel G, Corvalán C, Aguirre C, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D associated with indicators of body fat and insulin resistance in prepubertal Chilean children. *Int J Obes (Lond)* 2016;40(1):147-52.
15. Cediel G, Corvalán C, López de Romaña D, et al. Prepubertal Adiposity, Vitamin D Status, and Insulin Resistance. *Pediatrics* 2016;138(1):e20160076.
16. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):690-3.
17. Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, et al. Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación. *Rev Chil Pediatr* 2015;86(3):182-8.
18. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe—recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013;64(4):319-27.
19. Ding C, Wilding JPH, Bing C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects against macrophage-induced activation of NFκB and MAPK signalling and chemokine release in human adipocytes. *PLoS One* 2013;8(4):e61707.
20. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, et al. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97(4):774-81.
21. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999;42(1):51-4.
22. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.
23. Mathieu C, Badenhop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(6):261-6.
24. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, et al. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008;51(8):1391-8.
25. Liu C, Lu M, Xia X, et al. Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children: a meta-analysis. *Nutr Hosp* 2015;32(4):1591-4.
26. Ginanjar E, Sumariyono, Setiati S, et al. Vitamin D and autoimmune disease. *Acta Med Indones* 2007;39(3):133-41.
27. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent

- population. *Pediatrics* 2009;124(3):e371-9.
- 28 Hirschler V, Maccallini G, Sanchez M, et al. Improvement of Apolipoprotein B in Argentine Indigenous School Children after Vitamin D Supplementation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2015;13(2):137-45.
 - 29 Hirschler V, Molinari C, Maccallini G, et al. Status of Dyslipidemia in Vitamin D Supplemented Argentinean Indigenous Children Versus A Non-supplemented Mixed Population Group. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2015;13(2):129-36.
 - 30 Hirschler V, Maccallini G, Tamborenea MI, et al. Improvement in lipid profile after vitamin D supplementation in indigenous argentine school children. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2014;12(1):42-9.
 - 31 Pyrzak B, Witkowska-Sedek E, Krajewska M, et al. Metabolic and immunological consequences of vitamin D deficiency in obese children. *Adv Exp Med Biol* 2015;840:13-9.
 - 32 Dror Y, Giveon SM, Hoshen M, et al. Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a nonlinear association. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):2160-7.
 - 33 Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes* 2015;6(8):1057-64.
 - 34 Margulies SL, Kurian D, Elliott MS, et al. Vitamin D deficiency in patients with intestinal malabsorption syndromes--think in and outside the gut. *J Dig Dis* 2015;16(11):617-33.
 - 35 Norton L, Page S, Sheehan M, et al. Prevalence of inadequate vitamin d status and associated factors in children with cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract* 2015;30(1):111-6.
 - 36 Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, et al. Vitamin D Status in Children with Cystic Fibrosis. Associations with Inflammation and Bacterial Colonization. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(2):205-10.
 - 37 Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1082-93.
 - 38 Caruso R, Pallone F, Stasi E, et al. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Ann Med* 2013;45(8):522-31.
 - 39 Tanpowpong P, Camargo CA. Early-life vitamin D deficiency and childhood-onset coeliac disease. *Public Health Nutr* 2014;17(4):823-6.
 - 40 Capriles VD, Martini LA, Arêas JAG. Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet. *Nutr Rev* 2009;67(10):599-606.
 - 41 Le Roy OC, Rebollo GM, Moraga FM, et al. Nutrición del Niño con Enfermedades Neurológicas Prevalentes. *Rev Chil Pediatr* 2010;81(2):103-13.
 - 42 Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127(6):e1513-20.
 - 43 Łuczynska A, Logan C, Nieters A, et al. Cord blood 25(OH) D levels and the subsequent risk of lower respiratory tract infections in early childhood: the Ulm birth cohort. *Eur J Epidemiol* 2014;29(8):585-94.
 - 44 Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis* 2015;15:487.
 - 45 Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91(5):1255-60.
 - 46 Tang JY, Epstein EH. Vitamin D and skin cancer. In: Feldman J, Pike W, Adams J. Vitamin D. 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier; 2011:1751-62. doi:10.1016/B978-0-12-381978-9.10089-7.
 - 47 Xiao L, Xing C, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015;114(7):1026-34.
 - 48 Einisman H, Reyes ML, Angulo J, al. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(6):545-50.
 - 49 Kerley CP, Hutchinson K, Cormican L, et al. Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(4):404-12. doi:10.
 - 50 Villamor E, Marin C, Mora-Plazas M, et al. Vitamin D deficiency and age at menarche: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2011;94(4):1020-5.
 - 51 Kao KT, Abidi N, Ranasinha S, et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. *J Paediatr Child Health* 2015;51(12):1207-13.
 - 52 Davie M, Lawson DE. Assessment of plasma 25-hydroxyvitamin D response to ultraviolet irradiation over a controlled area in young and elderly subjects. *Clin Sci (Lond)* 1980;58(3):235-42.
 - 53 Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122(2):398-417.
 - 54 Holmlund-Suila E, Viljakainen H, Hytinen T, et al. High-dose vitamin d intervention in infants--effects on vitamin d status, calcium homeostasis, and bone strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):4139-47.
 - 55 Oliveri B, Cassinelli H, Mautalen C, et al. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150000 IU of vitamin D. *Eur J Clin Nutr* 1996;50(12):807-10.
 - 56 Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, et al. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2016;71(7):1001-9.
 - 57 Boucher BJ. The 2010 recommendations of the American Institute of Medicine for daily intakes of vitamin D. *Public Health Nutr* 2011;14(4):740.
 - 58 Tau C, Ciriani V, Scaiola E, et al. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):651-4.

Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice

Gustavo Cediel, Ph.D.^a, Johanna Pacheco-Acosta, M.D.^b and Carlos Castillo-Durán, M.D.^{tb}

ABSTRACT

Vitamin D research suggests it has a role in disorders other than bone metabolism.

Objective: To update the information on vitamin D deficiency (VDD) in pediatric clinical disorders.

Methods: Search in virtual libraries, giving priority to clinical and longitudinal studies and meta-analyses on VDD in the pediatric age group published in the past 20 years. The terms "vitamin D deficiency", "children and adolescents" (both in Spanish and English) were used as search descriptors.

Results: In the pediatric population, VDD is associated with different clinical diseases, such as bone alterations, insulin resistance, metabolic syndrome, respiratory tract infections, asthma, and autoimmune diseases. Besides, it is associated with prematurity, obesity, malabsorption, use of anticonvulsant agents, and lifestyle characteristics, such as clothing, extreme latitudes, low consumption, and little sun exposure.

Conclusions: According to the evidence, VDD is highly prevalent in several disorders and diseases in the pediatric age group. The recommendation is to prevent VDD in risk conditions and to maintain 25(OH)D serum levels > 75 nmol/L.

Key words: vitamin D, deficiency, review, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e75>

To cite: Cediel G, Pacheco-Acosta J, Castillo-Durán C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e75-e81.

- a. Institute of Nutrition and Food Technology (Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, INTA), Universidad de Chile.
- b. Department of Pediatrics, Central Campus of the School of Medicine, Universidad de Chile.

E-mail address:
Gustavo Cediel, Ph.D.:
gcediel@inta.uchile.cl

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-3-2017
Accepted: 7-6-2017

INTRODUCTION

Vitamin D (VD) research has played an increasingly growing role because of the following: 1) VD receptor characterization (nuclear and cytosolic) and the enzymatic machinery that metabolizes VD in multiple tissues (e.g., adipose tissue, muscle, and pancreas);¹ 2) the role related to the regulation of more than 200 genes,² and 3) the risk associated with the suboptimal range of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and the presence of multiple diseases.³ As a result, in the field of pediatrics, it is very important to discuss VD's non-bone roles and consider the necessary measures to prevent VD deficiency (VDD).

The objective of this review was to update the information on VDD in some clinical disorders occurring in the pediatric age group. The search was done using the online libraries Pubmed and Scielo, and bibliographic references of other reviews. The terms "vitamin D deficiency", "children and adolescents" (both in Spanish and English) were used as search descriptors. Inclusion criteria were articles published in the past 20 years, giving priority to randomized controlled trials, case-control studies, and meta-analyses.

Vitamin D deficiency in children and adolescents

In the past decade, VDD rickets has re-emerged,⁴ mainly in association with a low consumption of VD food sources and little exposure to the sun (winter, clothing and/or excessive sunscreen use).^{5,6} Available studies conducted in the pediatric population show that 25(OH)D serum levels range between 24.5 nmol/L (Ushuaia, Argentina) and 116 nmol/L (Tehran, Iran).⁷ The size of this problem in children and adolescents in Latin America is unknown; only Mexico has representative data at a national level that show a 54% and 28% prevalence of VD deficiency and insufficiency in preschoolers and school children, respectively.⁸ Argentina has representative data available for the Patagonia region in children aged 6-23 months, who had a mean 25(OH)D serum level of 67.5 nmol/L (95% confidence interval [CI]: 65.3-69.8), with extreme values ranging from 10.5 to 177.5 nmol/L. As observed, values for the provinces assessed in the months closer to winter (Chubut, Neuquén, and Santa Cruz) are significantly lower than in those

assessed in November and December (Río Negro, Tierra del Fuego, and La Pampa).⁹ Some countries have reported a VDD prevalence in children using non-representative samples, e.g., Colombia: 10-12% (< 50 nmol/L), Brazil: 9% (< 50 nmol/L)⁸ and, more recently, Chile: 64% (< 50 nmol/L) among preschoolers from southern regions (> 45° 35' S).¹⁰ This evidence suggests a high prevalence of VD deficiency and insufficiency in children and adolescents, especially during the winter and at extreme latitudes.

Clinical characteristics of vitamin D deficiency in children and adolescents

Multiple studies have established an association between low 25(OH)D serum levels and the presence of non-bone diseases in children.³ Below we describe the evidence available on the association between different clinical diseases and VDD in the pediatric age group (Table 1).

Prematurity and VDD: The third trimester of gestation is the most relevant period in terms of bone mineral mass gain and, therefore, in this period there is an increase in bone alterations caused by VD deficiency.¹¹ A recent study assessed 100 children with a gestational age (GA) between 23 and 27 weeks and a mean weight of 770 g who received different VD doses. At 28 days of life, VDD was observed in 41% of infants from the placebo group, in 16% from the group dosed

with 200 IU daily, and in 0% from the group dosed with 800 IU daily.¹² This is consistent with the recommendations made by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) to administer VD at 800-1000 IU/day estimated based on feeding and oral supplementation.¹³

Obesity and VDD: The evidence obtained from prepubertal children shows a reverse association between 25(OH)D serum levels and adiposity indicators,^{14,15} and this is consistent with the hypothesis of VD sequestration in adipose tissue because of its lipid-soluble nature.¹⁶ These findings are also consistent with a recent study that demonstrated that excess weight in children had an effect on VD supplementation and that these children achieved a lower 25(OH)D increase; therefore, children with excess weight may require higher VD doses than normal weight children to achieve the same 25(OH)D levels.¹⁷ Considering the effect of adiposity on VD bioavailability, countries from central Europe have issued specific recommendations for obese children and adolescents: supplementation with 1200-2000 IU/day (30-50 µg/day) depending on obesity severity during the fall and winter; however, it is recommended all-year round if skin synthesis is not enough during the summer.¹⁸

The evidence suggests that the active form of VD [1,25(OH)2D] regulates gene transcription in adipogenesis, inflammation, and insulin

TABLE 1. Recommendations for vitamin D supplementation in different diseases in the pediatric age group

Disease	Recommendation
Obesity	Administer VD3 at 1200-2000 IU/day. ¹⁸
Insulin resistance	Administer VD3 at 4000 IU/day for 6 months to obese children and adolescents with VDD. ²⁰
Metabolic syndrome	Studies are still required to clarify adequate VD dosing and duration and establish its effects.
Type 1 diabetes	Administer VD3 at 2000 IU/day. ³⁸
Cystic fibrosis	- Children < 1 year old: VD3 at 400-800 IU/day; if 25(OH)D < 75 nmol/L, increase to a dose between 800 IU and up to 2000 IU. - Children 1-10 years old: VD3 at 800-1000 IU/day, up to 4000 IU/day if 25(OH)D < 75 nmol/L. - Children > 10 years old: VD3 at 800-2000 IU/day, up to 10 000 IU/day if 25(OH)D < 75 nmol/L, until reaching values from 75 to 150 nmol/L. ³⁷
Celiac disease	Gluten-free diet. Administer VD3 at 400-600 IU/day and adhere to calcium requirements. ⁴⁰
Respiratory tract infections	Studies are still required to clarify adequate VD dosing and duration in relation to beneficial effects.
Asthma	There is no strong evidence to support VD3 supplementation at 500-1200 IU/day. ⁵⁶
Neurological diseases	Administer VD3 at 800-1000 IU/day. ⁴¹

VD: vitamin D.

resistance in the adipose tissue of obese patients.¹⁹ In addition, in muscle and pancreas, 1,25(OH)₂D may improve insulin sensitivity through the regulation of calcium flow in these tissues, by controlling insulin secretion in pancreatic beta cells and increasing insulin receptor expression in peripheral tissues.¹ Recent results obtained from prepubertal children show a mild reverse association between 25(OH)D serum levels and insulin resistance indicators, even after adjusting them for adiposity. The 75 nmol/L cut-off point for 25(OH)D is the best predictor for these conditions.¹⁴ A controlled clinical study conducted in obese children and adolescents aged 9-19 years found a significant reduction in the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in the active group versus the placebo group following the administration of 4000 IU/day of VD₃ for 6 months (active group: -1.36 versus placebo group: +1.2).²⁰ In addition, knowledge on the active form of VD as a hormone with insulin-like actions in children started almost 20 years ago, and it has been observed that VD supplementation reduces the risk for type 1 diabetes.²¹⁻²⁵ The correlation to type 1 diabetes may be attributed to the systemic anti-inflammatory actions of VD as an immunomodulator, acting on dendritic cells, T cell differentiation, and the interference in cytokine generation and action.²⁶

Metabolic syndrome and VDD: A cross-sectional analysis of the 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (United States) found that low VD levels in adolescents were strongly associated with metabolic syndrome, regardless of adiposity.²⁷ Another study conducted in Argentine indigenous schoolchildren (a group at a higher risk for dyslipidemia) showed a reduction in low density lipoproteins cholesterol (LDL-C) following VD supplementation (beta = -0.41, $p < 0.01$).²⁸⁻³⁰ Although the biological mechanisms involved in these associations have not been completely elucidated yet, the evidence suggests that VD acts as a cardiovascular and renal protective factor by suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system, which inhibits vascular calcification and plaque formation, and also has anti-inflammatory and immunomodulatory actions.³¹⁻³³

Intestinal malabsorption syndromes and VDD: VDD prevalence in patients with intestinal malabsorption syndromes, including cystic fibrosis (CF), celiac disease (CD), short bowel syndrome, and inflammatory bowel disease,

is higher than in the general population. VD decrease in these patients is the result of several factors, such as a reduced absorption of lipid-soluble vitamins, a greater inflammation-mediated extrarenal expression of CYP27B1, and hyperparathyroidism secondary to hypocalcemia in some patients; this leads to a greater 25(OH)D conversion into 1,25(OH)₂D and, therefore, lower 25(OH)D levels.³⁴

Cystic fibrosis and VDD: The prevalence of an inadequate VD status in patients with CF may be as high as 95%.³⁵ Ninety percent of the CF population have pancreatic insufficiency, which causes malabsorption of fat and, therefore, lipid-soluble vitamins, including VD. However, VDD has also been observed in up to 50% of patients with CF who have a normal pancreatic function.³⁶ In recent years, outcomes other than bone health in relation to VD have been assessed in children with CF; in this regard, recent studies have established an association between 25(OH)D levels and pulmonary function and bacterial colonization by *S. aureus* and *Pseudomonas sp.*³⁶ At present, the United States Cystic Fibrosis Foundation recommends measuring 25(OH)D every three months and adjusting the dose to achieve sufficient levels of 25(OH)D (> 75 nmol/L).³⁷

Celiac disease and VDD: VD and calcium levels are reduced in most patients with untreated CD. This is because of several reasons: malabsorption caused by epithelial-intestinal damage, milk restriction due to the associated lactose intolerance and/or reduced calcium binding protein expression, which is regulated by VD. Also, studies have not found a relationship between healthy people and CD patients in terms of VD receptor polymorphisms. Tanpowpong and Camargo described the hypothesis that VDD led to a deregulated immune response, especially a disruption of the intestinal mucosal integrity in the antigen presentation (gluten) and microbial antigens (viral gastrointestinal infections), which promoted an unfavorable microbial environment among individuals who are genetically predisposed to developing CD. Thus, VDD during a critical period of life such as the first year may increase the risk of developing CD in the future.³⁹ The objective is to maintain 25(OH)D levels > 75 nmol/L and, to this end, the main treatment is a strict gluten-free diet, which has shown improvements in VD and calcium serum levels as well as in bone mineral density in children and adolescents.⁴⁰

Anticonvulsant agents and VDD: VDD prevalence in children with epilepsy receiving anticonvulsant agents is above 50%.⁴¹ Phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine interfere with VD metabolism. These drugs act at the hepatic microsomal level by inducing the activity of cytochrome P450 hydroxylase enzymes, thus leading to an accelerated VD and metabolite catabolism and a reduced activity; however, such enzyme inducers are only one of the factors associated with VDD. Other associated factors include polypharmacy, anticonvulsant therapy duration (79% of VD deficiency and insufficiency cases have been observed with more than 2 years of treatment), prostration, nasogastric or gastrostomy tube feeding.⁴¹ As a result, the recommendation is to administer VD supplementation at a dose of 800-1000 IU/day to children with neurological disease.⁴¹

Respiratory tract infections and VDD: During the first year of life, the risk for respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis is higher if VD cord blood levels are < 50 nmol/L.⁴² The studies conducted in Germany by Łuczyńska et al.⁴³ reported that the risk for acute lower respiratory tract infections (ALRTIs) practically doubled in infants with VD cord blood levels < 25 nmol/L. In addition, there is a seeming relationship between VDD and a more severe RSV bronchiolitis. Such reduction in the response against RSV may be associated with the Fok-I polymorphism of VD receptor and a VD-mediated lower inflammatory response of airway epithelial cells.⁴⁴ In addition, VD has been described as being effective to reduce the risk for influenza and to achieve an adequate vaccine response because it activates T cells.^{45,46} Our search results showed no evidence that would support a beneficial effect of VD supplementation to prevent acute respiratory infections, reduce mortality or the rate of hospitalizations due to respiratory infections.⁴⁷

Asthma and VDD: Several studies have established an association between VDD and asthma severity. Einisman et al.⁴⁸ found no differences in 25(OH)D levels between healthy and asthmatic children; however, the group of children with asthma showed a difference in the levels of sufficiency of 25(OH)D, which were higher among asthmatics according to the Global Initiative for Asthma (GINA) treatment step 4. Also in this group, the Fok-I C allele of the VD receptor was present in all children, unlike the other children with asthma. A recent meta-analysis assessed studies on VD supplementation (VD3 doses

ranging from 500 to 1200 IU/day) and showed a significant reduction in the risk for asthma exacerbation (RR = 0.28, 95% CI: 0.12-0.64).⁴⁹ There is still no consensus on the doses and duration of VD in children with asthma; however, most of the evidence is in favor of using VD3 at a dose of 500-1200 IU/day together with the standard asthma treatment.

Other clinical disorders associated with VDD: Recent studies have established an association between VDD and other clinical disorders. For example, it is worth noting the association between VDD and menarche, which started 9 months earlier among girls with VDD compared to those with normal VD levels in Bogotá, Colombia.⁵⁰ A reverse association has been reported between 25(OH)D levels and systolic blood pressure in adolescents.⁵¹ There are other studies that have been conducted in recent years and showed a potential association with some forms of cancer, both in adults and children.² Future studies will demonstrate if VDD management prevents any of these diseases.

Vitamin D deficiency prevention in children and adolescents

According to the evidence, exposure to ultraviolet rays in a small portion of the dorsal area of the body rapidly increases 25(OH)D plasma levels until reaching a plateau at 15 minutes.⁵² This has prompted the recommendation that the population should be exposed to sunlight for 15 minutes at least 3 times a week to cover VD requirements; however, similar studies are required in children and adolescents to validate this suggestion. In case of no sun exposure (e.g., few activities outdoors, weather conditions, clothing or seasonality), intake becomes the main source of VD. Given that few foods contain enough VD to cover vitamin requirements (*Table 2*) and that food vitamin contents vary depending on cooking methods (e.g., fried fish loses 50% of VD),⁵³ strategies such as fortified food consumption and the administration of 400 IU/day during the first year of life have proven to be cost-effective.¹⁵ Decades ago, oral doses of 600 000 IU were used worldwide to prevent VDD. However, subsequent studies found a higher probable effect on calcium metabolism, height involvement, and increased blood pressure.⁵⁴ Subsequent studies have found that a dose between 100 000 and 150 000 IU is enough to prevent VDD without known adverse effects.⁵⁵ *Table 3* includes some

recommendations to prevent VDD in the pediatric population.

Vitamin D deficiency management

The evidence suggests that VD supplementation in clinical disorders at risk for VDD mentioned in this review to maintain 25(OH)D serum levels > 75 nmol/L, the current cut-off point for sufficient levels, with potential modifications (Table 1). In most cases, VD3 doses between 400 and 1000 IU may be enough to maintain these values; however, if that is not the case, the dose should be adjusted whenever possible and 25(OH)D levels should be checked until reaching optimal levels. It has been suggested that children with 25(OH)D levels < 25 nmol/L should be referred to a specialized team for their assessment and management.

CONCLUSIONS

Available studies suggest that VD deficiency and insufficiency in the pediatric population is high. Several body functions may be affected by VD deficiency: bone, glucose, and acute immune metabolism, autoimmunity, etc.;

VD nuclear receptors may also be involved. Certain clinical disorders associated with VDD include obesity, prematurity, breastfeeding, intestinal malabsorption syndromes, and use of anticonvulsant agents, together with lifestyle conditions, body-covering clothing, living at extreme latitudes, low consumption of food sources, and little exposure to the sun.

More and more clinical disorders are now associated with VDD, so future studies are required to clarify VD's role in non-bone parameters in children and adolescents. The recommendation is to prevent and detect VDD in an early manner in the case of risk conditions and to maintain 25(OH)D serum levels > 75 nmol/L.

Homage

This manuscript is published in memory of Carlos Castillo-Durán, M.D.[†]

REFERENCES

1. Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002;20(3):227-32.
2. Carlberg C, Molnár F. Vitamin D receptor signaling and its therapeutic implications: Genome-wide and structural view. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93(5):311-8.

TABLE 2. Selected food contents of vitamin D

Food*	Content (IU/100 g or mL)	Serving measured at home (g or mL)	Content (IU/serving)	% of adequacy for ≤ 1 year old (400 IU)	% of adequacy for > 1 year old (600 IU)
Salmon	522	Fillet (124 g)	647	161.8	107.8
Horse mackerel	292	3 oz fillet (85 g)	248	62	41.3
Tuna	82	3 oz fillet (85 g)	70	17.5	11.7
Liver	49	Slice (68 g)	33	8.3	5.5
Cheese (cheddar-like)	24	1 oz slice (28 g)	7	2	1.2
Egg (yolk)	530	Unit (17 g)	37	9.3	6.2
Mushrooms	18	Unit (19 g)	3	1	0.5
Milk (fortified)	49	Cup (250 mL)	120	30	20

* Data from the United States Department of Agriculture (USDA) per 100 g or mL and per serving.

IU = international units = 0.025 µg. Adequate percentage of vitamin D for children ≤ 12 months old, adults > 71 years old and other groups according to the American Institute of Medicine: vitamin D requirements for term infants up to 12 months old are 400 IU, for adults older than 71 years, 800 IU, and for other groups, 600 IU.⁵⁷

TABLE 3. Vitamin D deficiency prevention in children and adolescents

The following recommendations have been made to prevent vitamin D deficiency in the pediatric population:

- Adequate sun exposure to the face, hands or legs (at least 3 times a week for 15 minutes).
- In extreme latitudes and during the winter, ensure an adequate consumption of food sources (Table 1).
- For infants, administer VD3 at 400 IU/day until 1 year old –due to the low VD content in breast milk, 22 IU/L (15-50 IU/L)⁵³ and in extreme latitudes, analyze the possibility of a higher dose and extend it to other pediatric age groups. Consider the possibility of substituting daily doses with high single doses (100 000 IU of VD) 2-3 times a year in case of problems with administration throughout the year.⁵⁸
- Prevent overweight and obesity.
- Assess VD nutritional status in clinical diseases at risk for deficiency and administer according to recommendations (Table 1).

3. Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(1):76-89.
4. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet* 2014;383(9929):1665-76.
5. Society for Adolescent Health and Medicine. Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health* 2013;52(6):801-3.
6. Lindqvist PG, Epstein E, Nielsen K, et al. Avoidance of sun exposure as a risk factor for major causes of death: a competing risk analysis of the Melanoma in Southern Sweden cohort. *J Intern Med* 2016;280(4):375-87.
7. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111(1):23-45.
8. Brito A, Cori H, Olivares M, et al. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull* 2013;34(1):52-64.
9. Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, et al. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):397-404.
10. Le Roy C, Reyes M, González JM, et al. Estado nutricional de vitamina D en pre escolares chilenos de zonas australes. *Rev Med Chil* 2013;141(4):435-41.
11. Monangi N, Slaughter JL, Dawodu A, et al. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(2):F166-8.
12. Fort P, Salas A, Nicola T, et al. A Comparison of 3 Vitamin D Dosing Regimens in Extremely Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2016;174:132-8.
13. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):692-701.
14. Cediel G, Corvalán C, Aguirre C, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D associated with indicators of body fat and insulin resistance in prepubertal Chilean children. *Int J Obes (Lond)* 2016;40(1):147-52.
15. Cediel G, Corvalán C, López de Romaña D, et al. Prepubertal Adiposity, Vitamin D Status, and Insulin Resistance. *Pediatrics* 2016;138(1):e20160076.
16. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):690-3.
17. Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, et al. Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación. *Rev Chil Pediatr* 2015;86(3):182-8.
18. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe—recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013;64(4):319-27.
19. Ding C, Wilding JPH, Bing C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects against macrophage-induced activation of NFκB and MAPK signalling and chemokine release in human adipocytes. *PLoS One* 2013;8(4):e61707.
20. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, et al. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97(4):774-81.
21. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999;42(1):51-4.
22. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.
23. Mathieu C, Badenhop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(6):261-6.
24. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, et al. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008;51(8):1391-8.
25. Liu C, Lu M, Xia X, et al. Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children: a meta-analysis. *Nutr Hosp* 2015;32(4):1591-4.
26. Ginanjar E, Sumariyono, Setiati S, et al. Vitamin D and autoimmune disease. *Acta Med Indones* 2007;39(3):133-41.
27. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009;124(3):e371-9.
28. Hirschler V, Maccallini G, Sanchez M, et al. Improvement of Apolipoprotein B in Argentine Indigenous School Children after Vitamin D Supplementation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2015;13(2):137-45.
29. Hirschler V, Molinari C, Maccallini G, et al. Status of Dyslipidemia in Vitamin D Supplemented Argentinean Indigenous Children Versus A Non-supplemented Mixed Population Group. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2015;13(2):129-36.
30. Hirschler V, Maccallini G, Tamborenea MI, et al. Improvement in lipid profile after vitamin D supplementation in indigenous Argentine school children. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2014;12(1):42-9.
31. Pyrzak B, Witkowska-Sędek E, Krajewska M, et al. Metabolic and immunological consequences of vitamin D deficiency in obese children. *Adv Exp Med Biol* 2015;840:13-9.
32. Dror Y, Giveon SM, Hoshen M, et al. Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a nonlinear association. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):2160-7.
33. Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes* 2015;6(8):1057-64.
34. Margulies SL, Kurian D, Elliott MS, et al. Vitamin D deficiency in patients with intestinal malabsorption syndromes—think in and outside the gut. *J Dig Dis* 2015;16(11):617-33.
35. Norton L, Page S, Sheehan M, et al. Prevalence of inadequate vitamin D status and associated factors in children with cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract* 2015;30(1):111-6.
36. Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, et al. Vitamin D Status in Children with Cystic Fibrosis. Associations with Inflammation and Bacterial Colonization. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(2):205-10.
37. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1082-93.
38. Caruso R, Pallone F, Stasi E, et al. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Ann Med* 2013;45(8):522-31.
39. Tanpowpong P, Camargo CA. Early-life vitamin D deficiency and childhood-onset coeliac disease. *Public Health Nutr* 2014;17(4):823-6.
40. Capriles VD, Martini LA, Arêas JAG. Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet. *Nutr Rev* 2009;67(10):599-606.

41. Le Roy OC, Rebollo GM, Moraga FM, et al. Nutrición del Niño con Enfermedades Neurológicas Prevalentes. *Rev Chil Pediatr* 2010;81(2):103-13.
42. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127(6):e1513-20.
43. Łuczyńska A, Logan C, Nieters A, et al. Cord blood 25(OH) D levels and the subsequent risk of lower respiratory tract infections in early childhood: the Ulm birth cohort. *Eur J Epidemiol* 2014;29(8):585-94.
44. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis* 2015;15:487.
45. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91(5):1255-60.
46. Tang JY, Epstein EH. Vitamin D and skin cancer. In: Feldman J, Pike W, Adams J. Vitamin D. 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier; 2011:1751-62. doi:10.1016/B978-0-12-381978-9.10089-7.
47. Xiao L, Xing C, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015;114(7):1026-34.
48. Einisman H, Reyes ML, Angulo J, et al. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(6):545-50.
49. Kerley CP, Hutchinson K, Cormican L, et al. Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(4):404-12. doi:10.
50. Villamor E, Marin C, Mora-Plazas M, et al. Vitamin D deficiency and age at menarche: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2011;94(4):1020-5.
51. Kao KT, Abidi N, Ranasinha S, et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. *J Paediatr Child Health* 2015;51(12):1207-13.
52. Davie M, Lawson DE. Assessment of plasma 25-hydroxyvitamin D response to ultraviolet irradiation over a controlled area in young and elderly subjects. *Clin Sci (Lond)* 1980;58(3):235-42.
53. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122(2):398-417.
54. Holmlund-Suila E, Viljakainen H, Hytinen T, et al. High-dose vitamin D intervention in infants--effects on vitamin D status, calcium homeostasis, and bone strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):4139-47.
55. Oliveri B, Cassinelli H, Mautalen C, et al. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150000 IU of vitamin D. *Eur J Clin Nutr* 1996;50(12):807-10.
56. Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, et al. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2016;71(7):1001-9.
57. Boucher BJ. The 2010 recommendations of the American Institute of Medicine for daily intakes of vitamin D. *Public Health Nutr* 2011;14(4):740.
58. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, et al. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):651-4.

Hematoma de la vaina de los rectos en un recién nacido macrosómico después de un parto distócico. A propósito de un caso

Rectus sheath hematoma in a macrosomic neonate following difficult delivery.
Case report

Dra. Suzan Gunduz^a, Dra. Semra Kara^b, Dra. Ayşe Aktas^c, Dr. Abdulkadir Eren^b y Dr. Vedat Bakan^d

RESUMEN

La macrosomía es un factor de riesgo de traumatismos obstétricos y se asocia con morbilidad neonatal. El cefalohematoma y la fractura clavicular son los más frecuentes. Los traumatismos intrabdominales son poco frecuentes. El hematoma de la vaina de los rectos es una acumulación de sangre en la vaina del músculo recto mayor del abdomen. Se asocia con traumatismos, cirugías y tratamiento anticoagulante, en especial en los adultos y las personas de edad avanzada. En este artículo presentamos el caso de un recién nacido de sexo masculino con parto vaginal distócico. Durante el examen físico se observó un hematoma periumbilical de 1 x 1 cm y un cefalohematoma parietal de 1 x 1 cm. En la ecografía abdominal y la tomografía computada del abdomen se observó un hematoma de la vaina del recto derecho de 7 x 4 x 2 cm.

Palabras clave: hematoma de la vaina de los rectos, macrosomía fetal, traumatismos obstétricos, recién nacidos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e82>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e82>

Cómo citar: Gunduz S, Kara S, Aktas A, et al. Hematoma de la vaina de los rectos en un recién nacido macrosómico después de un parto distócico. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e82-e84.

INTRODUCCIÓN

Los traumatismos obstétricos son una causa significativa de morbilidad neonatal. Entre los factores que incrementan el riesgo de traumatismos obstétricos se incluyen macrosomía (peso fetal mayor a 4000 g), obesidad materna, presentación podálica, parto vaginal instrumentado (es decir, con fórceps o ventosa), tamaño materno pequeño y presencia de anomalías pélvicas maternas. La incidencia general de traumatismos obstétricos es aproximadamente del 2% y del 1,1% en los partos vaginales únicos y por cesárea, respectivamente. El traumatismo obstétrico intrabdominal es poco frecuente y consiste básicamente de una ruptura o hemorragia subcapsular hacia el hígado, el bazo y las glándulas suprarrenales.¹

El hematoma de la vaina de los rectos es la acumulación de sangre en la vaina del músculo recto mayor del abdomen y puede presentarse debido al daño directo al músculo propiamente dicho o al desgarro de uno de los vasos epigástricos superiores o inferiores que corren a lo largo de la cara posterior. Su etiología abarca traumatismo, cirugías, inyecciones de fármacos por vía subcutánea, tratamiento anticoagulante, enfermedades hemáticas, hipertensión, tos, ejercicio físico y embarazo; raramente, se produce de manera espontánea. El hematoma de la vaina de los rectos es una afección poco frecuente pero importante que causa dolor abdominal en los adultos.²

En este artículo presentamos el caso de un recién nacido macrosómico con hematoma de la vaina de los rectos después de un parto distócico.

A propósito de un caso

Un bebé de sexo masculino de 4530 g nació por parto vaginal a las 40 semanas de gestación de una madre de 25 años (grávida: 2, para: 2); los puntajes de Apgar fueron 7 en el minuto 1 y 9 en el minuto 5. Se trató de un parto distócico; se realizaron maniobras de extracción pero no se

- Turgut Özal Üniversitesi, Departamento de Pediatría, Angora, Turquía.
- Turgut Özal Üniversitesi, Departamento de Pediatría, División de Neonatología, Angora, Turquía.
- Turgut Özal Üniversitesi, Departamento de Radiología, Angora, Turquía.
- Turgut Özal Üniversitesi, Departamento de Cirugía Pediátrica, Angora, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Suzan Gunduz: akinsuzan@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-1-2016

Aceptado: 12-7-2017

utilizaron fórceps ni ventosa. En los análisis de la madre no se observó coagulopatía y ella no estaba recibiendo anticoagulantes. Durante el examen físico inmediatamente después del nacimiento se observó un hematoma periumbilical de 1 x 1 cm y un cefalohematoma de 1 x 1 cm en el área parietoccipital. A las 3 horas de vida, la concentración de hemoglobina era de 13,6 g/dl, el hematocrito era del 41%, las plaquetas eran 191 000 U/l, el tiempo de tromboplastina parcial

activado (TTPa) era de 27,5 segundos, el tiempo de protrombina (TP) era de 15,7 segundos, la razón internacional normalizada (RIN) era de 1,23 y la bilirrubina total era de 8,9 mg/dl. El resto de los análisis bioquímicos eran normales. En una ecografía abdominal se observó una masa tumoral de 66 x 16 mm con líquido entre el ombligo y la porción inferior del esternón, que desplazaba los lóbulos derecho e izquierdo del hígado hacia la parte posterior (Figura 1). En una

FIGURA 1. En la ecografía en escala de grises se observa un hematoma hipoecoico en la parte delantera del lóbulo izquierdo del hígado (entre los cursores)

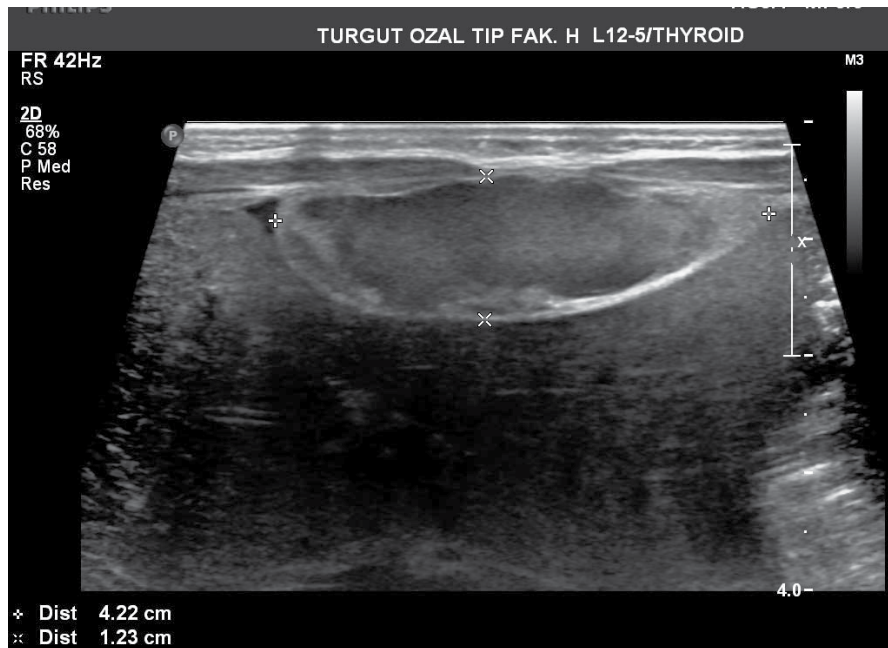
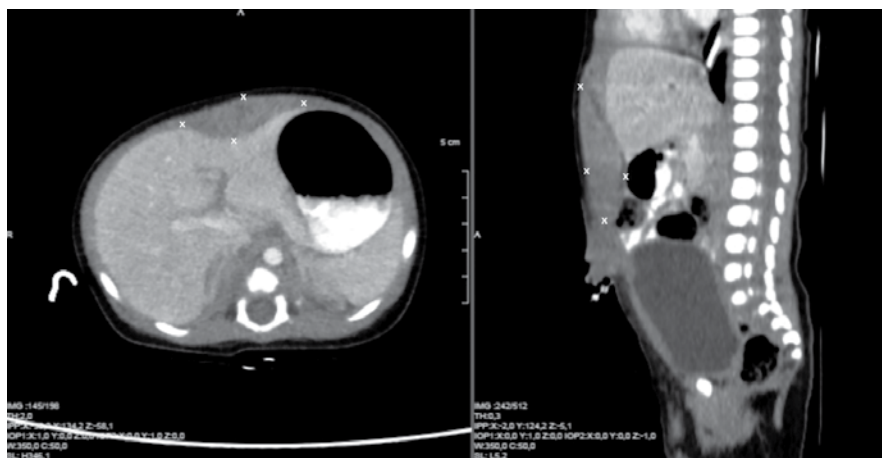


FIGURA 2. Plano transversal y plano frontal de tomografía computada del abdomen donde se observa hematoma de la vaina de los rectos



tomografía computada del abdomen se observó un hematoma de 7 x 4 x 2 cm en la vaina del recto derecho (Figura 2).

En la ecografía de los tejidos superficiales se encontró un cefalohematoma de 9 x 9 mm en el área parietoccipital. En el hemograma completo a las 24 horas y a las 36 horas del ingreso, la hemoglobina era de 12,4 g/dl y 14,3 g/dl, respectivamente, y la bilirrubina total era de 10,2 mg/dl y 10,8 mg/dl, respectivamente. Se inició la lactancia después del nacimiento y no se requirió ningún otro tratamiento. Al paciente se le realizó un seguimiento frecuente mediante examen físico, hemograma completo y análisis de la concentración de bilirrubina, y no se observaron anomalías. Se le dio el alta a los 5 días de vida. Hoy tiene 5 meses de edad y no se observa ninguna patología en el examen físico ni en la ecografía abdominal.

DISCUSIÓN

El índice de traumatismos obstétricos es de alrededor del 2% en los partos vaginales normales con presentación cefálica y del 1,1% en las cesáreas.³ Los traumatismos obstétricos incluyen lesiones de los tejidos blandos (moretones, petequias, necrosis de grasa subcutánea, úlcera y perforación), cefalohematoma, tumor del parto, hemorragia intracraneal espontánea, lesión medular, lesión del plexo braquial (parálisis de Erb y parálisis de Klumpke), parálisis facial, lesión osteomuscular (fractura clavicular y tortícolis) y lesión isquémica hipóxica.⁴ En la mayoría de los estudios, el cefalohematoma y la fractura clavicular fueron los traumatismos obstétricos más frecuentes.⁵ La incidencia de estos traumatismos ha disminuido gracias a los avances en la atención obstétrica y el diagnóstico prenatal. Sin embargo, la macrosomía es un factor de riesgo importante de traumatismo obstétrico; y el traumatismo obstétrico intrabdominal es poco frecuente.¹ La ecografía es la mejor opción para diagnosticar los traumatismos obstétricos intrabdominales, y puede realizarse a pie de cama. La tomografía computada también sirve para obtener información diagnóstica útil.

Se debe observar al paciente para detectar posibles complicaciones, tales como ictericia, hipovolemia, choque hipovolémico, y establecer los tratamientos posibles para cada afección. El tratamiento del hematoma de la vaina de los rectos puede ser farmacológico o invasivo. La elección se determina según la condición del paciente. El manejo farmacológico es el

tratamiento principal. Este consiste en reposo, analgesia, control de los factores predisponentes, compresión del hematoma, aplicación de hielo y, de ser necesario, neutralización de la anticoagulación, rehidratación o transfusión sanguínea y fototerapia para la ictericia.¹ Debe considerarse el control de la hemorragia invasiva por el hematoma de la vaina de los rectos en los pacientes hemodinámicamente inestables que no responden a la rehidratación, cuyos hematomas se agrandan, o que muestran irritación peritoneal grave o signos de síndrome compartimental abdominal.⁶

Se realizó el seguimiento de este recién nacido; la lactancia se inició después del nacimiento y no se requirieron tratamientos médicos ni invasivos.

Si bien el hematoma de la vaina de los rectos se asocia con traumatismo, cirugías, inyecciones de fármacos por vía subcutánea y tratamiento anticoagulante en las personas de edad avanzada, en la bibliografía no se observaron casos en recién nacidos.^{7,8}

Hasta donde sabemos, este es el primer caso de hematoma de la vaina de los rectos en un recién nacido macrosómico. El objetivo de la presentación de este caso era destacar el hematoma de la vaina de los rectos como traumatismo obstétrico en un recién nacido macrosómico. Los profesionales de la salud que se especializan en la atención neonatal deben considerar este traumatismo obstétrico poco frecuente en los recién nacidos macrosómicos. ■

REFERENCIAS:

1. Uhing MR Management of birth injuries. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(4):1169-86.
2. Hatjipetrou A, Anyfantakis D, Kastanakis M. Rectus sheath hematoma: a review of the literature. *Int J Surg* 2015;13:267-71.
3. Demissie K, Rhoads GG, Smulian JC, et al. Operative vaginal delivery and neonatal and infant adverse outcomes: population based retrospective analysis. *BMJ* 2004;329(7456):24-9.
4. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, et al. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1372-8.
5. Warke C, Malik S, Chokhandre M, et al. Birth Injuries - A Review of Incidence, Perinatal Risk Factors and Outcome. *Bombay Hosp J* 2012;54(2):202-8.
6. Jafferbhoy SF, Rustum Q, Shiwani MH. Abdominal compartment syndrome: a fatal complication from a rectus sheath haematoma. *BMJ Case Rep* 2012;2012:bcr1220115332.
7. Maharaj D, Ramdass M, Teelucksingh S, et al. Rectus sheath haematoma: a new set of diagnostic features. *Postgrad Med J* 2002;78(926):755-6.
8. Fitzgerald JE, Fitzgerald LA, Anderson FE, et al. The changing nature of rectus sheath haematoma: case series and literature review. *Int J Surg* 2009;7(2):150-4.

Rectus sheath hematoma in a macrosomic neonate following difficult delivery. Case report

Suzan Gunduz^a, M.D., Semra Kara^b, M.D., Ayşe Aktas^c, M.D., Abdulkadir Eren^b, M.D. and Vedat Bakan^d, M.D.

ABSTRACT

Macrosomia is a risk factor for birth injuries and is associated with neonatal morbidity and mortality. Cephalohematoma and clavicular fracture are the most frequent birth injuries. Intraabdominal injuries are uncommon birth injuries. Rectus sheath hematoma (RSH) is an accumulation of blood in the sheath of rectus abdominis muscle. It is associated with trauma, operations and anticoagulant therapy, especially in adults and elders. We present a macrosomic male neonate with difficult vaginal delivery, who had in the physical examination periumbilical ecchymose of 1x1 cm and a parietal cephalohematoma of 1x1 cm. The abdominal ultrasonogram and the computed tomography scan of the abdomen showed a 7x4x2 cm right rectus sheath hematoma.

Key words: rectus sheath hematoma, macrosomia fetal, birth injury, neonates.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e82>

To cite: Gunduz S, Kara S, Aktas A, et al. Rectus sheath hematoma in a macrosomic neonate following difficult delivery. Case report. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e82-e84.

INTRODUCTION

Birth injuries are a significant cause of neonatal morbidity and mortality. Factors that increase the risk of birth injuries include macrosomia (fetal weight greater than 4000 g), maternal obesity, breech presentation, operative vaginal delivery (ie, the use of forceps or vacuum during delivery), small maternal size, and the presence of maternal pelvic anomalies. The

overall incidence of birth injuries is about 2 and 1.1 percent in singleton vaginal and cesarean deliveries, respectively. Intra-abdominal birth trauma is uncommon and primarily consists of rupture or subcapsular hemorrhage into the liver, spleen, and adrenal gland.¹

Rectus sheath hematoma (RSH) is the accumulation of blood in the sheath of rectus abdominis muscle and it can develop owing to direct damage to the muscle itself or tearing in one of the superior or inferior epigastric vessels that run along its posterior aspect. The etiology includes trauma, operations, subcutaneous drug injections, anticoagulant therapy, hematological diseases, hypertension, coughing, physical exercise and pregnancy; it rarely occurs spontaneously. Rectus sheath hematoma is a rarely seen but important disease causing abdominal pain in adults.²

We reported a macrosomic neonate with rectus sheath hematoma following difficult delivery.

Case report

A 4530 g male infant was born at 40 weeks' gestation to a 25-year-old gravida 2 para 2 mother with vaginal delivery; the Apgar scores were at first and 5th minutes 7 and 9, respectively. It was a difficult delivery; extraction maneuvers were performed, but forceps or vacuum were not used. The mother had no coagulopathy in tests and she was not receiving any anticoagulants. Physical examination just after delivery revealed a periumbilical ecchymose of 1x1 cm and a cephalohematoma of 1x1 cm on his parietooccipital area. At 3 hours of life the hemoglobin level was 13.6 g/dL, hematocrit 41%, platelet 191000 /UL, activated partial thromboplastin time (aPTT) 27.5 sec, prothrombin time (PT) 15.7 sec, international normalized ratio (INR) 1.23 and total bilirubin 8.9 mg/dl. The other biochemical tests were normal. An abdominal ultrasonogram showed a 66x16 mm mass with fluid levels between umbilicus and inferior sternum, and it displaced left and right liver lobes to posterior (*Figure 1*). A follow-up computed tomography (CT) scan of the abdomen showed a

- Turgut Ozal University, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey
- Turgut Ozal University, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Ankara, Turkey
- Turgut Ozal University, Department of Radiology, Ankara, Turkey
- Turgut Ozal University, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey.

E-mail address:

Suzan Gunduz, M.D.: akinsuzan@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 1-7-2016

Accepted: 7-12-2017

7x4x2 cm right rectus sheath hematoma (Figure 2).

A superficial tissue ultrasonogram showed a 9x9 mm cephalohematoma on the parietooccipital area. Complete blood cell count examination on the 24th hour and 36th hour of admission revealed hemoglobin values of 12.4 g/dl and 14.3 g/dl, respectively, while total bilirubin levels were at 10.2 mg/dl and 10.8 mg/dl, respectively. Breastfeeding was initiated after birth and no other treatment was required. We follow-up

the patient frequently by physical examination, complete blood count and bilirubin levels without abnormal findings. He discharged home on his 5th day. He is 5 months old and has no pathology in his physical examination and abdominal ultrasonogram.

DISCUSSION

Rate of birth trauma is about 2% in normal vaginal delivery with cephalic presentation and

FIGURE 1. Gray-scale US shows hypochoic hematoma located in front of the left lobe of liver (between cursors)

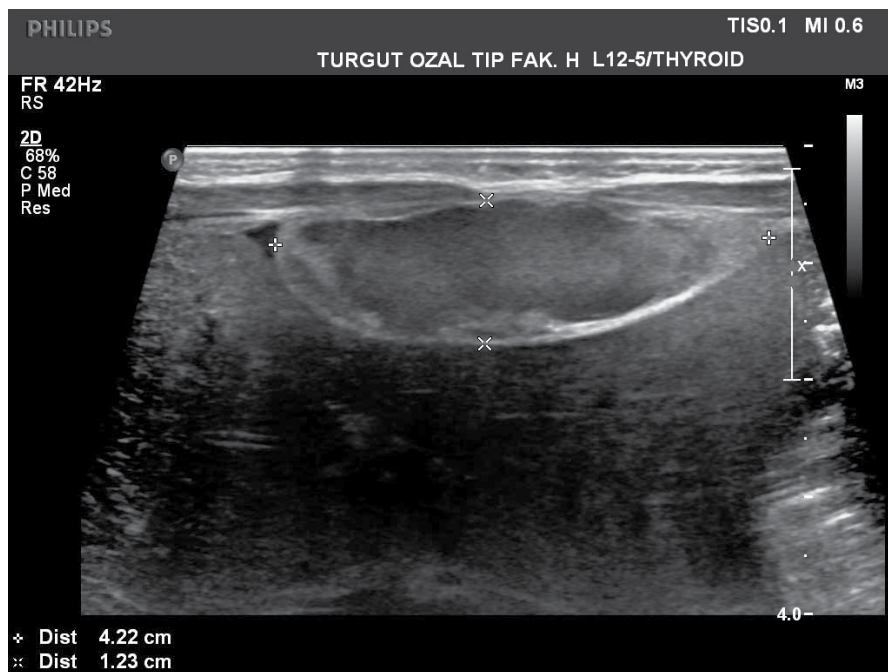
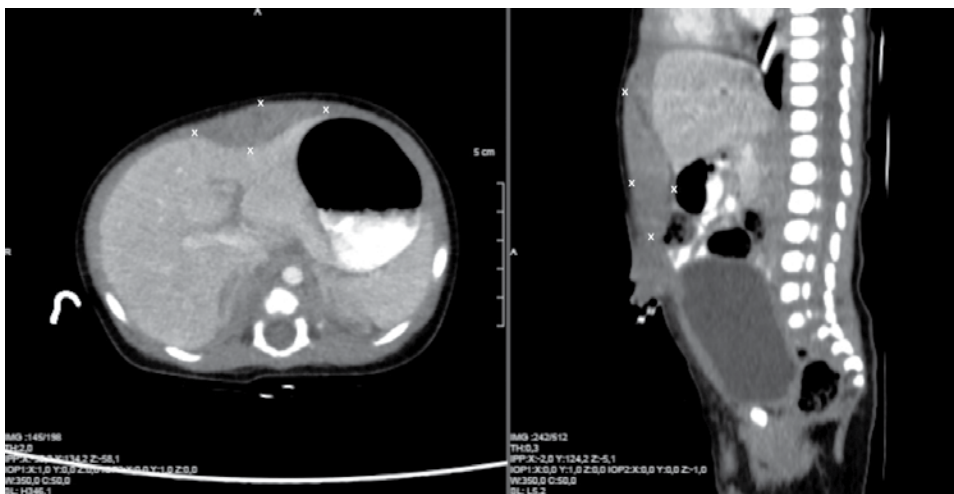


FIGURE 2. Axial and coronal CT scan of the abdomen show hematoma of rectus sheath



1.1% in cesarean section.³ Birth injuries include soft tissue injuries (bruises, petechiae, subcutaneous fat necrosis, ulceration, and perforation), cephalohematoma, caput succedaneum, spontaneous intracranial hemorrhage, spinal cord injury, brachial plexus injury (Erb's palsy and Klumpke's paralysis), facial nerve palsy, musculoskeletal injury (clavicular fracture and torticollis), and hypoxic-ischemic injury.⁴ In most studies cephalohematoma and clavicular fracture were the most frequent birth injuries.⁵ The incidence of birth injuries has declined with improvements in obstetrical care and prenatal diagnosis. However macrosomia is an important risk factor of birth injury; intra-abdominal birth trauma is uncommon.¹ Ultrasonography is the best modality to diagnose intra-abdominal birth injuries and can be performed at the bedside. Computed tomography can also provide useful diagnostic information.

The patient must be observed in regards of possible complications such as jaundice, hypovolemia, hypovolemic shock and the possible treatments for each condition. RSH treatment could be conservative or invasive. Treatment choice is determined by the patient's condition. Main therapy is conservative management. Conservative treatment consists of rest, analgesia, management of predisposing factors, compression of hematoma, ice treatment and if needed reversal of anticoagulation, volume expansion or blood transfusion, and phototherapy for jaundice.¹ Invasive hemorrhage control of RSH should be considered in patients hemodynamically unstable that don't respond to volume expansion, with enlarging hematomas, patients that show severe peritoneal irritation or

signs of abdominal compartment syndrome.⁶

We follow-up this neonate, breastfeeding was initiated after birth and neither conservative nor invasive management was required.

However RSH is associated with trauma, operations, subcutaneous drug injections and anticoagulant therapy in elders we did not encounter any neonatal case in the literature.^{7,8}

To the best of our knowledge this is the first case of RSH in an injured macrosomic neonate. We aimed to present this case for emphasising RSH as a birth injury in a macrosomic baby. Health care providers especially caring for newborns must keep in mind this rare injury in macrosomic neonates. ■

REFERENCES:

1. Uhing MR Management of birth injuries. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(4):1169-86.
2. Hatjipetrou A, Anyfantakis D, Kastanakis M. Rectus sheath hematoma: a review of the literature. *Int J Surg* 2015;13: 267-71.
3. Demissie K, Rhoads GG, Smulian JC, et al. Operative vaginal delivery and neonatal and infant adverse outcomes: population based retrospective analysis. *BMJ* 2004;329(7456):24-9
4. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, et al. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1372-8.
5. Warke C, Malik S, Chokhandre M, et al. Birth Injuries- A Review of Incidence, Perinatal Risk Factors and Outcome. *Bombay Hosp J* 2012;54(2):202-8.
6. Jafferbhoy SF, Rustum Q, Shiwani MH. Abdominal compartment syndrome: a fatal complication from a rectus sheath haematoma. *BMJ Case Rep* 2012;2012:bcr1220115332.
7. Maharaj D, Ramdass M, Teelucksingh S, et al. Rectus sheath haematoma: a new set of diagnostic features. *Postgrad Med J* 2002;78(926):755-6.
8. Fitzgerald JE, Fitzgerald LA, Anderson FE, et al. The changing nature of rectus sheath haematoma: case series and literature review. *Int J Surg* 2009;7(2):150-4.

Síndrome de Horner congénito. Caso clínico

Congenital Horner syndrome. Case report

Dra. Romina B. Vera Olivera^a, Dra. Loreley Fernández^a, Dra. Ana P. Arias^a, Dr. Diego Ballarino^a y Dra. Andrea Jara^a

RESUMEN

El síndrome de Horner está caracterizado por la siguiente tríada de signos clínicos: miosis, ptosis y anhidrosis facial. A su vez, pueden aparecer heterocromía del iris, inyección conjuntival, eritema facial, mucosa nasal congestiva y enoftalmos aparente secundario a la disminución de la hendidura palpebral. Es causado por una interrupción de la vía simpática, que se extiende desde el hipotálamo hasta la órbita. Debido a que dicha vía no se decusa, los signos son homolaterales a la lesión de esta. Tradicionalmente, se lo clasifica en congénito y adquirido. En ocasiones, se asocia a neoplasias, como el neuroblastoma. Sigue siendo controversial qué estudios de imágenes se deberían solicitar en forma protocolizada frente a un paciente con este síndrome neurológico. Se presenta el caso de un lactante de 45 días de vida con síndrome de Horner congénito.

Palabras clave: síndrome de Horner, neuroblastoma.

ABSTRACT

Horner syndrome is characterized by the following triad of clinical signs: miosis, ptosis and facial anhidrosis. In addition, iris heterochromia, conjunctival injection, facial erythema, congestive nasal mucosa and apparent enophthalmos secondary to the reduction of the palpebral fissure can appear. It is caused by an interruption of the sympathetic pathway that extends from the hypothalamus to the orbit. Because there is no decussation, the signs are homolateral to the lesion. Traditionally, it is classified as congenital and acquired. Occasionally, it is associated with neoplasias such as neuroblastoma. It remains controversial what imaging studies should be requested as a protocolized workup of this neurological syndrome in a patient. We report the case of a 45-day-old infant with congenital Horner syndrome.

Key words: Horner syndrome, neuroblastoma.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e85>

Cómo citar: Vera Olivera RB, Fernández L, Arias AP, et al. Síndrome de Horner congénito. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e85-e87.

a. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez",
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Romina B. Vera Olivera: rominsvera31@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-2-2017

Aceptado: 10-7-2017

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Horner sobreviene cuando ocurre una lesión a nivel de la vía simpática. Los signos clínicos son homolaterales a ella. La tríada que lo caracteriza consiste en miosis, ptosis y anhidrosis facial. A su vez, se pueden presentar otros signos clínicos, como inyección conjuntival, eritema facial, mucosa nasal congestiva, enoftalmos aparente secundario a la disminución de la hendidura palpebral y heterocromía del iris, que puede aparecer si el síndrome es congénito o si se desarrolla antes de los 2 años de vida. Esto último se debe a la ausencia del efecto trófico del sistema simpático sobre los melanocitos del iris.¹

Fue descrito por primera vez en animales por un fisiólogo francés llamado Claude Bernard en el año 1852. Posteriormente, un oftalmólogo suizo llamado Johann Friedrich Horner describió el síndrome en seres humanos en el año 1869.²

La vía simpática está integrada por 3 neuronas: la primera se encuentra en el hipotálamo, desciende por el tronco encefálico y luego por la médula espinal hasta hacer sinapsis con la segunda neurona a la altura de los segmentos medulares C8-T3. Posteriormente, esta neurona ingresa a nivel del ápice pulmonar y luego asciende por la cadena simpático-cervical hasta alcanzar la tercera neurona en el ganglio cervical superior a la altura del ángulo de la mandíbula. Por último, las fibras nerviosas posganglionares ascienden por la túnica adventicia de la arteria carótida interna y luego ingresan al seno cavernoso hasta alcanzar la órbita en donde inervan al músculo dilatador del iris, al músculo tarsal superior o de Müller, al músculo tarsal inferior y brindan inervación a las glándulas sudoríparas faciales e inervación vasomotora.¹⁻³

En este trabajo, se presenta el caso de un lactante con síndrome de Horner congénito (SHC).

CASO CLÍNICO

Paciente de 45 días de vida de sexo masculino, nacido por cesárea debido a una cesárea anterior, de término, con peso adecuado para la edad gestacional (3650g), sin antecedentes

perinatólogicos para destacar. Consulta por presentar ptosis palpebral derecha congénita. Al momento del examen físico, se constatan miosis, ptosis palpebral y enoftalmos derechos.

Se observa heterocromía del iris (*Figura 1*). Ojo izquierdo, de características normales. No presenta otros datos positivos. Es evaluado por los servicios de Oftalmología, Neurología y Oncohematología, quienes sugieren realizar los siguientes estudios a fin de descartar una causa oncológica: ecografía cerebral, ecografía abdominal, radiografía de tórax de frente y de perfil, y tomografía computada cervical, torácica, abdominal y pelviana; dentro de los límites normales (DLN). Se realiza un análisis de laboratorio: hemograma, lactato deshidrogenasa, hepatograma y función renal: DLN. Se asume el caso como SHC idiopático. Se indica realizar un seguimiento evolutivo del paciente. Último control de salud realizado a los 13 meses de edad: sin nuevos hallazgos en el examen físico.

DISCUSIÓN

La incidencia estimada del síndrome de Horner en pacientes menores de 19 años es de 1,42 cada 100 000.¹

En pediatría, se lo suele clasificar en congénito o adquirido. La causa más frecuente del SHC es el trauma obstétrico. No obstante, se han reportado casos secundarios a timo ectópico cervical, malformación vascular, neuroblastoma congénito y varicela congénita.¹⁴ El paciente presentado no tiene antecedentes perinatólogicos y su madre refiere haber notado la ptosis palpebral y la heterocromía del iris del ojo derecho desde el nacimiento. En cuanto al síndrome de Horner

adquirido (SHA), dentro de sus causas se encuentran intervención, trauma, neoplasia, infección y malformación vascular.⁴ A su vez, existen casos idiopáticos, tanto congénitos como adquiridos.⁴

Además, se han descrito casos de síndrome de Horner intermitente, el cual se asoció a la cefalea en racimos y a lesiones de la médula espinal.⁵

En ocasiones, el paciente presenta otros hallazgos asociados al síndrome de Horner que orientan el diagnóstico etiológico. La mayor dificultad se da en aquellos pacientes en los que el examen físico no brinda información suficiente para localizar la lesión.

Respecto a su evaluación clínica y manejo, sigue siendo motivo de controversia. La principal preocupación es que puede estar asociado a una enfermedad maligna, principalmente, al neuroblastoma. Este último es el tumor sólido extracraneal más común en niños menores de 5 años.⁴ Su localización más frecuente es abdominal (60%), seguida de torácica (15%), pelviana (5%) y cervical (5%).⁶

La localización de la lesión de la vía simpática mediante el uso de pruebas farmacológicas es útil en adultos, pero, en pacientes pediátricos, puede arrojar resultados equívocos.^{6,7} Las catecolaminas urinarias se encuentran elevadas en un 90-95% de los pacientes con neuroblastoma. Sin embargo, la elevación de las catecolaminas urinarias depende del tamaño del tumor y se sabe que la mayor parte de los casos de neuroblastoma torácico apical o cervical causantes de síndrome de Horner son tumores localizados, de biología favorable.⁷ Se han reportado casos de pacientes con síndrome de Horner asociado a neuroblastoma con dosaje de

FIGURA 1. Miosis, ptosis palpebral, enoftalmos y heterocromía del iris derechos



catecolaminas urinarias DLN. No obstante, dicho estudio es de interés cuando se busca descartar el diagnóstico de neuroblastoma.¹

Respecto a los estudios por imágenes, la resonancia magnética y la tomografía computada son los más sensibles para detectar un neuroblastoma.⁶ En el caso presentado, se optó por la tomografía computada. La resonancia magnética es preferible debido a su mejor resolución para evaluar las estructuras paravertebrales.⁷ Mahoney et al.⁷ sugieren realizar resonancia magnética con y sin contraste de la cabeza, cervical y torácica a todo paciente con síndrome de Horner sin un diagnóstico conocido para descartar un proceso neoplásico subyacente. A su vez, Jeffery et al.⁸ recomiendan realizar imágenes de la cabeza, cervical, torácica y abdominal a todo paciente con SHA no causado por una intervención u otra lesión conocida que afecte la vía oculosimpática.

Si se sospecha una localización posganglionar de la lesión o no se encuentra otra etiología clínica, algunos autores sugieren realizar un estudio angiográfico de los vasos sanguíneos cervicales.¹

El seguimiento evolutivo de los pacientes con síndrome de Horner idiopático diagnosticado durante el primer año de vida, en los cuales se descartó patología oncológica mediante estudios por imágenes, no suele poner en evidencia patologías no identificadas anteriormente causantes de dicho síndrome.⁶

CONCLUSIONES

El síndrome de Horner es causado por la interrupción de la vía oculosimpática, que se extiende desde el hipotálamo hasta la órbita. Es importante buscar su causa, ya que puede estar asociado a una neoplasia. Hace falta mayor evidencia clínica para poder definir qué estudios de imágenes se deberían solicitar en forma protocolizada frente a un paciente con este síndrome neurológico. ■

REFERENCIAS

1. Barrea C, Vigouroux T, Karam J, et al. Horner syndrome in children: a clinical condition with serious underlying disease. *Neuropediatrics* 2016;47(4):268-72.
2. Lazar I, Cavari Y, Rosenberg E, et al. Horner's syndrome in patients admitted to the paediatric intensive care unit: epidemiology, diagnosis and clinical practice. *Anaesth Intensive Care* 2013;41(1):20-3.
3. Pizarro ME, Campos V, Irrarázaval S, et al. Síndrome de Horner pediátrico: Análisis de 5 casos. *Rev Chil Pediatr* 2006;77(1):61-6.
4. Smith SJ, Diehl N, Leavitt JA, et al. Incidence of pediatric Horner syndrome and the risk of neuroblastoma: a population-based study. *Arch Ophthalmol* 2010;128(3):324-9.
5. Gupta M, Leskov I, Kruger JM, et al. Intermittent Horner syndrome in a pediatric patient. *J Neuroophthalmol* 2014;34(2):149-50.
6. George NDL, Gonzalez G, Hoyt CS. Does Horner's syndrome in infancy require investigation? *Br J Ophthalmol* 1998;82(1):51-4.
7. Mahoney NR, Liu GT, Menacker SJ, et al. Pediatric Horner syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions. *Am J Ophthalmol* 2006;142(4):651-9.
8. Jeffery AR, Ellis FJ, Repka MX, et al. Pediatric Horner syndrome. *J AAPOS* 1998;2(3):159-67.

Galactosialidosis: nueva mutación *de novo* en el gen *CTSA* en un paciente afecto de la forma infantil tardía

Galactosialidosis: a new "de novo" mutation in CTSA gene in a patient with late infantile galactosialidosis

Lic. Lara García Hernández,^a Dr. Javier Sierra Sirvent,^a Dra. Laura Gort Mas,^b y Dra. María J. Coll Rosell^b

RESUMEN

La galactosialidosis (OMIM #256540) es una enfermedad metabólica lisosomal causada por mutaciones en el gen *CTSA*, que codifica la proteína protectora catepsina A. La pérdida de función de dicha proteína causa, secundariamente, un déficit combinado de dos enzimas, beta-galactosidasa y neuraminidasa. Se expone el caso de un paciente que presentó manifestaciones clínicas compatibles con el subtipo infantil tardío de galactosialidosis. El análisis bioquímico mostró déficits de las dos enzimas implicadas, mientras que el estudio molecular reveló dos mutaciones: una nueva mutación nunca antes descrita, p.His475Pro (c.1424 A>C), y una mutación previamente reportada, p.Arg441Cys (c.1321C>T), localizadas en los exones 15 y 14, respectivamente.

Palabras clave: beta-galactosidasa, gen *CTSA*, galactosialidosis, enfermedades por almacenamiento lisosomal, neuraminidasa.

ABSTRACT

Galactosialidosis (OMIM #256540) is an autosomal recessive lysosomal storage disorder caused by mutations in the *CTSA* gene, which encodes the protective protein cathepsin A. The loss of function of this protein causes a secondarily deficiency of beta-galactosidase and N-acetyl- α -neuraminidase enzymes activities. We describe the clinical, biochemical and molecular analysis of a case report with a phenotype compatible with the late infantile form. The biochemical analysis revealed deficiencies of beta-galactosidase and neuraminidase activities in dried blood spot and fibroblasts and the molecular study showed two missense mutations in the *CTSA* gene: a previously reported mutation, p.Arg441Cys (c.1321C>T), and a novel mutation, p.His475Pro (c.1424 A>C), located in exons 14 and 15, respectively.

Key words: beta-galactosidase, *CTSA* gene, galactosialidosis, lysosomal storage disorder, neuraminidase.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e88>

Cómo citar: García Hernández L, Sierra Sirvent J, Gort Mas L, et al. Galactosialidosis: nueva mutación de novo en el gen *CTSA* en un paciente afecto de la forma infantil tardía. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e88-e92.

INTRODUCCIÓN

La galactosialidosis es una enfermedad metabólica lisosomal minoritaria con transmisión autosómica recesiva. Los pacientes afectados comparten las manifestaciones clínicas típicas de enfermedad lisosomal: rasgos faciales toscos, visceromegalia, alteraciones oculares y disostosis. Se reconocen tres formas clínicas: infantil precoz, infantil tardía y juvenil o del adulto.¹

La prevalencia real de galactosialidosis es desconocida y la mayoría de los casos reportados (70%²) pertenecen a la forma juvenil/adulto, mientras que la infantil tardía es la menos prevalente, con 20 casos descritos hasta 2014.³⁻⁷

El gen *CTSA*, localizado en el cromosoma 20q13, codifica la proteína protectora catepsina A (PPCA). Un déficit primario de PPCA implica, secundariamente, un déficit combinado de las enzimas neuraminidasa y beta-galactosidasa.²

Este artículo describe las principales manifestaciones clínicas, hallazgos bioquímicos y moleculares de un paciente afecto de la forma infantil tardía de galactosialidosis, el subtipo menos prevalente. Además y por primera vez en la literatura, se reporta una nueva mutación responsable de galactosialidosis.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de padres sanos no consanguíneos de procedencia española (madre) y marroquí (padre) de 5 años de edad. Negaron antecedentes familiares de enfermedades genéticas o discapacidad intelectual. La gestación y el parto se desarrollaron sin incidencias relevantes. En la exploración física al nacer, se destacaba un aspecto macrosómico y rasgos faciales toscos con una antropometría (peso,

- Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Departamento de Pediatría, Zaragoza, España.
- Secció Errors Congènits del Metabolisme, Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERER), Barcelona, España.

Correspondencia:

Lic. Lara García Hernández: Lg440099@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-2-2017

Aceptado: 7-7-2017

longitud y perímetro craneal) con percentiles (P) en torno a P 90, acorde a las tablas de crecimiento españolas 2010.⁸ Presentaba edemas en el dorso de las manos y los pies, palpebral, hidrocele testicular y manchas mongólicas en la región lumbosacra.

A los 36 días de vida, fue hospitalizado por edemas generalizados sin proteinuria ni afectación renal, que se resolvieron espontáneamente. A los 15 meses de edad, durante el trascurso de una exploración física rutinaria, se identificó una hepatoesplenomegalia. Este hallazgo físico, junto con sus rasgos faciales, obligaron a descartar una enfermedad lisosomal. Los resultados bioquímicos urinarios y la baja actividad de las enzimas beta-galactosidasa y neuraminidasa apoyaron el diagnóstico de galactosialidosis.

Sobre la base de la edad de inicio y las principales manifestaciones, fue clasificado como forma infantil tardía de galactosialidosis.

Progresivamente, sus parámetros de crecimiento se han estancado y se han situado, en los últimos controles, en percentiles cercanos al P 70.⁸ Los rasgos faciales toscos se han intensificado: amplio hueso frontal con frente prominente, puente nasal deprimido y aplastamiento de la punta nasal, amplia boca con fino labio superior, dientes parcialmente separados sin hiperplasia gingival, implantación baja de grandes orejas y ojos discretamente exaltados. A nivel abdominal, presentaba abdomen globuloso (*Figura 1.a*) a expensas de una hepatoesplenomegalia de 4 y 2 cm, respectivamente, sin deterioro de la función hepática, así como una hernia umbilical e inguinal derecha, que requirieron corrección quirúrgica a los 19 meses. Las manchas mongólicas

aberrantes se generalizaron hasta la raíz de las extremidades (*Figura 1.b*) y se destacaron, además, engrosamiento de piel y coloración pelirroja del cabello. No se detectó ninguna afectación ecocardiográfica grave ni deterioro renal.

A partir de los 2 años, presentaba una cifoescoliosis progresiva, secundaria a un adelgazamiento del cuerpo vertebral anteroinferior, escaso desarrollo de caras superiores de cuerpos vertebrales y retrolistesis de la segunda vértebra lumbar (*Figura 1.c*).

El desarrollo psicomotor ha sido adecuado para su edad, a excepción del lenguaje, que tuvo un retraso progresivo. En pruebas de neuroimagen, no se han evidenciado lesiones en los centros de los ganglios basales, el tálamo ni los centros semioviales. El examen oftalmológico ha descartado las características manchas rojo cereza maculares y opacidades corneales. A nivel auditivo, se destacaba una hipoacusia de transmisión secundaria a otitis media serosa e hipertrofia adenoidea, que recibieron tratamiento.

Análisis y resultados bioquímicos y moleculares

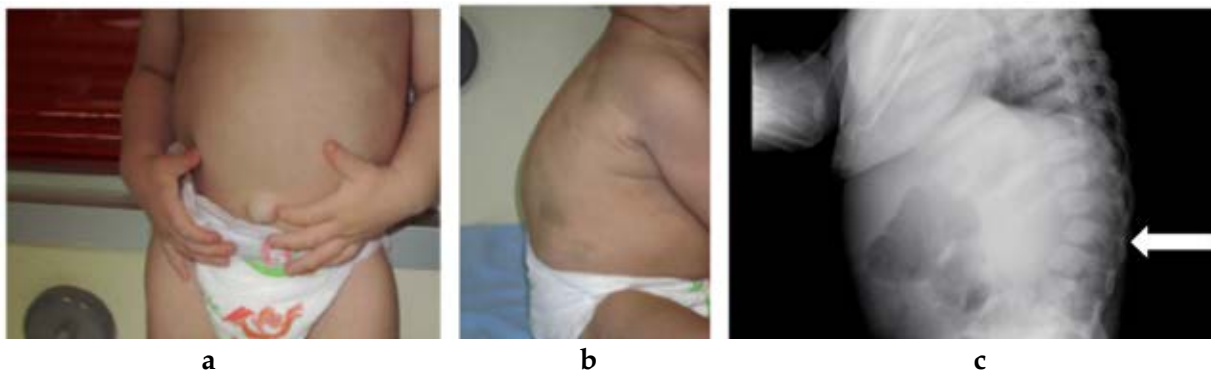
Análisis y resultados bioquímicos

Cribado metabólico en la orina: atendiendo al cuadro clínico, se estudiaron oligosacáridos y glucosaminoglucanos en la orina, los cuales demostraron estar en niveles dentro del rango de referencia. Sin embargo, el resultado del perfil de oligosacáridos estudiados por cromatografía en capa fina (CCF) confirmó que la muestra presentaba un patrón anómalo enriquecido con ácido siálico.

FIGURA 1. Características clínicas de visceromegalia y disostosis en nuestro paciente a la edad de 19 meses.

(a) Abdomen globuloso a expensas de una importante hepatoesplenomegalia; también se visualiza la hernia umbilical.

(b) Manchas mongólicas aberrantes generalizadas, así como una cifoescoliosis lumbar, secundaria a un adelgazamiento del cuerpo vertebral anteroinferior, escaso desarrollo de las caras superiores de cuerpos vertebrales y retrolistesis de la segunda vértebra lumbar (flecha) (c)



Actividades enzimáticas en sangre impregnada en papel y en fibroblastos cultivados: la actividad beta-galactosidasa fue analizada en sangre seca.⁹ Los resultados fueron de 5,6 $\mu\text{mol/L/h}$, 8% de la actividad media del rango de referencia, claramente deficiente (valor normal -VN-: 29-114). Estos resultados coincidieron con los obtenidos en el cultivo de fibroblastos de la piel, donde se detectó una actividad de beta-galactosidasa de 26 nmol/h/mg (VN: 415-2098) y de neuraminidasa de 2,3 nmol/h/mg (VN: 27-82), actividades inferiores al 10% y 5%, respectivamente, en relación con la media del rango control.

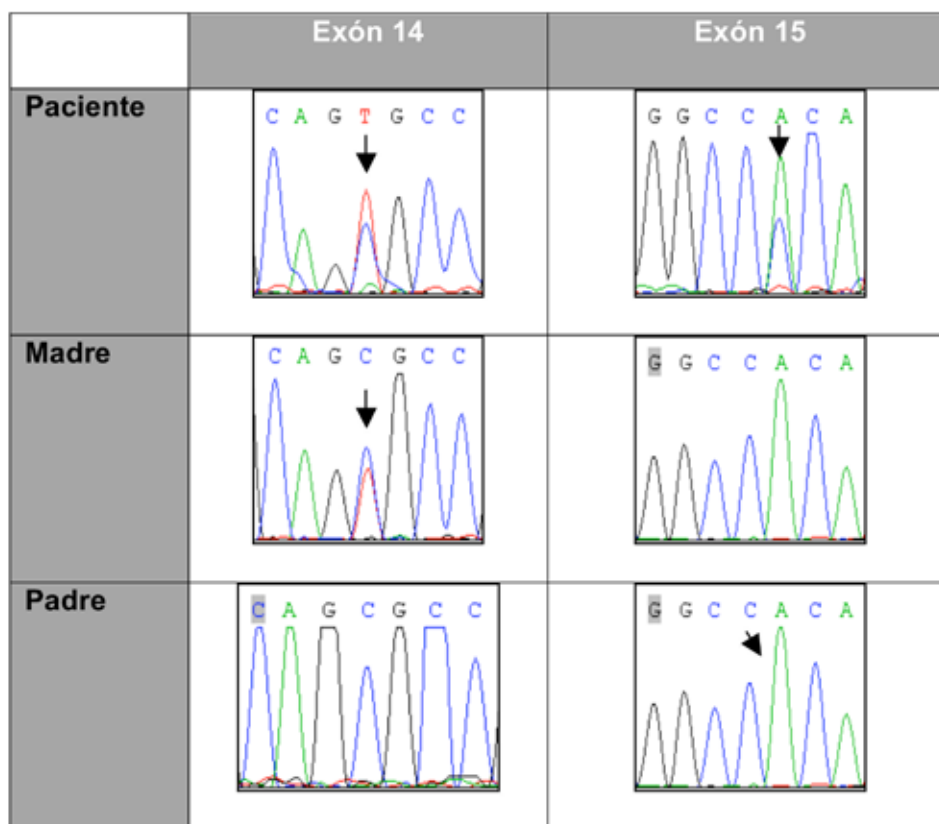
Análisis y resultados moleculares

Se realizó el análisis de secuencia del gen *CTSA* para encontrar mutaciones causantes de enfermedad (referencia de la secuencia: NM_000308). La secuenciación se realizó por Sanger utilizando el kit "Big Dye Terminator Cycle Sequencing v3.1" (Applied Biosystems, Foster

City, CA). Las reacciones de secuenciación se realizaron en un secuenciador ABI Prism[®] 3130xl Genetic Analyzer. Tal y como muestra la *Figura 2*, a través de la secuenciación Sanger del gen *CTSA*, se reveló que el paciente presentaba dos variantes de cambio de sentido: c.1321C>T (p. Arg441Cys), descrita con anterioridad en la literatura,¹⁰ y c.1424 A>C (p. His475Pro), mutación nunca antes conocida, localizadas en los exones 14 y 15, respectivamente.

En la actualidad, el paciente tiene 5 años de edad; su visceromegalia ha aumentado progresivamente de tamaño (la hepatomegalia atraviesa la línea media y alcanza la cresta ilíaca derecha) y mantiene la ausencia de afectación hepática y renal. Su cifoescoliosis lumbar ha mejorado de manera espontánea y el desarrollo cognitivo sigue acorde a su edad, a excepción de cierto retraso en el área del lenguaje. Uno de los nuevos hallazgos encontrados en los últimos controles ecocardiográficos es una leve insuficiencia mitral asintomática en la actualidad.

FIGURA 2. Análisis molecular *CTSA*: resultados secuenciados de análisis de ADN genómico de ambas mutaciones del paciente y de sus padres sanos, en los que se puede apreciar el trazado anormal de cada uno de ellos (flechas)



DISCUSIÓN

La galactosialidosis es una enfermedad metabólica lisosomal causada por el déficit combinado de las enzimas beta-galactosidasa y neuraminidasa, debido al déficit primario de la PPCA. Sobre la base de la edad de inicio y las principales manifestaciones, se distinguen 3 formas clínicas: infantil precoz, infantil tardía y juvenil/adulto.

La forma de mayor gravedad es la infantil precoz, que se asocia a *hydrops fetalis*, edemas, manchas rojo cereza maculares, visceromegalia, retraso psicomotor, disostosis y muerte precoz. La forma infantil tardía, típicamente, presenta hepatoesplenomegalia y afectación de válvulas cardíacas con mínima afectación neurológica. La forma juvenil/adulto, mayoritariamente de origen japonés,¹ presenta inicio más tardío, mayor gravedad neurológica y larga esperanza de vida y es excepcional la visceromegalia.

En nuestro caso clínico, las principales características clínicas pertenecen a la forma infantil tardía con algunos rasgos del subtipo infantil precoz. En cuanto al análisis genético, se refiere una nueva mutación nunca antes descrita.

Las tres principales manifestaciones son disostosis precoz, visceromegalia y leve retraso psicomotor. Ninguna afectación cardíaca grave ha aparecido, al contrario de lo descrito en el caso publicado por Strisciuglio et al.⁴ Nuestro paciente presenta algún rasgo característico de la forma infantil precoz (edemas generalizados y desarrollo de hernias), similar al caso publicado por Zhou et al;¹¹ sin embargo, en nuestro paciente, no existe afectación neurológica grave.

Las mutaciones en el gen *CTSA* conllevan una PPCA deficiente o, incluso, ausente y, de manera secundaria, la deficiencia de las enzimas relacionadas: beta-galactosidasa y neuraminidasa. Hasta la fecha, han sido descritas 31 mutaciones causantes de enfermedad en el gen *CTSA*.¹²

Los resultados confirmaron que el paciente era portador de dos cambios diferentes; uno de ellos era la primera vez descrito: p.His475Pro. En relación con esta mutación, el *software* predictor de patogenicidad en silicio clasificó este cambio de aminoácido en patógeno. El valor del puntaje demostró 100% de probabilidad de patogenicidad¹³ y mediante PolyPhen® 1.0¹⁴ lo cual significó patológico.

La segregación del alelo podría establecerse en su madre, portadora del cambio p.Arg441Cys, no así en el padre. Sin embargo, la paternidad se confirmó mediante el análisis *chromosome-*

specific DNA sequences polymorphic in length (STR, *short tandem repeats*) de diferentes cromosomas, que sugirió una mutación *de novo* de cambio de sentido en el ácido desoxirribonucleico (ADN) del paciente (datos no mostrados en este artículo).

Al tratarse de una enfermedad genética autosómico recesiva con solo uno de los progenitores portadores de mutación, la probabilidad de tener otro hijo afecto es muy baja; no se puede calcular la probabilidad exacta.

A pesar de que la mayoría de las enfermedades lisosomales no disponen de terapias curativas, en los últimos años, se están desarrollando nuevas líneas de investigación que esperan mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.² ■

REFERENCIAS

1. D'Azzo A, Strisciuglio P, Galjaard H. Galactosialidosis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. New York: McGraw-Hill, 1995:3811-26.
2. Hu H, Gomero E, Bonten E, et al. Preclinical dose-finding study with a liver-tropic, recombinant AAV-2/8 vector in the mouse model of galactosialidosis. *Mol Ther* 2012;20(2):267-74.
3. Kleijer WJ, Geilen GC, Janse HC, et al. Cathepsin A deficiency in galactosialidosis: studies of patients and carriers in 16 families. *Pediatr Res* 1996;39(6):1067-71.
4. Strisciuglio P, Sly WS, Dodson WE, et al. Combined deficiency of beta-galactosidase and neuraminidase: natural history of the disease in the first 18 years of an American patient with late infantile onset form. *Am J Med Genet* 1990;37(4):573-7.
5. Prada CE, Gonzaga-Jauregui C, Tannenbaum R, et al. Clinical utility of whole-exome sequencing in rare diseases: Galactosialidosis. *Eur J Med Genet* 2014;57(7):339-44.
6. Kiss A, Zen PR, Bittencourt V, et al. A Brazilian galactosialidosis patient given renal transplantation: a case report. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S205-8.
7. Takiguchi K, Itoh K, Shimamoto M, et al. Structural and functional study of K453E mutant protective protein/cathepsin A causing the late infantile form of galactosialidosis. *J Hum Genet* 2000;45(4):200-6.
8. Ferrández Longás A, Baguer L, Labarta JL, et al. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Zaragoza: Fundación Andrea Prader, 2005.
9. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, et al. Tay-Sachs and Sandhoff diseases: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta* 2002;318(1-2):133-7.
10. Kostadinov S, Shah BA, Alroy J, et al. A case of galactosialidosis with novel mutations of the protective protein/cathepsin a gene: diagnosis prompted by trophoblast vacuolization on placental examination. *Pediatr Dev Pathol* 2014;17(6):474-7.
11. Zhou XY, van der Spoel A, Rottier R, et al. Molecular and biochemical analysis of protective protein/cathepsin A mutations: correlation with clinical severity in galactosialidosis. *Hum Mol Genet* 1996;5(12):1977-87.

12. Qiagen Bioinformatics. Biobase database. 2017. [Consulta: 12 de julio de 2017]. Disponible en: https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/search_gene.php.
13. J. Craig Venter Institute. SIFT predictor. 2017. [Consulta: 12 de julio de 2017]. Disponible en: <http://sift.jcvi.org>.
14. Harvard University. PolyPhen® 1.0. 2017. [Consulta: 12 de julio de 2017]. Disponible en: <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>.

Tratamiento con desmopresina sublingual en dos lactantes con hidranencefalia y diabetes insípida central

Treatment with sublingual desmopressin in two infants with hydranencephaly and central diabetes insipidus

Dr. Gustavo R. Marín^a, Dra. Berta Baspineiro^b y Dra. Iris Vilca^b

RESUMEN

La diabetes insípida central es una patología infrecuente en pediatría ocasionada por un déficit de vasopresina. Sus manifestaciones clínicas principales son poliuria y polidipsia. Las malformaciones cerebrales son una de las principales causas. La desmopresina es la droga sintética de elección para el tratamiento. Una de las vías de administración es la sublingual y su uso en lactantes es muy limitado. Se describe a dos lactantes con hidranencefalia y diabetes insípida central que fueron tratados satisfactoriamente con desmopresina sublingual.

Palabras clave: diabetes insípida central, desmopresina, hidranencefalia, malformaciones del sistema nervioso.

ABSTRACT

Central diabetes insipidus is a rare disease in children caused by a deficiency of vasopressin. Its main clinical manifestations are polyuria and polydipsia. Brain malformations are one of the main causes. Desmopressin is the synthetic drug of choice for the treatment. One of the routes of administration is sublingual and its use in infants is very limited. We describe two infants with central diabetes insipidus and hydranencephaly who were successfully treated with sublingual desmopressin.

Keywords: central diabetes insipidus, desmopressin, hydranencephaly, nervous system malformations.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e93>

Cómo citar: Marín GR, Baspineiro B, Vilca I. Tratamiento con desmopresina sublingual en dos lactantes con hidranencefalia y diabetes insípida central. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e93-e97.

INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida central (DIC) es una patología que se manifiesta con poliuria y polidipsia debido a un déficit de la hormona antidiurética vasopresina. La incidencia se estima entre 3 y 4 casos por 100 000 habitantes.¹

Las malformaciones cerebrales representan una de las principales causas²⁻⁷ y, entre ellas, la hidranencefalia, caracterizada por ausencia de gran parte del tejido supratentorial, puede asociarse a una DIC.⁴

La desmopresina, una droga análoga sintética de la vasopresina, es el fármaco de elección para tratar la DIC. Se puede administrar por vía oral, nasal, parenteral y sublingual.^{1,3,5,8-10} La desmopresina sublingual (DS) es la última formulación liberada al mercado y el uso en lactantes con DIC es muy limitado, pero, al parecer, con buenos resultados.¹⁰⁻¹³

El objetivo de esta comunicación es describir el uso de la DS en dos lactantes con DIC e hidranencefalia, con resultados satisfactorios.

Caso 1

Lactante varón que nació de embarazo a término, sin antecedentes patológicos, con microcefalia y peso de 2580 gramos.

La ecografía cerebral y la resonancia magnética evidenciaron hidranencefalia (*Figura 1.A-B*). Sin otras alteraciones clínicas destacables, al momento del egreso, se planificó el seguimiento con un equipo multidisciplinario.

A los 4 meses, se internó por síndrome bronquiolítico, con un peso entre el percentilo 20 y 50, normohidratado, con leve retraso madurativo. Su alimentación era lactancia materna exclusiva. Durante esta internación, presentó registros elevados de diuresis hipotónica que le ocasionaron hipernatremia intermitente corregida con hidratación oral. Recibió broncodilatadores y corticoides, con respuesta satisfactoria; al egresar, continuó en seguimiento multidisciplinario.

Dos meses después, reingresó con signos de obstrucción bronquial y deshidratación

a. Unidad de Nefrología, Hospital Materno Infantil "Héctor Quintana", Jujuy, Argentina.

b. Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Materno Infantil "Héctor Quintana", Jujuy, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Gustavo R. Marín: viltipocovalefer@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-3-2017

Aceptado: 7-7-2017

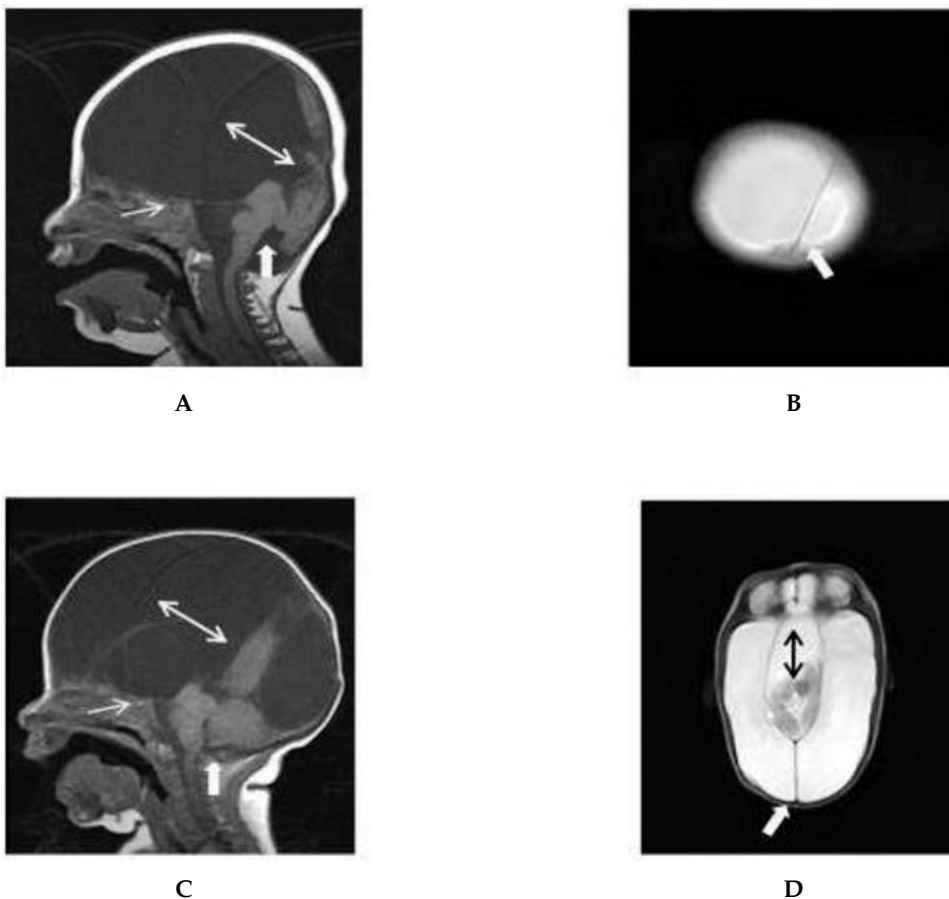
moderada. El análisis de laboratorio relevante mostró natremia: 167 mmol/L; potasemia: 5,7 mmol/L; uremia: 106 mg/dl; creatininemia: 1,06 mg/dl; acidosis metabólica y calcio iónico de 0,97 mmol/L. Recibió broncodilatadores, corticoides, corrección con gluconato de calcio e hidratación oral; 12 horas después, la natremia bajó a 150 mmol/L y se registró una diuresis de 3,9 cc/kg/hora.

Ante la reiteración del cuadro bronquial, se evaluó un posible reflujo gastroesofágico y aspiración, y se detectó reflujo sin trastorno aspirativo.

Posteriormente, se registraron natremias que oscilaron entre 152 y 168 mmol/L y diuresis entre 3,5 y 7,8 cc/kg/hora. Se hidrató con dificultad y presentó varios picos febriles sin foco infeccioso. Un análisis de laboratorio urinario evidenció sodio: 98 mmol/L; potasio: 5 mmol/L; cloro: 35 mmol/L (con natremia de 152 mmol/L). Se sospechó DIC por la asociación de malformación cerebral, hipertonicidad plasmática, hipotonicidad urinaria y poliuria.

Al reducirse la carga renal de solutos de la leche (manteniendo un aporte calórico adecuado), la poliuria bajó parcialmente, pero la natremia fue oscilante (147-167 mmol/L).

FIGURA 1. Resonancia magnética



Caso 1. A: Imagen sagital T1. Región supratentorial sin masa cerebral, llena de líquido cefalorraquídeo, remanentes de lóbulos parietooccipitales (↔), región infratentorial con preservado tronco cerebral, atrofia cerebelosa (⇨) y posible pituitaria hipoplásica (→)

B: Imagen axial T2. Líquido cefalorraquídeo sin masa cerebral, falx cerebri desviado (⇨)

Caso 2. C: Imagen sagital T1. Región supratentorial sin masa cerebral, llena de líquido cefalorraquídeo, remanente de lóbulo temporal (↔), región infratentorial con tronco cerebral y cerebelo presentes (⇨), posible pituitaria hipoplásica (→)

D: Imagen axial T2. Líquido cefalorraquídeo, tercer ventrículo dilatado, tálamo malformado (↔), falx cerebri posterior preservado (⇨)

Se administraron 24 ug de DS. El análisis de laboratorio predesmopresina mostró natremia: 155 mmol/L; osmolaridad plasmática: 318 mOsmol/kg; osmolaridad urinaria: 183 mOsmol/kg; 24 horas después, natremia: 138 mmol/L; osmolaridad plasmática: 286 mOsmol/kg; urinaria: 540 mOsmol/kg. La diuresis bajó de 4,4 a 1,9 cc/kg/hora (Tabla 1). Estos datos confirmaron el diagnóstico de DIC. Se detectó hipocortisolemia matinal con dosaje de hormonas tiroideas normales y se suplió con corticoides.

Continuó con 12 ug de desmopresina cada 12 horas. El control de la natremia y la diuresis fue satisfactorio. Al momento del egreso, pesó 7600 gramos, con natremia de 146 mmol/L y diuresis de 2,2 cc/kg/hora, y se alimentaba con leche maternizada al 15%. El seguimiento se planificó con el equipo multidisciplinario.

Durante tres meses de seguimiento, la natremia se mantuvo estable (140-144 mmol/L). Registró un pico de 149 mmol/L, que se normalizó aumentando el aporte hídrico. El progreso ponderal fue adecuado. Se mantiene la dosis de desmopresina en 12 ug sublingual cada 12 horas.

Caso 2

Lactante femenino que nació de un embarazo a término sin complicaciones. Se internó por síndrome de aspiración meconial de leve a moderado, que requirió oxigenoterapia nasal. El Apgar al nacer fue de 8/9; pesó 3150 gramos y se detectó microcefalia. La ecografía y la resonancia magnética cerebral revelaron hidranencefalia (Figura 1. C-D). La evolución respiratoria fue favorable y egresó en 12 días con un peso de 3680 gramos.

A los 2 meses de vida, reingresó con una neumonía lobar derecha y deshidratación de moderada a grave. Recibió antibioticoterapia de amplio espectro, expansión con solución fisiológica a 60 cc/kg/dosis e hidratación oral. Recuperó un 7% del peso. La diuresis fue de 4,6 cc/kg/hora, con natremia de 162 mmol/L, con sodio-potasio urinarios de 89 y 22 mmol/L, respectivamente.

Reinició la alimentación con leche maternizada al 15% por sonda nasogástrica debido a la succión defectuosa. El cuadro infeccioso evolucionó favorablemente, pero persistieron registros de hipernatremia y poliuria con lento progreso ponderal.

Presumiendo DIC, se le administraron 12 ug de DS cada 12 h. El análisis de laboratorio predesmopresina mostró natremia: 152 mmol/L; osmolaridad plasmática: 313 mOsmol/kg; osmolaridad urinaria: 197 mOsmol/kg; 24 horas después, natremia: 144 mmol/L; osmolaridad plasmática: 296 mOsmol/kg; urinaria: 320 mOsmol/kg. La diuresis bajó de 5,5 cc/kg/hora a 2,3 cc/kg/hora y se confirmó el diagnóstico (Tabla 1). Se comprobó hipocortisolemia matinal y hormonas tiroideas normales, y se suplió con corticoides.

Continuó con 12 ug de DS cada 12 horas y leche maternizada al 15%. A la semana, se rotó a desmopresina oral por falta de disponibilidad de sublingual. Al mes de internada, egresó al domicilio con alimentación enteral continua con sonda nasogástrica, un peso de 4125 gramos, diuresis de 4 cc/kg/hora y natremia de 144 mmol/L. Quedó en control multidisciplinario y resta evaluar su trastorno deglutorio.

En la Tabla 1, se observa la evolución.

TABLA 1. Respuesta clínica y de laboratorio a la desmopresina sublingual

Día	Predesmopresina			Caso		Posdesmopresina				
	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7
Sodio (Mmol/L)	147	151	155	138	143	144	142	136	141	139
	145	-----	152	144	141	140	138	144	143	145
Diuresis (cc/kg/hora)	3,9	5,3	4,4	1,9	2,1	2	1,4	1,3	2,7	1,8
	5,3	-----	5,5	2,3	3,4	4,1	4,2	3,4	3,1	4
Peso (gramos)	-----	-----	7350	7370	-----	-----	7450	-----	-----	7360
	-----	-----	3620	3700	-----	-----	3820	-----	-----	3950
Desmopresina (dosis)		24 ug		12 ug c/12 h	→					
		12 ug c/12 h		12 ug c/12 h	→					

DISCUSIÓN

El tratamiento de una DIC en lactantes es complicado. Por un lado, se utiliza la desmopresina para reducir la poliuria^{1,8} y, por otro, un lactante requiere un elevado aporte lácteo para alcanzar un desarrollo normal. En este escenario, si la hidratación no se planifica correctamente, existe el riesgo de retención hídrica e hiponatremia, la complicación más frecuente de la desmopresina.

Para disminuir la poliuria, se ha recurrido, con relativo éxito, a la disminución de la carga renal de solutos de la leche y uso de diuréticos tiazídicos al inicio o ante dificultades con el uso de desmopresina. Sin embargo, estos tratamientos pueden ocasionar trastornos hidroelectrolíticos y repercusiones en el crecimiento por modificaciones en las fórmulas lácteas.^{3,14-15}

La vía oral (preferentemente) y la nasal son las más utilizadas para el tratamiento de una DIC; la DS se ha comenzado a utilizar recientemente^{1,6-13}

Episodios hiponatremicos frecuentes, dificultades en la dosificación, técnica y patologías locales dificultan el uso nasal.^{1,3,5-7,15} La administración oral, aunque menos habitual, no está exenta de complicaciones hiponatremicas,⁵⁻⁸ sobre todo, cuando hay malformaciones cerebrales.⁶

De acuerdo con la experiencia clínica, pareciera que la absorción de la DS por la mucosa bucal logra controles de natremia y diuresis más regulares que por otras vías.^{3,9-12} Al tener mayor biodisponibilidad que los comprimidos, se emplean dosis más bajas. Se recomienda iniciar con 2-5 ug/kg/día cada 12 horas^{1,8,11} y regularla de acuerdo con la natremia y la diuresis, aunque, en relación con la dosis, puede haber una gran variabilidad individual en la respuesta terapéutica.

Cinco neonatos y 3 lactantes (6 con malformaciones cerebrales de la línea media) que recibieron DS en una dosis media de 3 ug/kg/d normalizaron la natremia y la diuresis en alrededor de 72 horas sin registrar hiponatremia, incluso, en seguimiento a largo plazo.⁹⁻¹²

En 15 lactantes con DIC y malformaciones cerebrales, se modificó la solución nasal para el uso en la mucosa bucal. La natremia se mantuvo estable durante el seguimiento de once meses.³

En otro estudio, la DS se administró a 14 lactantes con DIC, y ningún paciente requirió internación por disnatremia en un período de vigilancia de 5 años.¹³

Sobre la base de la experiencia previa,^{10,11}

en nuestro caso, se diluyó un comprimido de 120 microgramos de DS en 5 cc de agua destilada (1 cc= 24 ug). Esta solución se refrigeró hasta 5 días para mantener la estabilidad de la droga.^{1,14} En ambos pacientes normohidratados, se administraron 0,5 cc (12 ug) cada 12 horas (3-6 ug/kg/d) y se reguló el aporte de líquidos diarios sobre la base de la diuresis (suma de los pesos de cada pañal) para evitar una sobrecarga hídrica. Este esquema logró mantener la eunatremia y la diuresis estable, incluso, en uno de ellos, tres meses después, sin registros de hiponatremia y desarrollo pondoestatural normal.

En conclusión, aunque la experiencia clínica es escasa, la DS es una alternativa terapéutica útil para tratar lactantes con DIC sin requerir diuréticos y modificaciones nutricionales. La preparación y administración de la droga resultó sencilla para los padres, lo que restó complejidad al tratamiento. Para evitar complicaciones, se requiere un manejo correcto de la hidratación, sobre todo, en situaciones clínicas que la comprometan (ej.: fiebre, gastroenteritis), y un contacto estrecho con un equipo de especialistas encargado del seguimiento de estos pacientes. ■

REFERENCIAS

1. Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, et al. Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(3):415-36.
2. Werny D, Elfers C, Perez FA, et al. Pediatric central diabetes insipidus: Brain malformations are common and few patients have idiopathic disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):3074-80.
3. Smego AR, Backeljauw P, Gutmark-Little I. Buccally administered intranasal desmopressin acetate for the treatment of neurogenic diabetes insipidus in infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):2084-8.
4. Santiprabhob J, Likitmaskul S, Boonyasiri A, et al. Etiologies of central diabetes insipidus in thai children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(7):653-61.
5. Ooi HL, Maguire AM, Ambler GR. Desmopressin administration in children with central diabetes insipidus: a retrospective review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26(11-12):1047-52.
6. Rizzo V, Albanese A, Stanhope R. Morbidity and mortality associated with vasopressin replacement therapy in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(7):861-7.
7. Karthikeyan A, Abid N, Sundaram P, et al. Clinical characteristics and management of cranial diabetes insipidus in infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26(11-12):1041-6.
8. Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, et al. Clinical review: Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(10):3958-67.
9. Kappy MS, Sonderer E. Sublingual administration of desmopressin effectiveness in an infant with holoprosencephaly and central diabetes insipidus. *Am J Dis Child* 1987;141(1):84-5.
10. De Waele K, Cools M, De Guchteneere A, et al. Desmopressin lyophilisate for the treatment of central diabetes insipidus:

- first experience in very young infants. *Int J Endocrinol Metab* 2014;12(4):e16120.
11. Korkmaz HA, Demir K, Kılıç FK, et al. Management of central diabetes insipidus with oral desmopressin lyophilisate in infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(9-10):923-7.
 12. Hanta D, Törer B, Temiz F, et al. Idiopathic central diabetes insipidus presenting in a very low birth weight infant successfully managed with lyophilized sublingual desmopressin. *Turk J Pediatr* 2015;57(1):90-3.
 13. Juul KV, Schroeder M, Rittig S, et al. National surveillance of central diabetes insipidus (CDI) in Denmark: Results from 5 years registration of 9309 prescriptions of desmopressin to 1285 CDI patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):2181-7.
 14. Rivkees SA, Dunbar N, Wilson TA. The management of central diabetes insipidus in infancy: desmopressin, low renal solute load formula, thiazide diuretics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(4):459-69.
 15. Abraham MB, Rao S, Price G, et al. Efficacy of hydrochlorothiazide and low renal solute feed in neonatal central diabetes insipidus with transition to oral desmopressin in early infancy. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014;2014(1):11.

Hemangioma mamario en una lactante con aparente mastitis. Caso clínico

Mammary hemangioma in an infant with apparent mastitis. Case report

Dra. Cristina Rodríguez Jiménez,^a Dra. Concepción Míguez Navarro,^b Dra. Minia Campos Domínguez,^c
Dra. Carmen Garrido Colino^d

RESUMEN

La patología mamaria en pediatría es infrecuente. El hallazgo de una masa a nivel mamario en un lactante es una situación poco común. Los posibles diagnósticos a esta edad son absceso mamario, mastitis, ingurgitación mamaria por estimulación hormonal materna y hemangioma. Es importante llegar al diagnóstico adecuado para emplear un tratamiento acorde y evitar la aparición de complicaciones de dichas patologías. Se presenta un caso de una lactante con una masa en la mama derecha detectada desde el nacimiento. Inicialmente, se trató como una mastitis, pero dada la mala evolución, se plantearon diagnósticos diferenciales y se concluyó que se trataba de un hemangioma. Debido a la ulceración de la lesión, junto con el riesgo existente de desarrollar hipoplasia mamaria, se decidió iniciar tratamiento con propranolol, con resolución casi completa de la tumoración.

Palabras clave: hemangioma infantil, enfermedades de la mama, úlcera, propranolol.

ABSTRACT

Mammary pathology is infrequent during childhood. It is rare the probability of finding a breast mass in an infant. The most frequent possible diagnoses at this age are breast abscess, mastitis, breast engorgement due to maternal hormonal stimulation and hemangioma. Reaching the proper diagnosis is essential in order to apply a suitable treatment and avoid the potential disease complications. We present the case of a female infant having a mass in the right breast from birth. Initially the entity was treated as mastitis. Nevertheless, the bad evolution made necessary considering the differential diagnosis. It was concluded to be a hemangioma. Due to the lesion ulceration and the potential risk of developing breast hypoplasia, treatment with propranolol was started. The tumor was almost completely resolved.

Key words: infantile hemangioma, breast diseases, ulcer, propranolol.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e98>

Cómo citar: Rodríguez Jiménez C, Míguez Navarro C, Campos Domínguez, et al. Hemangioma mamario en una lactante con aparente mastitis. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e98-e101.

INTRODUCCIÓN

La patología mamaria en la edad pediátrica es poco frecuente. La aparición de una masa o tumoración localizada a nivel mamario puede deberse a diversas etiologías. En la mayoría de las ocasiones, suele tratarse de una causa benigna y autolimitada, pero aun así, puede generar una angustia familiar importante. A la hora de realizar un diagnóstico diferencial, hay que tener en cuenta la edad del paciente, pues según esta, será más probable una etiología u otra.

En los lactantes, los posibles diagnósticos de masas mamarias son absceso mamario, mastitis, ingurgitación mamaria por estimulación hormonal materna y hemangioma. Para llegar al diagnóstico definitivo, es importante indagar sobre el momento y el modo de aparición de la lesión, así como sobre su evolución, ya que el diagnóstico, en la mayoría de los casos, es clínico, sin necesidad de realizar pruebas complementarias. Solo en caso de que existan dudas diagnósticas, pueden llevarse a cabo pruebas: la ecografía es el estudio de imagen más útil para llegar al diagnóstico. Otra prueba que se puede emplear es la resonancia nuclear magnética (RNM), que permite evaluar la extensión en profundidad; sin embargo, no existe un consenso sobre cuándo se debe indicar.¹

Una vez llegado al diagnóstico definitivo, se evaluará iniciar tratamiento, pues tan solo un 12% de los hemangiomas diagnosticados son los que lo recibirán.² En la actualidad, el tratamiento de elección es el propranolol por vía oral; se deja a un lado el tratamiento corticoideo usado previamente.^{1,3} De esta manera, se evita la aparición de determinadas complicaciones; la más frecuente es la ulceración, que puede aparecer en un 5%-10% de los casos.⁴ No hay que olvidar otras

- Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.
- Pediatría, Unidad de Urgencias Infantil, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.
- Dermatología Infantil, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.
- Pediatría, Servicio de Oncohematología Infantil, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Cristina Rodríguez Jiménez: cristinarj28@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-3-2017

Aceptado: 26-7-2017

complicaciones, como el compromiso de órganos vitales, que pueden surgir según la localización de los hemangiomas.

Caso

Lactante de sexo femenino de 60 días de vida, sin antecedentes de interés, derivado al Servicio de Urgencias hospitalario desde el centro de atención primaria por la sospecha de mastitis derecha de una semana de evolución que no mejoraba con ácido fusídico tópico y amoxicilina oral.

La madre refería aumento de volumen de la mama derecha desde el nacimiento y aparición de una lesión roja en el pezón de un mes de evolución que había ido aumentando. No refería la presencia de fiebre ni otra sintomatología asociada.

La exploración física mostraba la mama derecha con aumento de tamaño de consistencia blanda, sin aumento de la temperatura, con masa de 4 x 4 cm. En la areola y el pezón derecho,

se observaba una lesión color rojo brillante de 1 cm de diámetro, de bordes bien definidos festoneados, ligeramente ulcerados y con descamación de piel (*Figura 1.a y 1.b*). Ante la palpación de la lesión, parecía no dolorosa.

Se hallaron dos lesiones papulares de color rojo vivo en la región inguinal derecha de 2-3 mm de diámetro (*Figura 2*).

En Urgencias, se solicitó una ecografía de la mama, y se observó una masa sólida de 2,8 x 1,2 cm bien definida y polilobulada. El estudio con doppler mostró una masa muy vascularizada compatible con hemangioma infantil.

Con la sospecha diagnóstica de hemangioma infantil en la mama, fue derivada a consultas externas de Dermatología y Hematología Infantil, quienes, tras la evaluación, indicaron tratamiento con propranolol oral. Antes del inicio del tratamiento con beta bloqueantes, se realizó un estudio cardiológico con un electrocardiograma y una ecocardiografía sin alteraciones.

FIGURA 1. *a*: Desigualdad en tamaño y coloración de ambas mamas. *b*: Incremento del tamaño de la mama derecha con lesión roja intensa en la areola y el pezón



Posteriormente, se inició el tratamiento con propranolol en dosis bajas con aumento progresivo hasta 3 mg/kg/día, que se mantuvo durante 6 meses con adecuada tolerancia. Dada la buena evolución, se cambió el tratamiento a timolol tópico durante 2 meses más, con resolución de la lesión, y quedó únicamente una placa eritematosa residual de pequeño tamaño en el pezón derecho sin complicaciones añadidas.

DISCUSIÓN

El hemangioma infantil es el tumor vascular más frecuente en la infancia. Es más habitual en el sexo femenino en proporción 3:1 y en la raza blanca, como ocurre en nuestro caso.⁵ Se produce por proliferación de las células endoteliales de los vasos sanguíneos.

La historia natural es muy característica y se desarrolla en 3 etapas. La mayoría aparece a las 2-3 semanas de vida, y puede existir, en algunos casos, una lesión precursora desde el nacimiento, con crecimiento en los primeros meses de vida, que alcanza el 80% del tamaño final a los 4 meses. En esta etapa, es muy importante un seguimiento estrecho del paciente por la aparición de complicaciones, como se verá más adelante. Posteriormente, ocurre una fase en la que no se producen cambios en el hemangioma, conocida como fase de estabilización. Por último, una fase de involución espontánea que, generalmente, aparece tras el primer año de vida y suele tener una duración variable.

Se sitúa con más frecuencia⁶ en la cabeza y el cuello; sin embargo, puede encontrarse en cualquier localización, como, por ejemplo, en nuestro caso, en la mama.

Por la localización inusual, se debe plantear el diagnóstico diferencial con mastitis, absceso mamario e ingurgitación mamaria por estímulo hormonal.⁷ De hecho, la ingurgitación mamaria fisiológica que se produce por estímulo estrogénico es un factor predisponente para desarrollar una mastitis. A partir de las dos semanas de vida, la mastitis aparece con más frecuencia en el sexo femenino, con una proporción 2:1, debido a la mayor duración de la hipertrofia mamaria en las niñas.⁸

En nuestra paciente, la lesión mamaria se diagnosticó, inicialmente, como mastitis por la coloración rojiza y el aumento de tamaño de la mama. Sin embargo, no asociaba signos inflamatorios a nivel local ni lesiones en la piel de alrededor ni aumento del tamaño de los ganglios linfáticos axilares, que es característico de las mastitis. Tampoco presentaba síntomas sistémicos, como fiebre, irritabilidad y rechazo de tomas, como puede existir en los lactantes con mastitis. La importancia de llegar a un diagnóstico adecuado de mastitis se debe a que más de la mitad de los casos pueden progresar hacia la formación de un absceso mamario,⁹⁻¹¹ así como la aparición de complicaciones, aunque estas son poco frecuentes. Las graves complicaciones que pueden producirse a partir

FIGURA 2. *Hemangiomas en la región inguinal*



de una mastitis son celulitis extensa, fascitis necrotizante y osteomielitis. Para evitar estas consecuencias, se debe iniciar un tratamiento adecuado con antibioterapia, preferiblemente, por vía parenteral. El tratamiento por vía oral aumenta el riesgo de evolución de mastitis hacia absceso, que, además del tratamiento antibiótico, requerirá drenaje.¹²

En nuestra paciente, la combinación de una clínica poco concordante con mastitis y la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico obligó a pensar otro posible diagnóstico. Se llevó a cabo una prueba de imagen que ayudara a conocer la posible causa del crecimiento de dicha mama, que permitió llegar al diagnóstico definitivo de hemangioma.

Existen publicaciones que recomiendan realizar un estudio de extensión, con una ecografía abdominal, en busca de hemangiomas internos en caso de encontrar, durante la exploración física, 5 o más hemangiomas cutáneos.³ En nuestro caso, solo había tres lesiones compatibles con hemangiomas, por lo que este estudio no fue necesario.

La mayoría de los hemangiomas suelen tener un curso benigno, aunque en algunos casos, pueden sufrir complicaciones, sobre todo, a nivel local. La ulceración es la complicación más frecuente.¹ Supone el 15,8% de los casos y aparece, principalmente, durante la fase proliferativa y puede provocar sangrado y dolor. Existen varias localizaciones en las que la ulceración se produce con más frecuencia. Una de ellas es en las zonas de roce, como ocurre en nuestro caso. En la localización mamaria en niñas, también existe el riesgo de hipoplasia unilateral de la glándula y asimetría mamaria en el futuro. Entre las indicaciones actuales de tratamiento con propanolol, están la ulceración y la prevención de secuelas estéticas y funcionales,¹ como fue nuestro

caso. Aunque se ha confirmado la efectividad del tratamiento en las tres fases evolutivas del hemangioma, se ha demostrado que, durante la fase proliferativa, esta es mayor. Por lo tanto, se siguieron las recomendaciones actuales de iniciar el tratamiento de forma precoz en los primeros dos meses de vida. ■

REFERENCIAS

1. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave D, et al. Consenso Español sobre el hemangioma Infantil. *An Pediatr (Barc)* 2016;85(5):256-65.
2. Kilcline C, Frieden IL. Infantile hemangiomas: How common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008;25(2):168-73.
3. Abad ME, Angles V, Barabini LN, et al. Consenso sobre hemangiomas infantiles. Sociedad Argentina de Dermatología. 2016. [Consulta: 27 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/HEMANGIOMAS-INFANTILES-FINAL.pdf>.
4. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007;151(6):684-9.
5. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007;150(3):291-4.
6. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;118(3):882-7.
7. Greydanus DE, Matytsina L, Gains M. Breast disorders in children and adolescents. *Prim Care* 2006;33(2):455-502.
8. Walsh M, McIntosh K. Neonatal mastitis. *Clin Pediatr (Phila)* 1986;25(8):395-9.
9. Efrat M, Mogilner JG, Iujtman M, et al. Neonatal mastitis-diagnosis and treatment. *Isr J Med Sci* 1995;31(9):558-60.
10. Montague EC, Hilinski J, Andresen D, et al. Evaluation and treatment of mastitis in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(11):1295-6.
11. Al Ruwaili N, Scolnik D. Neonatal mastitis: controversies in management. *J Clin Neonatol* 2012;1(4):207-10.
12. De Silva NK, Fortunov R. Mastitis and breast abscess in infants younger than two months. *UpToDate*. [Consulta: 27 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/mastitis-and-breast-abscess-in-infants-younger-than-two-months>.

Hallazgo casual de origen anómalo de la arteria coronaria derecha desde la arteria pulmonar en un lactante

An incidentally detected anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery in an infant

Dra. Sezen Ugan Atik^a, Prof. Dr. Levent Saltik^a, Prof. Asoc. Dr. Kazım Oztarhan^b y Dra. Helen Bornaun^b

RESUMEN

El origen anómalo aislado de la arteria coronaria derecha desde la arteria pulmonar principal es una anomalía congénita rara y se han notificado pocos casos en la población pediátrica. En este artículo informamos el caso asintomático de un lactante varón de dos meses de edad al que se le diagnosticó origen anómalo de la arteria coronaria derecha desde la arteria pulmonar principal durante la evaluación realizada para detectar anomalías cardíacas. Debido a la sospecha durante una ecocardiografía, se realizaron un cateterismo cardíaco y una angiografía coronaria para verificar el diagnóstico del origen anómalo de la arteria coronaria derecha desde la arteria pulmonar principal. El paciente se sometió a la cirugía y estaba en buen estado en el seguimiento a los dos meses. El diagnóstico temprano podría evitar que los pacientes tengan complicaciones cardiovasculares.

Palabras clave: Ecocardiografía, arteria coronaria, arteria pulmonar, anomalías, cateterismo cardíaco.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e102>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e102>

Cómo citar: Ugan Atik S, Saltik L, Oztarhan K, et al. Hallazgo casual de origen anómalo de la arteria coronaria derecha desde la arteria pulmonar en un lactante. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e102-e105.

INTRODUCCIÓN

El origen anómalo aislado de la arteria coronaria derecha desde la arteria pulmonar principal (ARCAPA, por sus siglas en inglés) es una anomalía congénita rara y se han notificado pocos casos en la población pediátrica.¹ La primera serie de pacientes fue descrita por Brooks en

1885.² Según una revisión bibliográfica realizada por Modi y col. en 2010, se diagnosticaron 20 lactantes (≤ 1 año de edad), 44 en niños (≤ 18 años de edad), 17 adultos (> 60 años de edad) y 8 en los cuales no se registró la edad.³ Los pacientes con ARCAPA suelen ser asintomáticos, aunque se han notificado algunos casos de muerte súbita, miocardiopatía, angina de pecho y síncope.⁴ En este artículo informamos el caso asintomático de un lactante varón de dos meses de edad al que se le diagnosticó ARCAPA durante la evaluación realizada para detectar anomalías cardíacas.

CASO

Derivaron a nuestros consultorios externos a un lactante varón de dos meses de edad (4,5 kg) para una evaluación cardíaca. El bebé nació a las 38 semanas de gestación por cesárea con un peso de 3200 g y recibió el alta dentro de las 24 h tras un chequeo de rutina. Durante la hospitalización inicial, la madre indicó preocupación debido a que el bebé tenía cianosis perioral pero la saturación era normal. En el examen físico, se observó soplo sistólico 1/6 inespecífico en el costado izquierdo del esternón. No se detectaron otras anomalías asociadas durante el examen físico. Sus análisis de sangre estaban dentro de los límites normales. En la radiografía de tórax se observó cardiomegalia leve. El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal con desviación del eje hacia la derecha. En la ecocardiografía, las funciones ventriculares izquierda y derecha eran normales; se detectaron señales múltiples en la ecografía Doppler color dentro del tabique interventricular sumamente sospechosas de arterias colaterales intracoronarias (*Figura 1a*). La arteria coronaria izquierda estaba levemente dilatada y el orificio de la arteria coronaria derecha ingresaba a la arteria pulmonar unos pocos milímetros a nivel distal de la válvula pulmonar (*Figura 1b*). Se detectó flujo fistuloso desde el orificio de la arteria coronaria derecha hacia la arteria pulmonar mediante la ecografía Doppler color.

a. Departamento de Cardiología Pediátrica, Facultad de Medicina de Cerrahpasa, İstanbul Üniversitesi, Estambul, Turquía.

b. Hospital de Formación e Investigación Kanunî Sultan Süleyman, Estambul, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Sezen Ugan Atik: sezenugan@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 25-3-2017

Aceptado: 6-9-2017

Se realizaron un cateterismo cardíaco y una angiografía coronaria para verificar el diagnóstico de ARCAPA. La angiografía selectiva de la arteria coronaria izquierda mostró llenado retrógrado de la arteria coronaria derecha a través de las arterias colaterales desde la arteria coronaria izquierda y el orificio de la arteria coronaria derecha conectado a la arteria pulmonar (*Figura 2*). Con esta angiografía se confirmó el diagnóstico de ARCAPA. Tras analizar el caso y ante el riesgo potencial conocido de muerte súbita, se decidió enviar al paciente para que le realizaran una cirugía de reimplante directo de la arteria coronaria derecha. Después del reimplante de

la arteria coronaria derecha en la aorta, que se realizó en otra institución, el paciente se encontraba bien durante los siete meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Las anomalías congénitas de las arterias coronarias son malformaciones raras en la población general. Según Greenberg y col., las anomalías más importantes que llevan a perfusión miocárdica anormal son el origen anómalo desde la arteria pulmonar, el origen de una arteria coronaria desde el seno contrario o no coronario, el puente miocárdico y la fístula

FIGURA 1a: Señales múltiples de la ecografía Doppler color dentro del tabique interventricular

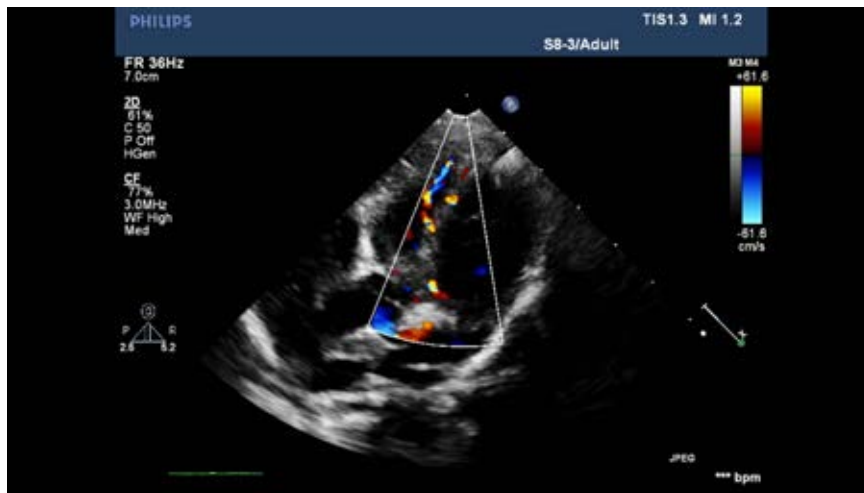


FIGURA 1b: Flujo fistuloso (flechas) desde el orificio de la arteria coronaria derecha hacia la arteria pulmonar detectado mediante ecografía Doppler color



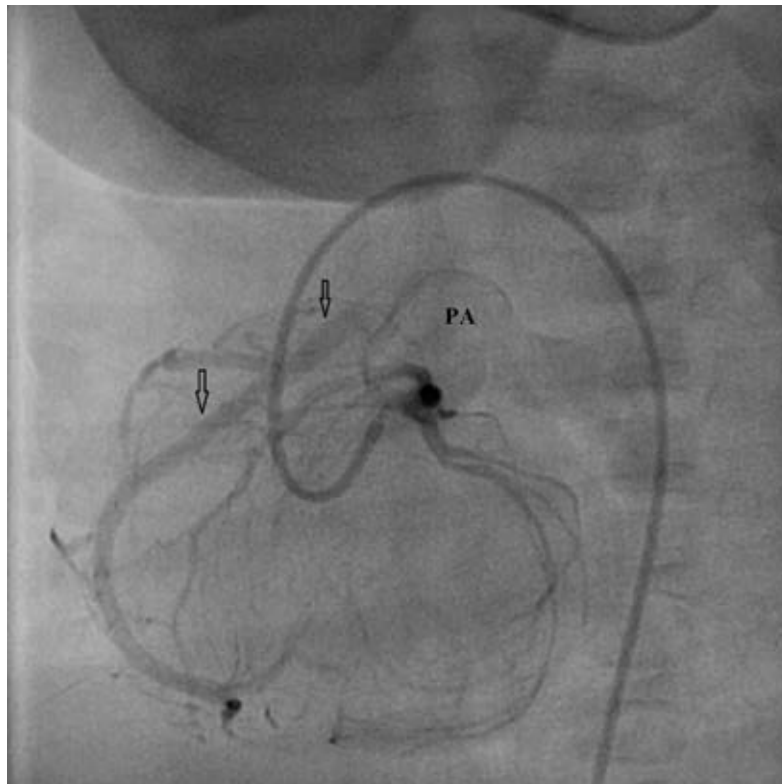
de la arteria coronaria. Entre los casos de origen anómalo desde la arteria pulmonar, el origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar (ALCAPA, por sus siglas en inglés) es más frecuente.⁵ Los casos de ARCAPA son más raros que los de ALCAPA (se han notificado solo 200 casos en total).¹ Dado que muchos pacientes no presentan síntomas, la incidencia real de esta anomalía coronaria podría ser mayor.² En el 70% de los casos notificados, esta fue una anomalía aislada. Sin embargo, anteriormente se han notificado defectos cardíacos congénitos concomitantes, tales como ventana aortopulmonar y tetralogía de Fallot, en asociación con ARCAPA.^{6,7}

En general, estos pacientes no tienen síntomas hasta la adultez debido a la amplia colateralización entre ambos sistemas coronarios, la cual conserva una adecuada función ventricular.⁸ La presentación de ARCAPA no es uniforme; los pacientes podrían tener hallazgos inespecíficos en el examen físico o disnea, fatiga, insuficiencia cardíaca congestiva,

angina de pecho, infarto de miocardio e incluso paro cardíaco súbito como un primer síntoma.⁸ Es posible que la evaluación cardíaca se realice como resultado de un síntoma inespecífico o debido a hallazgos durante el examen físico, como un soplo. En el caso de nuestro paciente, su madre indicó preocupación porque tenía cianosis perioral pero la saturación del paciente era normal y el único hallazgo físico fue un soplo sistólico 1/6 inespecífico en el costado izquierdo del esternón. Por otro lado, según lo informado por Lin y col., la primera presentación en un lactante podría ser insuficiencia cardíaca aguda.⁹

En 1985, se diagnosticó el primer caso de ARCAPA por ecocardiografía.¹⁰ Se han notificado ciertos hallazgos ecocardiográficos, como las arterias colaterales intracoronarias dentro del tabique ventricular visualizadas mediante ecografía Doppler color, como claras señales de ARCAPA.¹¹ Además, como en el caso de nuestro paciente, las arterias coronarias dilatadas y el flujo retrógrado desde la arteria coronaria derecha hacia la arteria pulmonar

FIGURA 2: Llenado retrógrado de la arteria coronaria derecha (flechas) a través de las arterias colaterales desde la arteria coronaria izquierda y orificio de la arteria coronaria derecha conectado a la arteria pulmonar



son otras manifestaciones ecocardiográficas típicas de esta afección.^{12,13} Podría resultar difícil realizar estudios de diagnóstico por imágenes de las arterias coronarias en algunos pacientes debido a las ventanas acústicas deficientes. La tomografía computarizada multicorte y la resonancia magnética cardíaca son modalidades de diagnóstico por imágenes no invasivas con una elevada precisión diagnóstica para detectar anomalías anatómicas en las arterias y podrían ser otras opciones para el diagnóstico.¹⁴

Las recomendaciones terapéuticas para los pacientes con ARCAPA son controvertidas. Las técnicas quirúrgicas disponibles incluyen la ligadura simple de la arteria coronaria derecha, la ligadura de la arteria coronaria derecha con injerto de revascularización coronaria de la vena safena y el reimplante de la arteria coronaria derecha en la aorta.¹⁵ Muchos autores abogan que se debe establecer un sistema de dos arterias coronarias mediante el reimplante directo de la arteria coronaria derecha en la aorta ascendente siempre que sea posible, en especial en los niños.⁵ En vista de estas recomendaciones, se sugirió el reimplante de la arteria coronaria derecha en la raíz aórtica inmediatamente después del diagnóstico debido al desenlace mortal potencial.

A modo de conclusión, los médicos deben estar al tanto de esta anomalía rara para realizar el diagnóstico temprano. Cuando se detectan señales múltiples en la ecografía Doppler color en el tabique interventricular en la ecocardiografía, es necesario prestar atención a los orificios en la arteria coronaria. Si se observa una arteria coronaria izquierda dilatada en el ecocardiograma, se debe sospechar la posibilidad de ARCAPA o atresia del orificio de la arteria coronaria derecha o fístula de la arteria coronaria, que son los diagnósticos diferenciales. El diagnóstico temprano podría evitar que los pacientes tengan complicaciones cardiovasculares. ■

REFERENCIAS

- Chernogrivov AE, Gornostaev AA, Chernogrivov IE, et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery: surgical re-implantation into the aorta. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2015;2015. pii. mmv024.
- Balakrishna P, Illovsky M, Al-Saghir YM, et al. Anomalous Origin of Right Coronary Artery Originating from the Pulmonary Trunk (ARCAPA): an Incidental Finding in a Patient Presenting with Chest Pain. *Cureus* 2017;9(4):e1172.
- Modi H, Ariyachaipanich A, Dia M. Anomalous origin of right coronary artery from pulmonary artery and severe mitral regurgitation due to myxomatous mitral valve disease: a case report and literature review. *J Invasive Cardiol* 2010;22(4):E49-55.
- Contreras AE, Leonardi C, Lazzarin O, et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery diagnosed as an incidental finding. *Congenit Heart Dis* 2013;8(2):E52-5.
- Greenberg MA, Fish BG, Spindola-Franco H. Congenital anomalies of the coronary arteries. Classification and significance. *Radiol Clin North Am* 1989;27(6):1127-46.
- Williams IA, Gersony WM, Hellenbrand WE. Anomalous right coronary artery arising from the pulmonary artery: a report of 7 cases and a review of the literature. *Am Heart J* 2006;152(5):1004.e9-17.
- Greenway SC, Bradley TJ, Caldarone CA, et al. Aortopulmonary window with anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery: two cases highlighting the importance of complete pre-operative echocardiographic evaluation of the coronary arteries in all conotruncal anomalies. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(5):379-82.
- Radke PW, Messmer BJ, Haager PK, et al. Anomalous origin of the right coronary artery: preoperative and postoperative hemodynamics. *Ann Thorac Surg* 1998;66(4):1444-9.
- Lin SM, Wu SJ, Lin HY, et al. Anomalous Origin of the Right Coronary Artery from the Pulmonary Artery in an Infant. *Pediatr Neonatol* 2016;57(5):446-8.
- Suzuki K, Yokochi K, Yoshioka F, et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery: report of a case. *J Cardiol* 1985;15(1):241-8.
- Kühn A, Kasnar-Samprec J, Schreiber C, et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery (ARCAPA). *Int J Cardiol* 2010;139(2):e27-8.
- Yao CT, Wang JN, Yeh CN, et al. Isolated anomalous origin of right coronary artery from the main pulmonary artery. *J Card Surg* 2005;20(5):487-9.
- Hekmat V, Rao SM, Chhabra M, et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the main pulmonary artery: diagnosis and management. *Clin Cardiol* 1998;21(10):773-6.
- Shariat M, Grosse-Wortmann L, Seed M, et al. Isolated anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery in an asymptomatic 12-year-old girl: role of MRI in depicting the anatomy, detecting the ischemic burden, and quantifying the amount of left-to-right shunt. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2013;4(2):201-5.
- Kautzner J, Veselka J, Rohac J. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary trunk: is surgical reimplantation into the aorta a method of choice? *Clin Cardiol* 1996;19(3):257-9.

An incidentally detected anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery in an infant

Sezen Ugan Atik, M.D.^a, Prof. Levent Saltik, M.D.^a, Assoc. Prof. Kazım Oztarhan, M.D.^b and Helen Bornaun, M.D.^b

ABSTRACT

Isolated anomalous origin of the right coronary artery from the main pulmonary artery is a rare congenital anomaly, and few cases have been reported in the pediatric age group. Here in, we report an asymptomatic case of a 2-month-old male infant who has been diagnosed as anomalous origin of the right coronary artery from the main pulmonary artery during the evaluation for cardiac abnormalities. For a suspicion on echocardiography, cardiac catheterization and coronary angiography performed to verify the diagnosis of anomalous origin of the right coronary artery from the main pulmonary artery. The patient underwent surgery and did well after two months follow up. Early diagnosis may prevent patients from cardiovascular complications.

Key words: Echocardiography, coronary artery, pulmonary artery, anomalies, cardiac catheterization.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e102>

To cite: Ugan Atik S, Saltik L, Oztarhan K, et al. An incidentally detected anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery in an infant. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e102-e105.

INTRODUCTION

Isolated anomalous origin of the right coronary artery from the main pulmonary artery (ARCA-PA) is a rare congenital anomaly, and few cases have been reported in the pediatric age group.¹ The first case series was described by Brooks in 1885.² Based on a literature review done by Modi et al. in 2010, 20 cases were diagnosed in infants (\leq one year of age), 44 cases were diagnosed in children (\leq 18 years of age), 17 cases were in adults ($>$ 60 years of age), and in eight cases, the age was not recorded.³ Patients with

ARCA-PA are usually asymptomatic, although there are some case reports of sudden death, cardiomyopathy, angina and syncope.⁴ Here in, we report an asymptomatic case of a 2-month-old male infant who has been diagnosed as ARCA-PA during the evaluation for cardiac abnormalities.

CASE

A 2-month-old male infant (4.5 kg) was referred to our outpatient clinic for cardiac evaluation. The baby weighing 3200 g was born at 38 weeks of gestation by cesarean section and discharged within 24 h after a routine check-up. In his initial admission, his mother's complaint was perioral cyanosis but saturation was normal. Physical examination showed a nonspecific 1/6 systolic murmur on the left side of sternum. There were no other associated anomalies in his physical examination. His blood tests were in normal limits. Chest X-ray demonstrated mild cardiomegaly. An electrocardiogram showed sinus tachycardia with a right axis deviation. On echocardiography left ventricular and right ventricular functions were normal, multiple colour Doppler signals were detected within the interventricular septum highly suspicious for intracoronary collaterals (*Figure 1a*). The left main coronary artery was mildly dilated and the orifice of the right coronary artery entered the pulmonary artery few millimeters distal of the pulmonary valve (*Figure 1b*). Fistulous flow from right coronary artery orifice to pulmonary artery was detected by colour Doppler.

Cardiac catheterization and coronary angiography performed to verify the diagnosis of ARCA-PA. Selective left coronary artery angiography showed retrograde filling of the right coronary artery through collaterals from the left coronary artery and the right coronary artery ostium connected to the pulmonary artery (*Figure 2*). Diagnosis of ARCA-PA was confirmed by this angiography. After discussing the case and based on the well-known potential risk of sudden death, it was decided to send the patient to a surgical direct reimplantation of the right coronary artery. After reimplantation of the right coronary artery into the aorta which was

a. Department of Pediatric Cardiology, Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul, Turkey.

b. Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

E-mail address:

Sezen Ugan Atik, M.D.: sezenugan@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-25-2017

Accepted: 9-6-2017

performed in another surgery clinic, the patient did well during seven months follow-up.

DISCUSSION

Congenital coronary artery anomalies are rare malformations in general population. According to the Greenberg et al., major anomalies leading to abnormal myocardial perfusion are anomalous origin from the pulmonary artery, an origin of coronary artery from opposite or non-coronary sinus, myocardial bridging and coronary artery fistula. Among anomalous origin from the pulmonary artery, anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery

(ALCA-PA) is more common.⁵ Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery is rare than ALCA-PA (only 200 cases have been reported in total).¹ As many patients remain asymptomatic, the true incidence of this coronary anomaly might be higher.² In 70% of reported cases, it is an isolated anomaly. However, concomitant congenital cardiac defects such as aortopulmonary window and tetralogy of Fallot have been previously reported in association with the ARCA-PA syndrome.^{6,7}

Generally, these patients are asymptomatic until adulthood because of an extensive collateralization between the two coronary

FIGURE 1a: Multiple colour Doppler signals within the interventricular septum

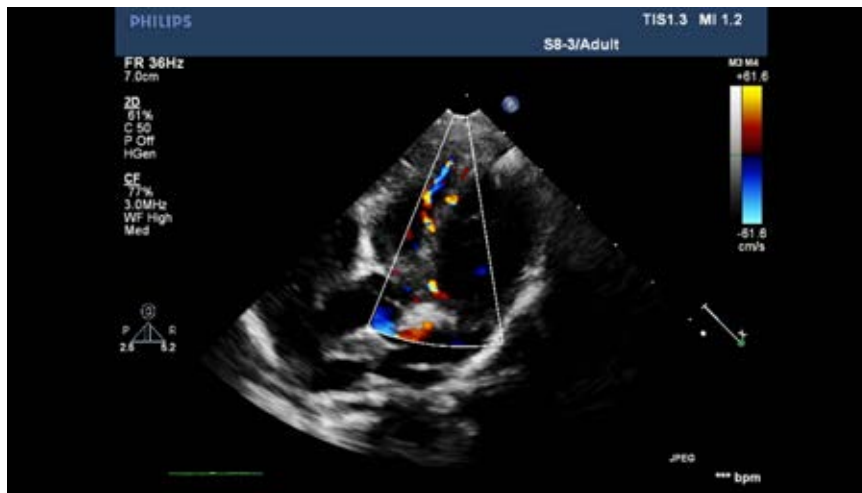


FIGURE 1b: Fistulous flow (arrows) from right coronary artery orifice to pulmonary artery detected by colour Doppler.



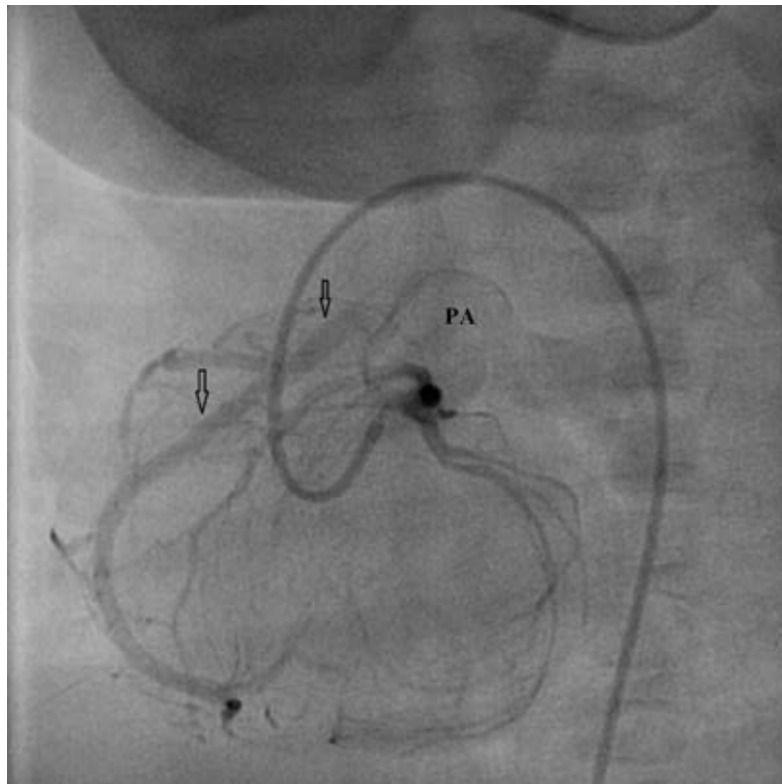
systems preserving good ventricular function.⁸ The presentation of ARCA-PA is non-uniform, patients may have nonspecific physical examination findings or dyspnea, fatigue, congestive heart failure, angina, myocardial infarction and even sudden cardiac arrest may be the first complaint.⁸ Cardiac evaluation may be triggered by a nonspecific complaint or physical examination findings such as heart murmur. In our case, although his mother was complaining about perioral cyanosis, patient's saturation was normal and the only physical finding was nonspecific 1/6 systolic murmur on the left side of sternum. On the other hand, as reported by Lin et al., the first presentation may be acute heart failure in an infant.⁹

In 1985, the first case of ARCA-PA was diagnosed by echocardiography.¹⁰ Certain echocardiographic findings, such as intracoronary collaterals within the ventricular septum visualized by color flow Doppler, has been reported to be highly suggestive of ARCA-PA.¹¹ In addition, like our patient, dilated coronary

arteries and a retrograde flow from the right coronary artery into the pulmonary artery is another characteristic echocardiographic finding for this disease.^{12,13} Coronary artery imaging with echocardiography may be difficult in some patients due to poor acoustic windows. Multislice CT and cardiovascular MRI which are non-invasive imaging modalities with high diagnostic accuracy for coronary artery anatomic anomalies may be another options for diagnosis.¹⁴

Therapeutic recommendations for ARCA-PA patients are controversial. Surgical techniques available include simple ligation of the right coronary artery, ligation of the right coronary artery with saphenous vein bypass grafting and reimplantation of the right coronary artery into the aorta.¹⁵ Many authors advocate that, a two-coronary system should be established by direct reimplantation of the RCA into the ascending aorta whenever possible and especially in children.⁵ In the light of these recommendations, we suggested reimplantation of the right coronary artery into the aortic root soon after the diagnosis

FIGURE 2: Retrograde filling of the right coronary artery (arrows) through collaterals from the left coronary artery and the right coronary artery ostium connected to the pulmonary artery



due to the potentially fatal outcome.

In conclusion, clinicians should be aware of this rare anomaly to make early diagnosis. When multiple colour Doppler signals are detected at interventricular septum in echocardiographic evaluation, one must pay attention to coronary artery orifices. When a dilated left coronary artery is observed in the echocardiogram, ARCA-PA or atresia of the ostium of the right coronary artery or a coronary fistula, which are the differential diagnoses, should be suspected. Early diagnosis may prevent patients from cardiovascular complications. ■

REFERENCES

1. Chernogrivov AE, Gornostaev AA, Chernogrivov IE, et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery: surgical re-implantation into the aorta. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2015;2015. pii. mmv024.
2. Balakrishna P, Illovsy M, Al-Saghir YM, et al. Anomalous Origin of Right Coronary Artery Originating from the Pulmonary Trunk (ARCAPA): an Incidental Finding in a Patient Presenting with Chest Pain. *Cureus* 2017;9(4):e1172.
3. Modi H, Ariyachaipanich A, Dia M. Anomalous origin of right coronary artery from pulmonary artery and severe mitral regurgitation due to myxomatous mitral valve disease: a case report and literature review. *J Invasive Cardiol* 2010;22(4):E49-55.
4. Contreras AE, Leonardi C, Lazzarin O, et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery diagnosed as an incidental finding. *Congenit Heart Dis* 2013;8(2):E52-5.
5. Greenberg MA, Fish BG, Spindola-Franco H. Congenital anomalies of the coronary arteries. Classification and significance. *Radiol Clin North Am* 1989;27(6):1127-46.
6. Williams IA, Gersony WM, Hellenbrand WE. Anomalous right coronary artery arising from the pulmonary artery: a report of 7 cases and a review of the literature. *Am Heart J* 2006;152(5):1004.e9-17.
7. Greenway SC, Bradley TJ, Caldarone CA, et al. Aortopulmonary window with anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery: two cases highlighting the importance of complete preoperative echocardiographic evaluation of the coronary arteries in all conotruncal anomalies. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(5):379-82.
8. Radke PW, Messmer BJ, Haager PK, et al. Anomalous origin of the right coronary artery: preoperative and postoperative hemodynamics. *Ann Thorac Surg* 1998;66(4):1444-9.
9. Lin SM, Wu SJ, Lin HY, et al. Anomalous Origin of the Right Coronary Artery from the Pulmonary Artery in an Infant. *Pediatr Neonatol* 2016;57(5):446-8.
10. Suzuki K, Yokochi K, Yoshioka F, et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery: report of a case. *J Cardiol* 1985;15(1):241-8.
11. Kühn A, Kasnar-Samprec J, Schreiber C, et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery (ARCAPA). *Int J Cardiol*. 2010;139(2):e27-8.
12. Yao CT, Wang JN, Yeh CN, et al. Isolated anomalous origin of right coronary artery from the main pulmonary artery. *J Card Surg* 2005;20(5):487-9.
13. Hekmat V, Rao SM, Chhabra M, et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the main pulmonary artery: diagnosis and management. *Clin Cardiol* 1998;21(10):773-6.
14. Shariat M, Grosse-Wortmann L, Seed M, et al. Isolated anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery in an asymptomatic 12-year-old girl: role of MRI in depicting the anatomy, detecting the ischemic burden, and quantifying the amount of left-to-right shunt. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2013;4(2):201-5.
15. Kautzner J, Veselka J, Rohac J. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary trunk: is surgical reimplantation into the aorta a method of choice? *Clin Cardiol* 1996;19(3):257-9.

Mutación infrecuente en el síndrome renal-coloboma: a propósito de un caso y revisión

Infrequent mutation in renal-coloboma syndrome: case report and review

Dr. Ignacio Ruiz del Olmo Izuzquiza^a, Dra. Yolanda Romero Salas^b, Dra. Ana Rodríguez Valle^c,
Dra. Inmaculada González Viejo^d y Dra. María L. Justa Roldán^b

RESUMEN

El síndrome renal-coloboma es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por hipodisplasia renal y coloboma. Se presenta el caso de una niña de 12 años afecta de enfermedad renal crónica, colobomas papilares bilaterales y mutación excepcional del gen *PAX-2*. Con diagnóstico prenatal de hipoplasia renal bilateral, a los 5 días de vida, presentó clínica y datos analíticos compatibles con enfermedad renal crónica. En los controles posteriores, se apreció reflujo vesicoureteral grado II bilateral, que se resolvió espontáneamente, proteinuria mantenida en rango no nefrótico controlada con enalapril y colobomas bilaterales con atrofia macular izquierda. La función renal se mantuvo estable. El estudio genético demostró mutación p.R104X *de novo* sin sentido en heterocigosis. Globalmente, existen documentados 80 casos de síndrome renal-coloboma asociado a mutaciones de este gen. Las evaluaciones oftalmológicas y genéticas son fundamentales en los casos de hipodisplasia renal. La función renal determinará el pronóstico. Se realizó una revisión bibliográfica de la etiopatogenia de la enfermedad.

Palabras clave: coloboma de nervio óptico, síndrome papilorenal, *PAX2*.

ABSTRACT

Renal-coloboma syndrome is an autosomal dominant disease characterized by renal hypodysplasia and coloboma. A case of a 12-year-old girl with chronic kidney disease, bilateral optic nerve colobomas and an exceptional *PAX-2* gene mutation is presented. Diagnosed in prenatal scans with bilateral renal hypoplasia, she presented clinical and laboratory findings of chronic kidney disease at 5 days of life. Following tests

showed grade II bilateral vesicoureteral reflux spontaneously solved, maintained non nephrotic proteinuria controlled with enalapril and bilateral colobomas with left macular atrophy. Renal function remained stable. Genetic study showed *de novo* and non sense mutation p.R104X in heterocigosis. Currently there are 80 published cases of renal-coloboma syndrome associated with this gene mutations. Ophthalmologic and genetic evaluations are crucial in cases affected by renal hypodysplasia. Renal function will establish prognosis. We review the etiopathogenesis of this disease.

Key words: optic nerve coloboma, papilorenal syndrome, *PAX2*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e106>

Cómo citar: Ruiz del Olmo Izuzquiza I, Romero Salas Y, Rodríguez Valle A, et al. Mutación infrecuente en el síndrome renal-coloboma: a propósito de un caso y revisión. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(1):e106-e109.

INTRODUCCIÓN

El síndrome renal-coloboma (SRC) o síndrome papilorenal (OMIM: 120330) es una enfermedad de herencia autosómica dominante caracterizada por displasia de nervio óptico y malformaciones renales. Fue descrita por primera vez en los años ochenta por Weaver et al.,¹ en dos hermanos afectados de enfermedad renal terminal y colobomas. Unos años más tarde, se identificó el tipo de herencia y la alteración genética causante.^{2,3} El gen *PAX2* (*mendelian inheritance in man* –MIM–: 167409) es el responsable del desarrollo embrionario del ojo, oído interno, mesencéfalo y rombencéfalo, médula espinal y sistema urogenital; por lo tanto, una mutación a este nivel producirá alteraciones morfológicas y funcionales en dichos órganos.^{4,5} El fenotipo renal más frecuente es la hipodisplasia, mientras que la manifestación ocular más habitual es el coloboma, seguido de displasia del disco óptico.⁴

Se realizó una revisión de los hallazgos etiopatogénicos más recientes de esta enfermedad.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una niña de 12 años controlada por enfermedad renal crónica (ERC) y colobomas papilares bilaterales. Producto de un

- Servicio de Pediatría, Hospital de Barbastro, Barbastro, Huesca, España.
- Unidad de Nefrología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Servicio de Genética, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Servicio de Oftalmología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dr. Ignacio Ruiz del Olmo Izuzquiza:
jiruizdelolmo@salud.aragon.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 31-3-2017

Aceptado: 4-8-2017

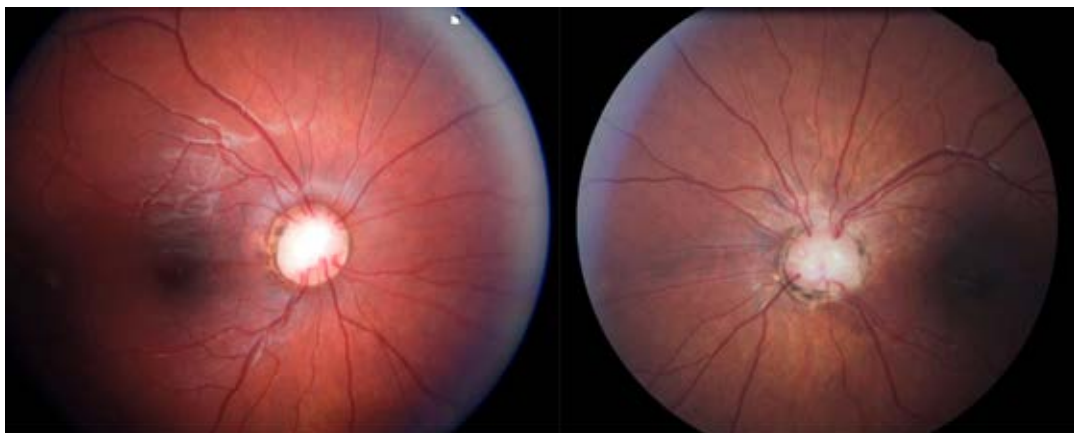
embarazo controlado en alto riesgo por hipoplasia renal bilateral desde la semana 12 y líquido amniótico normal, nació tras cesárea electiva por presentación podálica a las 39 + 2 semanas de edad gestacional con Apgar 8/10, peso de 2900 g (p 23), longitud de 48 cm (p 15), perímetro cefálico de 34,5 cm (p 55).⁶ Ingresó para observación en Neonatología por aspecto distrófico y soplo mesosistólico piante II/VI en el mesocardio. A los 5 días de vida (ddv), presentó coloración pajiza y poliuria franca. Los análisis clínicos mostraron creatinina plasmática de 2,0 mg/dl, acidosis metabólica y sodio plasmático de 131 mEq/L. La ecografía renovesical detectó una disminución bilateral del tamaño renal, discreto aumento de ecogenicidad parenquimatosa, con buena diferenciación corticomedular, uréteres y vejiga sin alteraciones. La ecocardiografía reveló una comunicación interventricular (CIV) muscular apical sin repercusión hemodinámica. Al momento del ingreso, se medicó con nifedipino oral por elevación de la presión arterial (PA). Al 17º día, recibió el alta con el diagnóstico de ERC por hipoplasia renal bilateral y precisó cloruro sódico enteral para mantener los niveles de sodio en el rango de normalidad y suplemento nutricional hipercalórico.

A los 35 ddv, la cistourografía miccional seriada mostró un reflujo vesicoureteral (RVU) grado ii bilateral, por lo que se inició profilaxis antibiótica oral. La gammagrafía renal presentó captación homogénea bilateral con función diferencial simétrica de 50%.

Se realizó un seguimiento periódico en consultas externas. La CIV se cerró espontáneamente a los 18 meses. Desde los 24 meses, se controló en Oftalmología por estrabismo divergente y ambliopía profunda en el ojo izquierdo. En el fondo de ojo, presentó colobomas papilares bilaterales, con mayor afectación en el ojo izquierdo (*Figura 1*). A pesar del tratamiento, no se consiguió una mejoría significativa de la ambliopía izquierda, y se confirmó una atrofia parcial macular diagnosticada por tomografía de coherencia óptica. Las audiometrías fueron normales. La *Tabla 1* muestra la evolución antropométrica y de la función renal (FR).^{7,8} El filtrado glomerular se mantuvo estable; actualmente, en estadio G3a (KDIGO 2012).⁹ La paciente presentó proteinuria permanente en rango no nefrótico desde los 36 meses, que se controló luego de recibir enalapril oral a los 5 años. A los 12 años, inició, además, vitamina D3 y bicarbonato enterales. No presentó ningún episodio de infección del tracto urinario y la cistografía isotópica indirecta mostró resolución del RVU a los 8 años. Ecográficamente, ambos riñones crecieron en torno al percentil 3, con aumento progresivo de la ecogenicidad parenquimatosa. La paciente fue seguida, con el diagnóstico de obesidad –índice de masa corporal (IMC) de 25,33 kg/m², p > 99⁷– en la consulta de Endocrinología Infantil desde los 10 años.

El estudio genético se realizó a los 9 años por amplificación de ácido desoxirribonucleico

FIGURA 1. Fondo de ojo del síndrome renal-coloboma



Ojo derecho

Ojo izquierdo

Se aprecia papila colobomatosa bilateral con mayor afectación en el ojo, con aumento de excavación y salida periférica de los vasos.

(ADN) de sangre periférica mediante reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) del gen *PAX-2* (kit Maxwell® 16 LEV Blood DNA; Promega, Madison, Wisconsin, EE. UU.) y comparación de secuencias obtenidas con las de consenso para dicho gen (*Gen Bank Accession Number*: NM:_003987.3). Se demostró la presencia en heterocigosis del cambio nucleótido c.310C>T, que produjo mutación *nonsense* p.R104X: cambio del codón 104 (que codificaba para arginina) por codón de terminación, lo que dio lugar a una proteína truncada. Además, presentó la variante N21+10G>C en dicho gen, descrita como polimorfismo (SNP ID: rs4472867). El estudio en ambos padres no mostró dicha mutación, por lo que se pudo tratar como mutación *de novo*, sin poder descartar mosaicismo germinal en los progenitores.

DISCUSIÓN

El SRC es una enfermedad descrita recientemente, en la que están implicadas mutaciones del gen *PAX2*. En la actualidad, no existen criterios diagnósticos universales.

El fenotipo ocular incluye displasia, dilatación quística, coloboma de nervio óptico y/o retina, hipoplasia de nervio óptico y microftalmía. El hallazgo característico consiste en papila colobomatosa por falla congénita en el cierre posterior de la hendidura embrionaria del nervio óptico. La papila aparece aumentada de tamaño, excavada y con vasos tortuosos que emergen desde la periferia y puede afectar a la mitad inferior de la retina y al haz papilomacular.¹⁰ La agudeza visual varía desde la normalidad hasta una deficiencia grave según el grado de

afectación de las fibras de las células ganglionares. Estos pacientes pueden presentar también nistagmo, estrabismo, miopía y desprendimiento de retina.^{3,10} Se cree que no existe correlación fenotipo-genotipo a nivel ocular.¹¹

El fenotipo renal más frecuente es la hipodisplasia, aunque se han descrito casos con hipoplasia, displasia multiquística, oligomeganefrón y riñón en herradura. El deterioro de la FR es progresivo. Estas y otras alteraciones, como la proteinuria y el RVU, se diagnostican en la mayoría de los casos previamente a la afectación ocular,¹² como ocurrió en nuestra paciente. Además, puede existir hipertensión arterial. La evolución del reflujo es igual a la de la población general.¹³

Otras manifestaciones son la pérdida de audición para sonidos de alta frecuencia (muy poco frecuente en edad pediátrica), laxitud ligamentosa o malformación de Chiari tipo 1;¹³ ninguna de ellas presente en nuestro caso.

El diagnóstico diferencial en todo paciente que presenta displasia renal y afectación ocular deberá incluir, además del SRC,¹³ síndrome de Joubert, síndrome CHARGE, delección 4p, síndrome branquiotorrenal y mutaciones del gen *HNF1β*, síndrome del ojo de gato o tetraploidía 22q.

El gen *PAX2*, localizado en la región cromosómica 10q24.31, es el único conocido hasta la fecha asociado a SRC. Está formado por 12 exones (NM_003990.3) que codifican para un factor de transcripción con un dominio *paired-box* de unión al ADN filogenéticamente muy conservado. Dicho gen se considera una de las dianas de la regulación transcripcional del gen supresor de tumores *WT1*.¹¹ La mayoría de las mutaciones patogénicas están localizadas en los

TABLA 1. Datos antropométricos y analíticos de la evolución del síndrome renal-coloboma en la paciente

Edad (años)	0,5	3	5	9	12
Peso (kg) (p) ⁷	6,65 (< p 1)	14,5 (p 59)	23 (p 88)	50 (> p 99)	66 (> p 99)
Talla (cm) (p) ⁷	65 (< p 1)	94,5 (p 39)	114 (p 88)	140,5 (p 92)	155 (p 72)
IMC (kg/m ²) (p) ⁷	15,74 (p 4)	16,24 (p 63)	17,7 (p 92)	25,33 (> p 99)	27,47 (p 98)
TAS/TAD (mmHg)	97/53	112/62	90/60	106/62	110/71
Crp (mg/dl)	0,6	0,7	0,74	0,91	1,2
CistC (mg/L)		1,25	1,28	1,5	1,9
Protu/Cru	0	0,58	0,93	0	0
μAlbu/Cru	0,18		142	72,48	37,1
FGE ⁸ (ml/min/1,73m ²)	44,74	55,76	63,62	63,76	53,34

μAlbu: microalbuminuria; CistC: cistatina C; Crp: creatinina plasmática; Cru: creatinina urinaria;

FGE: filtrado glomerular estimado, según ecuación Schwartz modificada 2009; p: percentiles; Protu: proteinuria;

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

exones del 2 al 4. La prevalencia de mutaciones en niños afectados de hipodisplasia renal se sitúa en el 6%.¹⁴ La mutación del *PAX2* más frecuente es la c.77dupG, descrita en más de 20 pacientes.⁴

La paciente presentó una mutación, la p.Arg104X, que solo ha sido descrita por Cheong et al.,¹¹ en una ocasión. En ese caso, se trataba de un varón de 1 año con ERC, hipodisplasia de ambos riñones ecográficamente, sin lesiones focales en la gammagrafía renal ni existencia de RVU. Asimismo, se apreciaron colobomas y nistagmo bilaterales, miopía y disminución de la agudeza visual unilateral. A los 10 años de edad, fue trasplantado, con evolución satisfactoria. El estudio familiar no mostró mutaciones en ningún miembro, por lo que los autores concluyeron que se trataba de una mutación *de novo* de las células germinales. En nuestro caso, existió RVU bilateral, no descrito en este paciente, pero sí de forma global hasta en el 25% de las mutaciones del *PAX2* registradas.^{11,15}

Actualmente, existen más de 80 casos registrados de SRC con mutaciones *PAX2*, lo que supone, aproximadamente, la mitad de los casos publicados, por lo que se piensa que deben existir otros mecanismos genéticos implicados.⁴

Los individuos con diagnóstico de SRC deben recibir un seguimiento estrecho por parte de todas las especialidades implicadas, así como un correcto asesoramiento genético familiar. La FR es la que determina en mayor grado el pronóstico, por su deterioro progresivo e irreversible. Se deben detectar las complicaciones oftalmológicas y la pérdida de audición mediante revisiones periódicas por los especialistas responsables. El hallazgo oftalmológico de alteraciones papilares, como hipoplasias o colobomas, obliga a un estudio renal completo. ■

REFERENCIAS

- Weaver R, Cashwell L, Lorentz W, et al. Optic nerve coloboma associated with renal disease. *Am J Med Genet* 1988;29(3):597-605.
- Sanyanusin P, Schimmenti L, McNoe L, et al. Mutation of the *PAX2* gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 1995;9(4):358-64.
- Schimmenti L, Pierpont M, Carpenter B, et al. Autosomal dominant optic nerve colobomas, vesicoureteral reflux, and renal anomalies. *Am J Med Genet* 1995;59(2):204-8.
- Schimmenti L. Genetic and developmental basis of renal coloboma (papilorenal) syndrome. *Expert Rev Ophthalmol* 2009;4(2):135-44.
- Tellier A, Amiel J, Delezoide A, et al. Expression of the *PAX2* gene in human embryos and exclusion in the CHARGE syndrome. *Am J Med Genet* 2000;93(2):85-8.
- Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr* 2008;68(6):544-51.
- Ferrández Longás A, Mayayo E, Labarta JJ, et al. Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980-2002. In: Patrones de crecimiento y desarrollo en España Atlas de gráficas y tablas. Madrid: Ergon; 2004:61-115.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):629-37.
- KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):19-62.
- Schimmenti LA, Manligas GS, Sieving PA. Optic nerve dysplasia and renal insufficiency in a family with a novel *PAX2* mutation, Arg115X: further ophthalmologic delineation of the renal-coloboma syndrome. *Ophthalmic Genet* 2003;24(4):191-202.
- Cheong H, Cho H, Kim J, et al. A clinico-genetic study of renal coloboma syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22(9):1283-9.
- Chung G, Edwards A, Schimmenti L, et al. Renal-Coloboma Syndrome: report of a novel *PAX2* gene mutation. *Am J Ophthalmol* 2001;132(6):910-4.
- Schimmenti L. Renal Coloboma syndrome. *Eur J Hum Gen* 2011;19(12):1207-12.
- Weber S, Moriniere V, Knüppel T, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(10):2864-70.
- Eccles M, Schimmenti L. Renal coloboma syndrome: a multi-systemic developmental disorder caused by *PAX2* mutations. *Clin Genet* 1999;56(1):1-9.

Estenosis esofágica congénita: diagnóstico y tratamiento. Serie de casos

Congenital esophageal stenosis: diagnosis and treatment. Cases review

Dr. Enrique J. Romero Manteola^a, Dr. Pablo Ravetta^a, Dra. Celeste C. Patiño González^a y Dr. Víctor H. Defago^a

RESUMEN

La estenosis esofágica congénita es una patología infrecuente y no existe un tratamiento estandarizado. Se evaluó el diagnóstico, tratamiento y evolución de 11 pacientes con estenosis esofágica congénita tratados en nuestro centro.

El síntoma más frecuente fue la disfagia. La edad al momento del diagnóstico varió entre 1 día y 14 años (media= 4,7 años). El esofagograma confirmó el diagnóstico. Cinco pacientes presentaron malformaciones asociadas. Cuatro pacientes fueron tratados quirúrgicamente y siete, con dilataciones. La histopatología identificó tres de tipo fibromuscular y una con restos traqueobronquiales. Todos evolucionaron favorablemente con un seguimiento promedio de 4,5 años. Las dilataciones fueron efectivas en la mayoría de los pacientes que se trataron por este método.

Palabras clave: estenosis esofágica congénita, dilatación, disfagia, niño.

ABSTRACT

Congenital esophageal stenosis is a very rare condition and there is no standard treatment. We report the diagnosis, treatment and outcome of 11 patients with this condition managed at our institution.

The most common symptom was dysphagia. The age at diagnosis was between 1 day and 14 years (mean age: 4.7 years). The esophagogram confirmed the diagnosis. Five patients presented associated anomalies. Four patients received surgical treatment and 7 only balloon dilatations. Pathologic examinations showed 3 fibromuscular stenosis and one with tracheobronchial remnants. All patients had a good outcome with a mean follow up of 4.5 years. Balloon dilatations were the definitive treatment in most of the patients.

Key words: congenital esophageal stenosis, dilatation, dysphagia, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e110>

Cómo citar: Romero Manteola EJ, Ravetta P, Patiño González CC, et al. Estenosis esofágica congénita: diagnóstico y tratamiento. Serie de casos. Arch Argent Pediatr 2018;116(1):e110-e114.

a. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Enrique J. Romero Manteola: eromeromanteola@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-4-2017

Aceptado: 26-7-2017

INTRODUCCIÓN

La estenosis esofágica congénita (EEC) es una patología muy infrecuente. La incidencia reportada es entre 1 / 25 000 y 50 000 recién nacidos vivos.^{1,2} Se define como una estrechez circunferencial intrínseca del esófago, presente al nacer, causada por una alteración de la estructura de la pared.^{3,4} Hay tres tipos histológicos: con restos traqueobronquiales, engrosamiento fibromuscular y membranosas.^{2,3} Las malformaciones asociadas, como atresia de esófago, anomalías cardíacas y atresia de intestino, se presentan entre el 17% y el 33% de los pacientes.^{3,5}

No hay un tratamiento estandarizado. Se han propuesto dilataciones, tratamiento endoscópico y cirugía.^{2,3,6-8}

El propósito de nuestro estudio es evaluar el diagnóstico, tratamiento y evolución de pacientes con EEC tratados en nuestro Hospital.

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron los pacientes ingresados con diagnóstico de EEC en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba entre diciembre de 1997 y julio de 2016. En todos los casos, estaban disponibles los datos para analizar, por lo que no se excluyeron pacientes. Se analizaron de manera retrospectiva los datos demográficos, motivo de consulta, edad de comienzo de los síntomas, edad al momento del diagnóstico, malformaciones asociadas, estudios realizados, localización de la estenosis, tratamiento implementado, hallazgos histológicos y evolución.

Los pacientes tratados quirúrgicamente se abordaron por toracotomía derecha. Las dilataciones se realizaron con balones de dilatación esofágica de expansión radial controlada (*controlled radial expansion*; CRE[®], por sus siglas en inglés), marca registrada de *Boston Scientific Corporation*. Fueron insuflados con las presiones indicadas por el fabricante para alcanzar el diámetro correspondiente. El control fue radiológico o endoscópico. El procedimiento fue repetido con un intervalo de 30 días de

acuerdo con la evolución clínica del paciente, con un máximo de tres procedimientos.

RESULTADOS

Se incluyeron 11 pacientes para el análisis. Siete fueron de sexo masculino y cuatro femeninos. Siete pacientes consultaron por disfagia durante la alimentación con sólidos o semisólidos (casos 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10), uno de los cuales ya se había diagnosticado en el esofagograma de control posquirúrgico de atresia esofágica (caso 10). Dos pacientes ingresaron con un cuerpo extraño atascado en el esófago (casos 5 y 6); otro, con sospecha de atresia de esófago, se diagnosticó intraoperatoriamente (caso 2) y un caso de estenosis congénita inferior fue diagnosticado a los 6 meses de vida durante el esofagograma de control luego de dilatación de anastomosis esofágica (caso 11) (Tabla 1).

Los síntomas comenzaron antes del año de vida con la incorporación de alimentos sólidos o semisólidos en 9 pacientes; un paciente se presentó al nacer como atresia esofágica (caso 2) y uno se trató antes de la incorporación de dieta sólida (caso 11) (Tabla 1).

La edad al momento del diagnóstico varió entre 1 día y 14 años (media= 47 meses). Excluyendo a los tres pacientes con estenosis membranosas superiores que se diagnosticaron en la adolescencia, la media de edad al momento del diagnóstico fue de 9,6 meses.

Cuatro pacientes presentaron malformaciones asociadas (36%). Algunos tenían más de una malformación (Tabla 1).

En todos los pacientes, el diagnóstico se realizó con el esofagograma, excepto en uno, que se diagnosticó erróneamente como atresia

FIGURA 1. Estenosis congénita en el tercio superior



TABLA 1. Características de los pacientes con estenosis esofágica congénita

Caso (sexo)	Malformaciones asociadas	Clínica	Edad de comienzo	Edad al momento del diagnóstico	Localización
1 (M)	-	Disfagia	7 m.	9 m.	Medio
2 (M)	-	Sospecha de AE	1 d.	1 d.	Medio
3 (F)	-	Disfagia	6 m.	8 m.	Medio/inferior
4 (M)	Trisomía 21 Atresia duodenal	Disfagia	7 m.	8 m.	Medio
5 (M)	-	Impactación	11 m.	9 a.	Superior
6 (M)	-	Impactación	9 m.	14 a.	Superior
7 (F)	-	Disfagia	9 m.	14 a.	Superior
8 (F)	AE III	Disfagia Ahogos	8 m.	8 m.	Inferior
9 (M)	-	Disfagia	7 m.	3 a.	Medio
10 (F)	AE III CIV	Disfagia	6 m.	1 m.	Inferior
11 (M)	AE III Agenesia renal	Disfagia Hallazgo	4 m.	6 m.	Inferior

M: masculino; F: femenino; d.: día; m.: meses; a.: años; AE: atresia de esófago; CIV: comunicación interventricular.

de esófago con fístula inferior y se confirmó la estenosis en la cirugía. La enfermedad por reflujo gastroesofágico fue descartada por endoscopia y biopsia, estudio de pH esofágico o impedanciometría.

La estenosis se localizó en el tercio superior (3 pacientes) (*Figura 1*), tercio medio (4 pacientes), tercio inferior (3 pacientes) y una múltiple con doble estenosis del tercio medio e inferior (*Figura 2*).

El tratamiento se comenzó luego del diagnóstico, excepto en el caso 10 en el que el diagnóstico se hizo al mes de vida. Permaneció

asintomático y se decidió una conducta expectante. Los síntomas comenzaron al incorporar los semisólidos pero la consulta a nuestro servicio se realizó a los 8 años de edad.

Cuatro niños fueron tratados quirúrgicamente, tres como terapéutica inicial al comienzo de nuestra experiencia (casos 1, 2 y 3) y uno luego de la perforación esofágica durante una dilatación (caso 8). Se realizó resección y anastomosis término-terminal en todos y se agregó estricturoplastia en la estenosis inferior en el paciente con estenosis múltiple (*Tabla 2*).

FIGURA 2. *Estenosis esofágica múltiple*

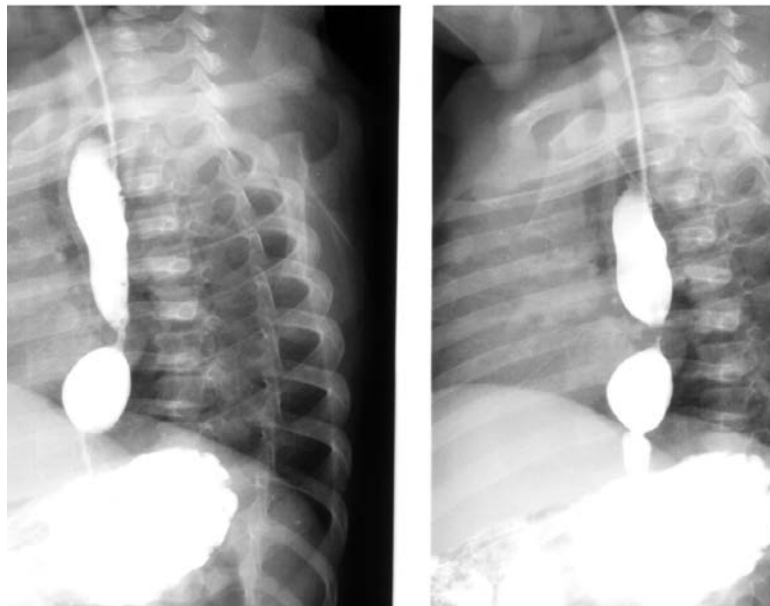


TABLA 2. *Tratamiento, complicaciones e histopatología de los pacientes con estenosis esofágica congénita*

Caso	Tratamiento inicial	Complicación	Histología
1	RATT	-	EFM
2	RATT	-	EFM
3	RATT + EP	Invaginación Dehiscencia Mediastinitis	RTB
4	Dilatación	-	-
5	Dilatación	-	-
6	Dilatación	-	-
7	Dilatación	-	-
8	Dilatación RATT	Perforación Dehiscencia	EFM
9	Dilatación	-	-
10	Dilatación	-	-
11	Dilatación	-	-

RATT: resección y anastomosis término-terminal; EP: estricturoplastia; EFM: estenosis fibromuscular; RTB: restos traqueobronquiales.

El paciente con perforación esofágica durante la dilatación presentó dehiscencia de la anastomosis y requirió revisión quirúrgica.

La paciente con estenosis múltiple presentó invaginación intestinal posquirúrgica y pérdida por la anastomosis esofágica. Se realizó reducción quirúrgica de la invaginación, gastrostomía y esofagostomía. Ulteriormente, se logró la reconstrucción completa del tracto digestivo.

Los cuatro pacientes tratados quirúrgicamente lograron alimentarse con normalidad, con desarrollo pondoestatural adecuado durante el seguimiento y buen calibre esofágico. La anatomía patológica informó estenosis fibromuscular en tres casos (casos 1, 2 y 8) y restos traqueobronquiales en el caso 3.

Ocho pacientes recibieron dilataciones como tratamiento inicial; uno debió ser operado por perforación esofágica y fue descrito en el grupo quirúrgico. Se realizaron un total de doce dilataciones en 7 pacientes ($r=$ de 1 a 3).

En seis casos, se obtuvo un buen calibre esofágico y desaparición de los síntomas. Un paciente mejoró inmediatamente, pero abandonó los controles.

El seguimiento tuvo un promedio de 4,5 años ($r=$ de 4 meses a 8 años) y se realizó con esofagograma y control clínico.

DISCUSIÓN

La EEC es una patología que se presenta con baja incidencia y, frecuentemente, el diagnóstico es tardío, como ocurrió en un tercio de nuestros casos. En concordancia con otros autores, se estima que la infrecuencia de la patología no induce su pesquisa y el diagnóstico definitivo puede demorarse, incluso, hasta la segunda década de la vida.⁹⁻¹³

La mayoría de nuestros pacientes se presentaron con disfagia desde la incorporación de sólidos a la dieta. Un lactante con disfagia al iniciar la alimentación con sólidos requiere un estudio contrastado para confirmar el diagnóstico.^{1,9,10} Asimismo, un cuerpo extraño pequeño impactado en el esófago obliga a la pesquisa de esta patología, hecho ya referido por otros autores.^{6,10,14} Estas medidas podrían evitar demoras diagnósticas con consecuencias como retardo del crecimiento y enfermedad respiratoria.^{1,9}

Se ha informado que la EEC se presenta en un 3-14% de los pacientes con atresia de esófago^{6,12} y esta asociación se halló en tres de nuestros pacientes (27%). Esta relación obliga a evaluar

cuidadosamente los estudios contrastados para lograr un diagnóstico precoz.^{12,13}

No hay un tratamiento estandarizado para esta patología y se han reportado buenos resultados con cirugía, dilataciones y resección endoscópica con láser. De acuerdo con la mayoría de los autores, probablemente, ningún tratamiento individual sea adecuado para todos los casos.^{2,3,6-8,10}

Debido al riesgo reportado de perforación con la dilatación en los casos con restos traqueobronquiales, dos de nuestros pacientes, al principio de la serie, se sometieron a cirugía en primera instancia debido a la sospecha radiológica de este tipo de estenosis.^{2,6,10-12} En uno, se confirmó histológicamente y, en el segundo, se diagnosticó estenosis fibromuscular.

Aunque el número es insuficiente, no hubo correlación entre el estudio contrastado y la histología, como ya ha sido reportado.^{7,13} En contraposición, el único paciente que se perforó durante la dilatación tenía una estenosis de tipo fibromuscular. Se infiere que no hay posibilidad de diagnosticar con certeza el tipo de estenosis con el esofagograma. Se ha reportado que la evaluación preoperatoria con ecoendoscopia permitiría identificar restos cartilagosos en la pared esofágica y sería de utilidad para definir el diagnóstico y, eventualmente, decidir el tratamiento.^{7,15} No se cuenta con este recurso diagnóstico en nuestro centro.

Dos de los cuatro pacientes tratados quirúrgicamente presentaron complicaciones graves. Uno con invaginación intestinal posoperatoria, que ocasionó vómitos abundantes y pérdida de la anastomosis esofágica, y otro al que se le realizó resección y anastomosis inmediata luego de la perforación durante la dilatación. No se puede determinar si la lesión esofágica por la dilatación, el medio de contraste en el mediastino o fallas técnicas son los responsables de las complicaciones.

En contraposición con otras comunicaciones, en nuestra experiencia, las dilataciones fueron efectivas en 7 de 8 pacientes en los que se utilizó como primera línea de tratamiento y los pacientes permanecieron libres de síntomas durante el seguimiento.^{10,13}

Los tres niños con EEC del tercio superior tuvieron aspecto radiológico y endoscópico de membranas esofágicas y, coincidentemente, fueron el grupo etario más alto. Esto sugiere que este tipo de estenosis sería mejor tolerada haciendo que el diagnóstico se retrasara. No se

encontró este dato en la bibliografía consultada.

Si bien nuestra experiencia representa un pequeño número de casos en un período prolongado, los buenos resultados obtenidos con las dilataciones nos permiten considerarlas como una opción válida en el tratamiento de esta patología. Este tratamiento, aunque no desprovisto de complicaciones, ha brindado muy buenos resultados en la mayoría de nuestros pacientes con un procedimiento mínimamente invasivo. Los 4 pacientes que requirieron intervención presentaron complicaciones graves, aunque con una evolución final favorable. ■

REFERENCIAS

1. Bluestone CD, Kerry R, Sieber WK. Congenital esophageal stenosis. *Laryngoscope* 1969; 79(6):1095-103.
2. Murphy G, Yazbeck S, Russo P. Isolated congenital esophageal stenosis. *J Pediatr Surg* 1995;30(8):1238-41.
3. Nihoul-Fekete CN, Backer AD, Lortat-Jacob SL. Congenital esophageal stenosis, a review of 20 cases. *Pediatr Surg Int* 1987;2:86-92.
4. Ramesh J, Ramanujam T, Jayaram G. Congenital esophageal stenosis: report of three cases, literature review, and a proposed classification. *Pediatr Surg Int* 2001;17(2-3):188-92.
5. Nishina T, Tsuchida Y, Saito S. Congenital esophageal stenosis due to tracheobronchial remnants and its associated anomalies. *J Pediatr Surg* 1981;16(2):190-3.
6. Vasudevan S, Kerendi F, Lee H, et al. Management of Congenital Esophageal Stenosis. *J Pediatr Surg* 2002;37(7):1024-6.
7. Takamizawa S, Tsugawa C, Mouri N, et al. Congenital Esophageal Stenosis: Therapeutic Strategy Based on Etiology. *J Pediatr Surg* 2002;37(2):197-201.
8. Shorter NA, Mooney DP, Vaccaro TJ, et al. Hydrostatic balloon dilatation of congenital esophageal stenoses associated with esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2000;35(12):1742-5.
9. Zhao LL, Hsieh WS, Hsu WM. Congenital esophageal stenosis owing to ectopic tracheobronchial remnants. *J Pediatr Surg* 2004;39(8):1183-7.
10. Michaud M, Coutenier F, Podevin G, et al. Characteristics and management of congenital esophageal stenosis: findings from a multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:186.
11. Yeung CK, Spitz L, Brereton RJ, et al. Congenital esophageal stenosis due to tracheobronchial remnants: A rare but important association with esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1992;27(7):852-5.
12. McCann F, Michaud L, Aspirot A, et al. Congenital esophageal stenosis associated with esophageal atresia. *Dis Esophagus* 2015;28(3):211-5.
13. Amae S, Nio M, Kamiyama T, et al. Clinical Characteristics and Management of Congenital Esophageal Stenosis: A Report on 14 Cases. *J Pediatr Surg* 2003;38(4):565-70.
14. Lao J, Bostwick HE, Berezin S, et al. Esophageal food impaction in children. *Pediatr Emerg Care* 2003;19(8):402-7.
15. Usui N, Kamata S, Kawahara H, et al. Usefulness of Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of Congenital Esophageal Stenosis. *J Pediatr Surg* 2002;37(12):1744-6.

Un diagnóstico no pensado: toxicidad serotoninérgica secundaria a interacción medicamentosa. Caso clínico

An unintended diagnosis: Serotonergic toxicity secondary to drug interactions. Case reports

Dra. Elda G. Cargnel^a, Dra. Patricia C. Cardoso^a, Dr. Julián Irigoyen^a y Dra. Sol García Puglisi^a.

RESUMEN

La toxicidad serotoninérgica es un trastorno con potencial riesgo de vida asociado con un incremento de la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central. Se observa con el uso terapéutico o sobredosis intencional de medicamentos e interacciones inadvertidas (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-isoniacida). Aunque esta patología está incrementándose, todavía no es bien reconocida por los médicos y sus manifestaciones pueden ser erróneamente atribuidas a otras causas. El objetivo de este artículo es presentar un caso clínico, colaborar con el diagnóstico y mejorar el cuidado de estos pacientes.

Palabras clave: síndrome de la serotonina, agentes de serotonina, isoniacida, interacciones medicamentosas.

ABSTRACT

Serotonin toxicity is a potentially life-threatening condition associated with increased serotonergic activity in the central nervous system. It is seen with therapeutic medication use, intentional self-poisoning and inadvertent interactions (SSRI-isoniazid). Although this pathology is increasingly common, it is not well recognized by physicians and manifestations may be wrongly attributed to another cause. The aim of this paper is to describe the clinical picture of a patient, to collaborate on diagnosis and to improve medical care of these patients.

Key words: serotonin syndrome, serotonergic agents, isoniazid, drug interactions.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e115>

Cómo citar: Cargnel EG, Cardoso PC, Irigoyen J, et al. Un diagnóstico no pensado: toxicidad serotoninérgica secundaria a interacción medicamentosa. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e115-e120.

INTRODUCCIÓN

El espectro de toxicidad serotoninérgica (TS) es un cuadro potencialmente mortal, consecuencia del exceso de serotonina en el sistema nervioso central (SNC) y periférico.¹ Se lo relaciona con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y puede desencadenarse luego de una única dosis terapéutica o por una interacción medicamentosa. Otras drogas pueden ocasionarlo: inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, opioides, antirretrovirales, antieméticos, anfetaminas, metilendioximetanfetamina (éxtasis) y suplementos dietarios.^{1,2}

En 1960, Oates y Sjostrand, observan el exceso de serotonina en el sistema nervioso central como un problema clínico. En 1991, Sternbach³ revisa 38 casos reportados y elabora una serie de criterios diagnósticos que define como síndrome serotoninérgico. Otras notificaciones basadas en los criterios de Sternbach incluyen otros síntomas y signos.⁴

Es mejor pensar el exceso de serotonina como un espectro de toxicidad con una clara importancia pronóstica que como una entidad clínica definida. De ahora en adelante, se hará referencia a los efectos tóxicos del exceso de serotonina como TS.⁵

CASO CLÍNICO

Desde la Unidad de Toxicología, se desea ejemplificar la dificultad diagnóstica que se observa. Es una paciente de 17 años, con depresión mayor y trastorno de conducta alimentaria, tratada con 100 mg/día de sertralina, 75 mg/día de quetiapina y 1 mg/día de clonazepam. Es internada por una ingesta masiva voluntaria de clonazepam.

El Servicio de Salud Mental aumenta las dosis de sertralina y quetiapina hasta 150 mg/día y 200 mg/día, respectivamente.

Tiene contacto con un paciente tuberculoso; comienza el día 40 de internación la profilaxis con 300 mg/día de isoniacida. Al mismo tiempo, se

a. Unidad de Toxicología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Elda G. Cargnel: ecargnel@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-5-2017

Aceptado: 17-8-2017

desciende progresivamente el clonazepam hasta suspender (véase la Figura 1).

Cuarenta y ocho horas después de esta suspensión, asintomática y con buena evolución, se le otorga permiso de salida durante la tarde. Al regreso, refiere debilidad y se observa palidez generalizada, diaforesis e hiporreactividad con disminución global de la fuerza muscular, midriasis bilateral arreactiva, con parpadeo unilateral izquierdo. Presenta ventilación no efectiva, saturación arterial de oxígeno de 65% al respirar aire ambiental, con una buena entrada de aire bilateral, frecuencia cardíaca (FC) de 80 latidos/min, tensión arterial (TA) de 130/80 mmHg, temperatura de 36,6 °C, glucemia de 120 mg/dl. No responde a estímulos dolorosos; se inician medidas de reanimación. Presenta mejoría clínica, con saturación de 98%, hemodinámicamente compensada. Por un análisis de laboratorio, evidencia acidosis respiratoria.

A continuación, presenta un episodio de hiperextensión del cuello, fijación de la mirada, movimientos de chupeteo y flexoextensión de los miembros, que se interpreta como una convulsión tónico-clónica generalizada, que cede con lorazepam endovenoso. Se resuelve con restitución *ad integrum* y amnesia total del episodio.

La evaluación cardiológica, tomografía axial computada (TAC) de cerebro y

electroencefalograma de sueño están dentro de los parámetros normales. El equipo médico interpreta el cuadro clínico como efecto adverso por isoniacida y la suspende.

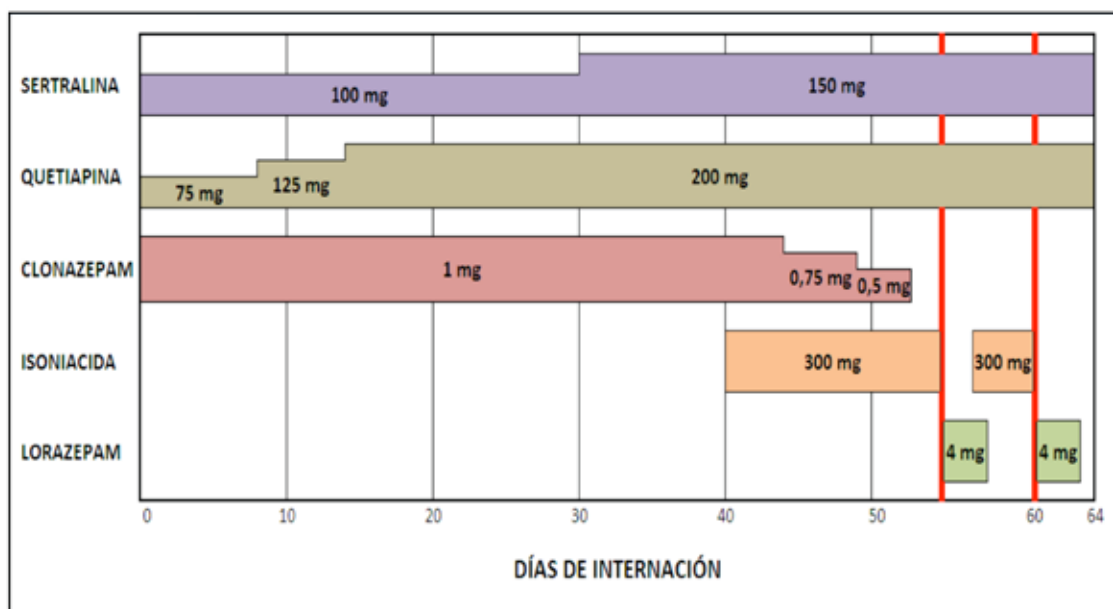
Un análisis retrospectivo los hace desestimar este efecto adverso, que se resuelve con benzodiacepinas, sin el aporte de vitamina B6, y se reimplementa el tratamiento.

Tras 48 horas de reiniciado, presenta nuevamente movimientos tónico-clónicos generalizados, diaforesis, palidez y cianosis peribucal. Se observa parpadeo bilateral, pupilas midriáticas hiporreactivas y retrodesviación de la mirada. El episodio no cede con benzodiacepinas; se considera estatus convulsivo y se impregna con 20 mg/kg de difenilhidantoína, con buena respuesta. Presenta FC de 140 latidos/min, frecuencia respiratoria (FR) de 12 resp./min, TA de 130/65 mmHg, temperatura de 37,5 °C, saturación de oxígeno de 98%, glucemia de 103 mg/dl. Durante 72 h, persiste con somnolencia, amnesia y trastorno de la memoria reciente, hiperreflexia, bradipsiquia, leve dismetría, temblor fino distal, pupilas midriáticas reactivas e inyección conjuntival.

Se decide la suspensión definitiva de la isoniacida y continuar con quetiapina y sertralina (véase la Figura 1).

Ante la duda diagnóstica, se consulta a la Unidad de Toxicología, donde se revisa el caso y

FIGURA 1. Tratamiento recibido por la paciente durante su internación. Las líneas verticales gruesas marcan los episodios convulsivos



se concluye que el cuadro se debe a TS secundaria a interacción medicamentosa.

Luego de un año, no ha vuelto a presentar síntomas compatibles con TS y continúa con la misma medicación psicoactiva y bajo seguimiento de Salud Mental.

DISCUSIÓN

Desde la Unidad de Toxicología, se estudió si las manifestaciones eran por causa toxicológica o patología orgánica. Se descartó, por electroencefalograma de sueño normal, un foco epileptógeno y, por anamnesis dirigida y pesquisa de drogas en orina, drogas de abuso y otros tóxicos.

Se evaluó la posibilidad de que las manifestaciones fueran una reacción adversa medicamentosa (quetiapina, sertralina, isoniacida y retiro del clonazepam) o sobredosis de isoniacida.⁶ Esto no explicaría la persistencia del temblor, midriasis e hiperreflexia 72 h después de la convulsión, pero sí pueden corresponderse con un nivel elevado de serotonina en el SNC.⁷

Se consideró el síndrome neuroléptico maligno (SNM) como diagnóstico diferencial.

Para establecer causalidad, se tomaron en cuenta la relación entre la cronología de las manifestaciones clínicas, las modificaciones en el esquema de medicación y se utilizaron los criterios de imputabilidad de Naranjo.⁸ Esta relación orientó a deducir que se estaba en presencia de una interacción medicamentosa, que se volvió a manifestar clínicamente al reexponerla a la isoniacida.

Recibía habitualmente sertralina, que aumentaba la concentración de serotonina en la brecha sináptica. Este estímulo se vio potenciado al introducir isoniacida, por su efecto inhibitor de la monoaminoxidasa (MAO) débil, que resultaba en una menor degradación de la serotonina.⁹ Los síntomas no se manifestaron hasta la suspensión del clonazepam, que contrarrestaba la aparición de TS, que comprendía una tríada que incluía alteraciones neuromusculares, hiperactividad autonómica y alteraciones en el estatus mental.

La detección temprana es importante, ya que la mayoría de los casos se resuelve con la suspensión de la medicación implicada.^{1,2,7}

Si bien la TS puede deberse a monoterapia con un agonista serotoninérgico (en dosis terapéuticas o sobredosis), los casos más graves suelen ocurrir por una interacción medicamentosa.¹⁰

Pese al conocimiento de esta toxicidad, al médico clínico le resulta dificultoso llegar al diagnóstico, pues los signos y síntomas son inespecíficos, proteiformes y presentan diferentes grados de gravedad.¹¹

Para facilitar su detección, se elaboraron diferentes escalas con criterios diagnósticos.

En 1991, Sternbach revisó 38 casos reportados y estableció criterios basados en las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas, con una sensibilidad del 75% y especificidad del 96%.

Hegerl y col. modificaron los criterios diagnósticos propuestos por Sternbach y desarrollaron una escala que evaluaba 9 ítems.¹²

En el año 2003, Dunkley y col., estudiaron a 2222 pacientes admitidos al Servicio de Toxicología (Hunter Area Toxicology Service) y desarrollaron un método diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad (84% y 97%, respectivamente). Debido a la cantidad de pacientes evaluados y teniendo en cuenta que la escala fue validada en el contexto de un servicio especializado en toxicología, se considera que los criterios de Hunter son actualmente los más adecuados para diagnosticar TS.¹³

Si se comparan las escalas, considerando los criterios de Sternbach (*Tabla 1*), la paciente cumplía con más de tres de las características clínicas mínimas requeridas: alteración del estatus mental, hiperreflexia, diaforesis, temblor y mioclonía ocular (parpadeo involuntario). En la de Hegerl, que considera diagnóstico de TS un puntaje de 6 o más, nuestra paciente sumaba un puntaje de 9 (*Tabla 2*).

Para las reglas de decisión de Hunter, el clonus ocular con diaforesis o temblor e hiperreflexia, en un paciente que recibe un agonista serotoninérgico, es diagnóstico de TS (*Figura 2*). El clonus (espontáneo, inducible y

TABLA 1. Criterios de Sternbach para definir un síndrome serotoninérgico (1991)

1. En un paciente bajo tratamiento con un agente serotoninérgico, al menos, tres de las siguientes características clínicas deben estar presentes: (a) alteraciones del estatus mental (confusión, hipomanía); (b) agitación; (c) mioclonías; (d) hiperreflexia; (e) diaforesis; (f) escalofríos; (g) temblores; (h) diarrea; (i) incoordinación; (j) fiebre.
2. Se deben descartar otras etiologías que expliquen el cuadro.
3. Ausencia de tratamiento con neurolépticos previo al inicio de los síntomas.

ocular) es el signo más relevante en el estudio que desarrolló los criterios de Hunter.

La fiebre elevada (> 38 °C) y la hipertonicidad/rigidez se añaden en el último paso del árbol decisorio. Si bien no son tan precisos, su presencia caracteriza los cuadros graves y con riesgo de vida. Demostrar clonus e hiperreflexia es dificultoso con rigidez grave. La presencia de fiebre elevada e hipertonía/rigidez implican un alto riesgo de progresión del compromiso respiratorio y requieren de una intervención urgente.

Se observó midriasis en el 31,6% de los pacientes y taquicardia en el 40%. Aunque esta última es un hallazgo común en otras intoxicaciones, puede ser de utilidad para determinar, en este caso, la mejoría y la respuesta al tratamiento.

En adolescentes que reciben una combinación de fármacos IRS más un neuroléptico, se debe considerar el diagnóstico diferencial con SNM, ya que difieren en su morbimortalidad y tratamiento.

Los criterios para el SNM, de acuerdo con el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

TABLA 2. Criterios de Hegerl (escala del síndrome serotoninérgico)

Agitación

- 0= Ausente.
- 1= Leve e intermitente.
- 2= Moderada.
- 3= Grave y permanente.

Desorientación

Se debe evaluar la orientación en función de tiempo, espacio, persona y situación. ≠Si todos los aspectos están alterados, se otorga un puntaje de 3.

Mioclonus

- 0= Ausente.
- 1= El paciente refiere episodios de corta duración.
- 2= El paciente refiere episodios repetidos y visibles.
- 3= Episodios permanentes y visibles.

Hiperreflexia

- 0= Ausente.
- 1= Hiperreflexia con zona reflexógena conservada.
- 2= Hiperreflexia con zona reflexógena aumentada, clonus agotable.
- 3= Hiperreflexia con zona reflexógena aumentada, clonus inagotable.

Temblores

- 0= Ausentes.
- 1= Temblor de baja amplitud, sin trastorno funcional.
- 2= Temblor de moderada amplitud, con trastorno funcional moderado (sostener una taza, escribir, etc.).
- 3= Temblor de gran amplitud, con trastornos funcionales graves.

Mareos

- 0= Ausente.
- 1= Leve e intermitente.
- 2= Persistentes, sin trastorno funcional.
- 3= Persistente, con afectación funcional.

Hipertermia (sublingual)

- 0= < 37 °C.
- 1= 37-37,9 °C.
- 2= 38-38,9 °C.
- 3= > 39 °C.

Sudoración (en reposo, a temperatura ambiente)

- 0= Ausente.
- 1= Sensación subjetiva de aumento de la sudoración.
- 2= Piel húmeda.
- 3= Sudoración profusa.

Diarrea

- 0= Ausente.
- 1= Consistencia de las heces disminuida, pero frecuencia conservada.
- 2= Heces líquidas y/o una frecuencia de 1-3/día.
- 3= Heces líquidas con frecuencia > 3/día.

5 (DSM-5), son hipertermia, rigidez, creatina-fosfoquinasa (CPK) > 4 veces el límite superior, cambios en el estatus mental (delirio, alteración de la conciencia) y activación autonómica (taquicardia, taquipnea, diaforesis, hipertensión arterial, incontinencia urinaria, palidez).

La fiebre es usualmente elevada, sin fluctuaciones importantes y con pobre respuesta a los antipiréticos convencionales. La rigidez muscular es generalizada, simétrica y va desde leve aumento del tono muscular a rigidez extrema con opistótonos. Pueden existir incrementos focales en el tono muscular con blefaroespasmo, crisis oculogiras, nistagmus, trismus, disartria, afonía o disfagia. El delirio es un síntoma distintivo, con fluctuaciones en el grado de conciencia, desorientación y agitación psicomotriz. La disautonomía se manifiesta

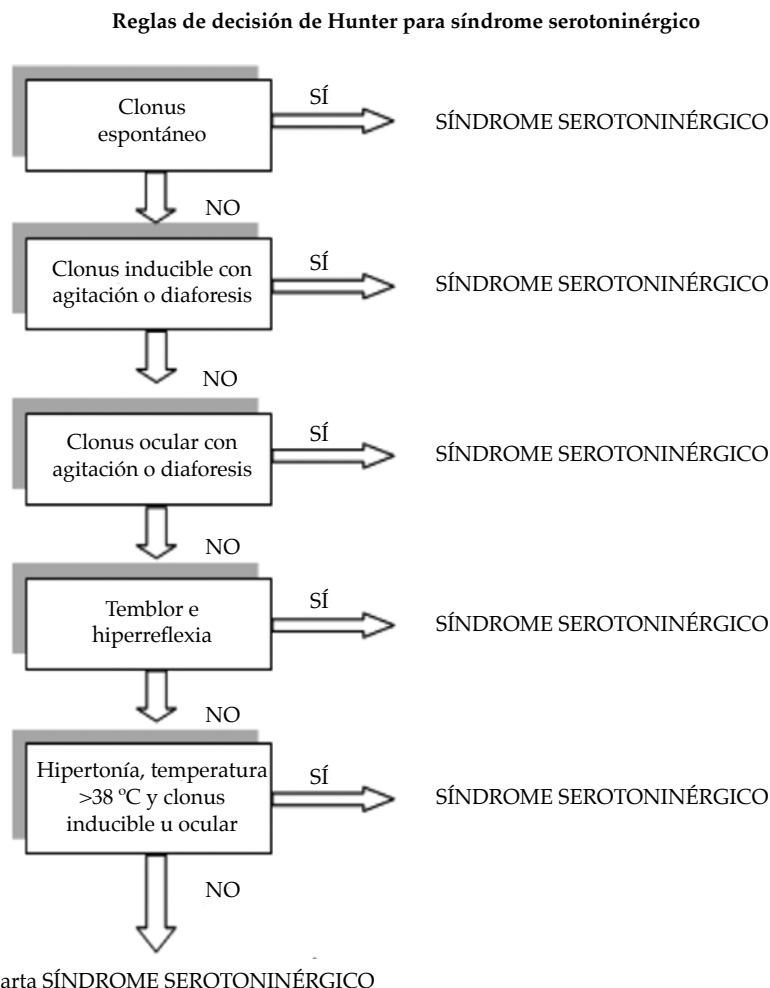
como inestabilidad en la frecuencia cardíaca, hipertensión lábil y diaforesis extrema, que suele presentarse como “untuosa”. En el análisis de laboratorio, la CPK es habitualmente mayor de 600 UI/L y se observa leucocitosis.¹⁴

El tratamiento de la TS consiste en discontinuar el estímulo serotoninérgico, suspender la/s droga/s que lo provoquen. Para revertir los síntomas, se deben utilizar benzodiazepinas.

Otras medidas (hidratación, correcciones del medio interno, anticonvulsivantes, asistencia respiratoria mecánica, etc.) se indican según la evolución clínica.

En casos graves, se utiliza ciproheptadina, un antagonista 5-HT_{2A} (receptor serotoninérgico que estaría implicado en la fisiopatología de la TS), si bien no hay evidencia científica con respecto a sus beneficios.

FIGURA 2. Reglas de decisión de Hunter en presencia de un agente serotoninérgico



La TS no es un evento idiopático, sino un efecto adverso evitable, de allí la importancia de su detección temprana. Desafortunadamente, no existen estudios complementarios específicos para un diagnóstico de certeza; por lo tanto, el diagnóstico es clínico y por exclusión.¹⁵ ■

REFERENCIAS

1. Ables AZ, Naqubili R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician* 2010;81(9):1139-42.
2. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(11):1112-20.
3. Sterbach H. The Serotonin Syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148(6):705-13.
4. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999;49(448):871-4.
5. Dvir Y, Smallwood, P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(3):284-7.
6. Ebadi M, Gessert, GF, Al-Sayegh A. Drug-Pyridoxal Phosphate Interactions. *Q Rev Drug Metab Drug Interact* 1982;4(4):289-331.
7. Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, et al. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses* 2000;55(3):218-24.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
9. Polasek TM, Elliot DJ, Somogyi AA, et al. An evaluation of potential mechanism-based inactivation of human drug metabolizing cytochromes P450 by monoamine oxidase inhibitors, including isoniazid. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(5):570-84.
10. Young P, Finn BC, Álvarez F, et al. Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. *An Med Intern (Madrid)* 2008;25(3):125-30.
11. Gillman, P. Review of Serotonin Toxicity Data: Implications for the Mechanisms of Antidepressant Drug Action. *Biol Psychiatry* 2006;59(11):1046-51.
12. Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J, et al. The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248(2):96-103.
13. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003;96(9):635-42.
14. Tse L, Barr A, Scarapicchia V, et al. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(3):395-406.
15. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin Syndrome. *Ochsner J*. 2013;13(4):533-540.

Facomatosis pigmentovascular tipo *cesioflammea*: a propósito de un caso

Phakomatosis pigmentovascularis cesioflammea: a case report

Dra. María C. Viada Peláez^a, Dra. Paola C. Stefano^a, Dra. Ana Cirio^a y Dra. Andrea B. Cervini^a

RESUMEN

La facomatosis pigmentovascular es un síndrome caracterizado por la coexistencia de malformación vascular capilar con una lesión pigmentada cutánea congénita (nevo epidérmico, nevo spilus o melanocitosis dérmica). Existen diversos grupos de facomatosis pigmentovascular que dependen del tipo de nevo asociado a la lesión vascular. Los pacientes pueden presentar solo la afección cutánea o tener manifestaciones sistémicas, entre ellas, traumatológicas, neurológicas y oftalmológicas. Se expone el caso de una niña de un año de edad, con antecedentes de glaucoma congénito. Además, presentaba parálisis facial, melanosis ocular bilateral, malformación vascular capilar en la hemicara al igual que en el hemicuerpo izquierdo y mancha mongólica aberrante en la región dorsal superior, la zona lumbosacra y ambos glúteos. Debido a las manifestaciones clínicas cutáneas, se diagnosticó facomatosis pigmentovascular y se solicitó una evaluación neurológica y traumatológica, además de continuar con controles oftalmológicos.

Los estudios complementarios son importantes para detectar alteraciones extracutáneas, como se presentaron en esta paciente.

Palabras clave: *facomatosis pigmentovascular, malformación vascular capilar, mancha mongólica, facomatosis cesioflammea, niño.*

ABSTRACT

Phakomatosis pigmentovascularis (PPV) is a syndrome characterized by the association of a vascular nevus with a congenital pigmented lesion (epidermal nevus, nevus spilus, and dermal melanocytosis). There are different types of PPV according to the pigmentary nevus associated with the vascular malformation. Patients may present only the cutaneous condition or have systemic manifestations, among them, trauma, neurological and ophthalmological disorders.

We report the case of a 1-year-old girl who had congenital glaucoma. On examination, we identified facial paralysis, bilateral ocular melanosis, segmental capillary vascular malformation on the face as on left trunk and extremities, and aberrant Mongolian spots on the upper back, lumbosacral area and buttocks. Due to clinical manifestation, the diagnosis of PPV was made. The patient was evaluated by Neurology, Traumatology and keeps on with ophthalmological controls.

a. Servicio de Dermatología, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. María C. Viada Peláez: candeviada@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-5-2017

Aceptado: 13-8-2017

Complementary studies are important, to rule out extracutaneous manifestations in PPV.

Key words: *phakomatosis pigmentovascularis, capillary vascular malformation, Mongolian spot, phakomatosis cesioflammea, child.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e121>

Cómo citar: Viada Peláez MC, Stefano PC, Cirio A, et al. Facomatosis pigmentovascular tipo cesioflammea: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e121-e124.

INTRODUCCIÓN

La facomatosis pigmentovascular (FPV) es una enfermedad infrecuente descrita por primera vez en 1947 por Ota y colaboradores como la asociación de un nevo vascular telangiectásico con un nevo pigmentario y verrugoso.¹ Posteriormente, Hasegawa y Yasuhara agregan a la primera clasificación nuevos subtipos.² Más tarde, Ruiz-Maldonado propone el término de FPV, al encontrar asociación de malformaciones vasculares capilares (MVC) con pigmentación oculocutánea y alteración neurológica grave, y la subdivide según si había compromiso extracutáneo o no, interpretación muy difícil.²

Finalmente, en 2005, Happle publica una nueva clasificación, que resume las 10 categorías previas con la intención de eliminar la confusión en la nomenclatura y priorizar la descripción clínica de las lesiones. Quedan, así, conformados tres tipos definidos: *cesioflammea*, *spilorosea* y facomatosis de tipo *cesiomarmorata*.³ Además de estos grupos bien definidos, existe un cuarto grupo de FPV no clasificable, de los cuales podrán surgir nuevos subtipos de FPV en el futuro, como sucedió con Almeida et al., quienes utilizaron el término *melanorosea* y otros autores propusieron el subtipo *melanovascularis*.⁴

Se presenta a una niña de 1 año de edad con manifestaciones clínicas de facomatosis tipo *cesioflammea* con compromiso cutáneo, oftalmológico y neurológico.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 1 año de edad, nacida a término, con peso adecuado para la edad gestacional, sin antecedentes familiares patológicos, que presentó glaucoma congénito en el ojo izquierdo y requirió corrección quirúrgica en 2 oportunidades. A los 6 meses de edad, fue derivada a nuestro servicio por la presencia de diferentes máculas cutáneas presentes desde el nacimiento.

Al momento del examen físico dermatológico, la paciente presentaba una mácula eritematosa, extensa, de aspecto reticular que se extendía desde la cabeza hasta el pie izquierdo; se detenía en la línea media corporal y comprometía, de esta forma, la hemicara izquierda y el hemicuerpo homolateral, compatible con MVC.

Además, en la cara, se observaban, en ambas conjuntivas bulbares, máculas grisáceas compatibles con melanosis ocular, con aumento del tamaño del globo ocular izquierdo producto del glaucoma y retracción de la comisura labial de ese mismo lado, debido a la presencia de parálisis facial (Figuras 1 y 2).

FIGURA 1. Mácula eritematosa de aspecto reticular en la hemicara izquierda y el hemicuerpo homolateral (malformación vascular capilar –MVC–). Aumento del tamaño del globo ocular izquierdo. Retracción de la comisura labial



En la región dorsal superior, la paciente presentaba una mácula de coloración azulada grisácea, que se extendía desde la región lumbosacra hacia ambos glúteos, compatible con mancha mongólica aberrante (MMA), y se superponía en algunos sectores con la MVC (Figura 3), por lo que se confirmó el diagnóstico de FPV de tipo *cesioflammea*. El subtipo *cesioflammea* surge de la asociación de la mancha mongólica (MM) con la malformación vascular capilar, a pesar de que dicha lesión sea del tipo reticular.

A fin de descartar otros compromisos extracutáneos, se solicitó la evaluación y el seguimiento por los servicios de Clínica Pediátrica, Traumatología, Neurología y Oftalmología. Los estudios complementarios realizados (ecografía abdominal, ecografía cerebral, resonancia magnética nuclear –RMN– de cerebro) fueron normales.

En el seguimiento clínico de la paciente, al año de vida, se observó una atenuación de MMA, al igual que de la MVC, y persistió una ligera mácula eritematosa en la región anterior del tórax.

FIGURA 2. Malformación vascular capilar en el hemicuerpo izquierdo y mancha mongólica aberrante en ambos flancos



DISCUSIÓN

La palabra griega *phakos* significa 'nevus' y la palabra "facomatosis" es empleada

FIGURA 3. Malformación vascular capilar en coexistencia con mancha mongólica aberrante en la región dorsal lumbosacra y ambos glúteos



para categorizar patologías que presentan dos o más tipos de nevus, por ejemplo, facomatosis pigmentovascularis o facomatosis pigmentoqueratótica.⁵ Actualmente se propone una nueva clasificación de las facomatosis pigmentovasculares (Tabla 1).⁶

La facomatosis *cesioflammea* se caracteriza por la coexistencia de nevo flammeus con MM, también llamada nevo cesius; el tipo *spilorozea* corresponde a la presencia de nevo de spilus con nevo telangiectásico de tipo rosa pálido y la facomatosis de tipo *cesiomarmorata* se define por la asociación de MM sobre una cutis marmorata telangiectásica congénita.⁷ El cuarto tipo, facomatosis pigmentovascularis no clasificable, es la combinación de varios tipos de nevus vasculares y pigmentarios no descrita previamente.

La patogenia de la asociación de las extensas anomalías vasculares y pigmentarias en un mismo paciente es desconocida, aunque se ha propuesto para su explicación un modelo genético conocido como *twin spots* (manchas gemelas) o didimosis.⁸ Este mecanismo da como resultado la presencia, en una misma región del tegumento, de dos áreas de tejido mutante, diferentes entre sí, y del tejido circundante normal. Puede ser causado por azar o bien puede ser explicado por mecanismos biológicos. Durante la división celular, puede producirse una recombinación de algunos fragmentos cromosómicos entre dos cromosomas. Si este fenómeno afecta a una célula heterocigota, puede dar lugar a dos células hijas, que se convertirán en las células madre de dos clones celulares diferentes.⁹ La didimosis sería el mecanismo propuesto para explicar la presencia

TABLA 1. Clasificación de Happle de facomatosis pigmentovascular

Nueva clasificación propuesta para facomatosis pigmentovascular y su equivalencia con la clasificación previa			
Tipo nuevo propuesto	Asociación de nevus	Equivalencia con la clasificación previa	Lesiones asociadas descritas en la literatura
Facomatosis <i>cesioflammea</i>	Nevus flammeus y nevo cesius	II a, II b	Nevo anémico, área sin vello, uñas hipoplásicas
Facomatosis <i>spilorozea</i>	Nevus spilus (tipo macular) y nevo telangiectásico de tipo rosado pálido	III a, III b	Áreas de alopecia, tumores de células granulares, linfedema
Facomatosis <i>cesiomarmorata</i>	Nevus cesius y cutis marmorata telangiectásica congénita	V a, V b	Manchas café con leche, máculas hipomelanóticas, nevo sebáceo
FPV no clasificable	Varios tipos de nevus vasculares y pigmentarios asociados a facomatosis <i>cesioflammea</i> o facomatosis <i>spilorozea</i>	IV a, IV b, otros	

FPV: facomatosis pigmentovascular.

de varios tipos de lesiones cutáneas en la FPV.¹⁰ Sin embargo, una observación interesante¹¹ se realizó en pacientes con diagnóstico de facomatosis pigmentoqueratótica (asociación de nevo lentiginoso moteado de tipo papular y nevo epidérmico organoide), en los que la patogenia estaba sostenida por el mecanismo de didimosis. Los autores mostraron una activación poscigótica del gen *HRAS* en células progenitoras pluripotentes que dieron lugar a nevus melanocíticos y nevus sebáceo, y, por lo tanto, sostuvieron la hipótesis de rasopatía. Transpolando esta hipótesis a otras patologías en las que se fundamenta la didimosis, Nanda et al., en su publicación de cuatro casos clínicos de FPV,¹² negaron la hipótesis de manchas gemelas (*twin spots*).

Asimismo, recientes investigaciones¹³ identificaron mutaciones en el gen *GNAQ* [proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G)] en pacientes con manchas de vino de Oporto en el síndrome de Sturge-Weber, nevus azules, melanoma uveal y nevo de Ota. Todas estas manifestaciones cutáneas han sido reportadas en asociación con FPV.

Nuestra paciente presentaba un cuadro clínico compatible con FPV, teniendo en cuenta la clasificación de Happle (*Tabla 1*), de tipo *cesioflammea* con compromiso sistémico debido a la presencia de glaucoma congénito y parálisis facial.

Es importante realizar el diagnóstico de FPV en el período neonatal para poder evaluar en forma precoz el compromiso extracutáneo.¹³ Debe realizarse una evaluación multidisciplinaria para descartar la presencia de asimetría de los miembros, malformaciones neurológicas (calcificaciones intracraneales, angiomas leptomeníngeas o atrofia cerebral) y compromiso ocular (glaucoma, melanosis ocular con posibilidad de desarrollar melanoma), entre las asociaciones extracutáneas más frecuentes.¹⁴

La evolución y el pronóstico de la FPV dependen de las manifestaciones extracutáneas, ya que los pacientes sin compromiso sistémico tienen un curso benigno y no requieren tratamiento. Teniendo en cuenta el impacto estético que pueden ocasionar las lesiones cutáneas, existe la posibilidad de realizar como

terapéutica láser colorante pulsado para MVC y láser Q *switched* para los nevus pigmentarios.¹⁵

CONCLUSIÓN

La FPV es una patología infrecuente en la práctica pediátrica, que debe sospecharse ante la presencia de MVC y MMA. Se deben tener presentes las posibles asociaciones con trastornos neurológicos, oftalmológicos y óseos. ■

REFERENCIAS

- Ota M, Kawamura T, Ito N. Phacomatosis pigmentovascularis. *Jpn J Dermatol* 1947;52:1-3.
- Quiroz C, Silva S. Facomatosis pigmentovascularis: Revisión y Nueva Clasificación. *Rev Chil Dermatol* 2010;26(1):36-40.
- Fernández-Guarino M, Boixeda P, De Las Heras E, et al. Phacomatosis pigmentovascularis: Clinical findings in 15 patients and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):88-93.
- Arnold AW, Kleine MU, Happle R. Phacomatosis melanorosea without extracutaneous features: an unusual type of phacomatosis pigmentovascularis. *Eur J Dermatol* 2012;22(4):473-5.
- Happle R. Neurocutaneous diseases. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2003. Págs.1806-21.
- Happle R. Phacomatosis pigmentovascularis revisited and reclassified. *Arch Dermatol* 2005;141:385-8.
- Hasegawa Y, Yasuhara M. Phacomatosis pigmentovascularis type IVa. *Arch Dermatol* 1985;121(5):651-5.
- Happle R. Mosaicism in human skin, understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol* 1993;129(11):1460-70.
- Happle R. New aspects of cutaneous mosaicism. *J Dermatol* 2002;29(11):681-92.
- Rodríguez-Díaz E, Álvarez Cuesta C, Blanco S, et al. Nevo de Becker asociado a nevo epidérmico: ¿un ejemplo más de «manchas gemelas»? *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(3):200-2.
- Groesser L, Herschberger E, Sagrera A, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic is caused by a postzygotic *HRAS* mutation in a multipotent progenitor cell. *J Invest Dermatol* 2013;133(8):1998-2003.
- Nanda A, Al-Abdulrazzaq HK, Habeeb YK, et al. Phacomatosis pigmentovascularis: Report of four new cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82(3):298-303.
- Thomas A, Zeng Z, Rivière JB, et al. Mosaic Activating Mutations in *GNA11* and *GNAQ* are associated with phacomatosis pigmentovascularis and extensive dermal melanocytosis. *J Invest Dermatol* 2016;136(4):770-8.
- Vidaurre-de la Cruz H, Tamayo-Sánchez L, Durán McKinster C, et al. Phacomatosis pigmentovascularis II A and II B: Clinical findings in 24 patients. *J Dermatol* 2003;30(5):381-8.
- Segatto MM, Schmitt E, Hagemann L, et al. Phacomatosis pigmentovascularis type IIa - Case report. *An Bras Dermatol* 2013;88(6 Suppl 1):S85-8.

Estent de vía aérea biodegradable para el tratamiento de la obstrucción bronquial en el niño. Caso clínico

Biodegradable airway stent for the treatment of bronchial obstruction in the child. Case report

Dra. Giselle Cuestas^a, Dra. Verónica Rodríguez^a, Dra. Flavia Doormann^a, Dr. Patricio Bellia Munzón^a y Dr. Gastón Bellia Munzón^b

RESUMEN

La obstrucción bronquial es infrecuente en el niño. La causa principal es la malacia o la estenosis de naturaleza benigna. Las alternativas de manejo varían desde el tratamiento conservador hasta complejas técnicas quirúrgicas y/o endoscópicas. La colocación de una endoprótesis (estent) puede desempeñar un papel fundamental en situaciones particulares en las que no hay otra opción terapéutica. Sin embargo, el estent ideal aún no está disponible.

En los últimos años, se han comenzado a investigar las propiedades de diversos materiales biodegradables a fin de superar los inconvenientes de los estents tradicionales confeccionados de silicona o metal.

Se presenta nuestra experiencia con un nuevo tipo de estent de vía aérea biodegradable en el tratamiento de la broncomalacia grave en un niño de 2 años; se evalúa su seguridad y eficacia clínica. Se describen las indicaciones y las potenciales complicaciones del uso de endoprótesis en la vía aérea en pediatría.

Palabras clave: estents, vía aérea, implantes biodegradables, constricción bronquial, niño.

ABSTRACT

Bronchial obstruction is infrequent in the child. The main cause is malacia or benign stenosis. Management alternatives range from conservative treatment to complex surgical and/or endoscopic techniques. Placement of a stent can play a key role in situations where there is no other therapeutic option. However, the ideal stent is not yet available.

In the last few years, progress has been made in the development and characterization of novel biodegradable materials in order to overcome the drawbacks of traditional stents made of silicone or metal.

We present our experience with a new type of biodegradable airway stent in the treatment of severe bronchomalacia in a 2-year-old child; we evaluate safety and clinical effectiveness. We describe the indications and potential complications of pediatric endoprosthesis in the airway.

Key words: stents, airway, biodegradable implant, bronchial constriction, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e125>

Cómo citar: Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, et al. Estent de vía aérea biodegradable para el tratamiento de la obstrucción bronquial en el niño. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e125-e129.

INTRODUCCIÓN

La obstrucción traqueobronquial grave es rara en pediatría. Generalmente, es causada por lesiones no malignas, como la malacia y la estenosis congénita o adquirida secundaria al trauma de la intubación endotraqueal o a la traqueotomía.^{1,3}

Las prótesis o estents de la vía aérea son dispositivos cilíndricos huecos que se colocan en la tráquea o el bronquio a fin de mantener la permeabilidad luminal y las dimensiones de una estructura tubular mediante la oposición a fuerzas compresivas extrínsecas, lo que provee un soporte interno.^{3,4} Son empleadas para el tratamiento de la enfermedad obstructiva, estenótica o fistulosa de la vía aérea, ya sea de etiología benigna o maligna, cuando otros procedimientos quirúrgicos y/o endoscópicos han fracasado o no están indicados.^{1,3,4}

Hay cuatro tipos principales de endoprótesis: metálicos, plásticos, híbridos y biodegradables, cada uno con sus propias ventajas y desventajas.^{1,5}

Los estents más utilizados en pediatría son los de silicona (p. ej., Dumon®) y los metálicos (p. ej., Palmaz®).^{1,6} Desafortunadamente, varias complicaciones se asocian a su uso; entre ellas, se incluyen la formación de tejido de granulación y de tapones mucosos, la migración, la erosión y la dificultad en la remoción del dispositivo.⁵ Con el objetivo de evitarlas, se han desarrollado las nuevas prótesis biodegradables; la más utilizada es la de polidioxanona (*polydioxanone stents*; PDS, por sus siglas en inglés).^{4,7}

- a. Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad de Buenos Aires.
- b. Servicio de Cirugía, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Giselle Cuestas: giselle_cuestas@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-5-2017

Aceptado: 7-7-2017

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 2 años de edad que consultó por disnea ante mínimos esfuerzos de 2 meses de evolución. En el examen físico, presentó hipoventilación del hemitórax izquierdo y, en la radiografía de tórax, se evidenció hiperinsuflación homolateral.

Como antecedentes, el niño fue operado por coartación aórtica al mes de vida y presentó como complicación una dilatación pseudoaneurismática con compresión del bronquio fuente izquierdo a los 10 meses, la cual fue corregida utilizando una matriz de CorMatrix (Figura 1). Un año después, presentó recidiva de la dilatación

FIGURA 1. Pseudoaneurisma de aorta que comprime el bronquio fuente izquierdo (flecha). A. Tomografía computada, corte coronal. B. Reconstrucción tridimensional.

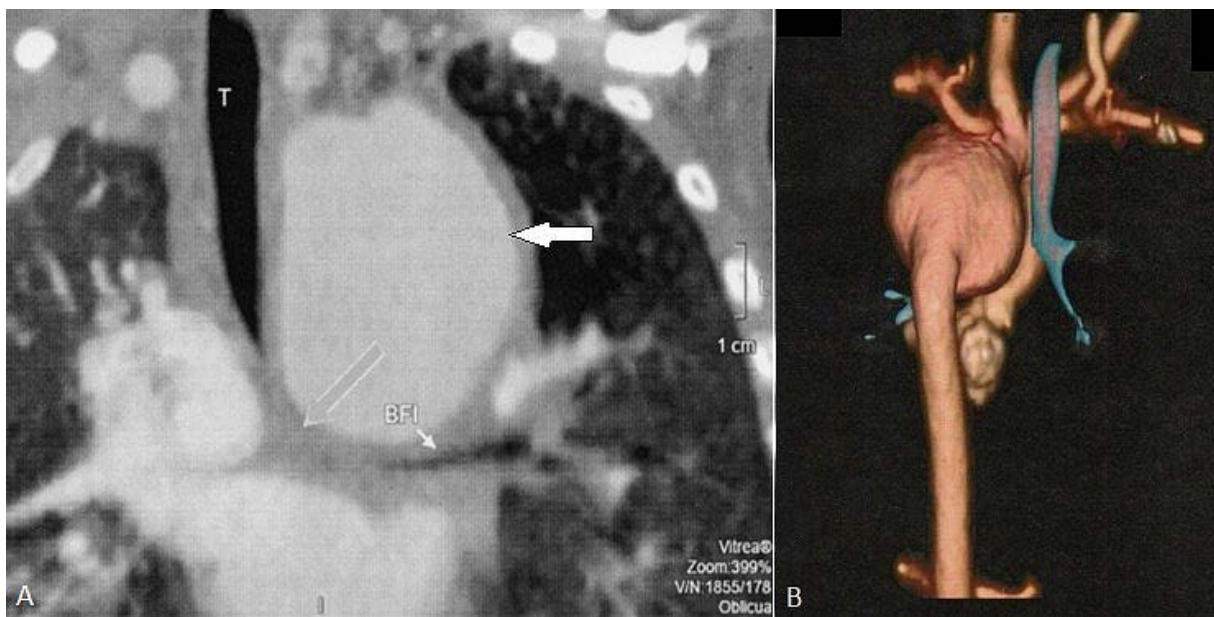
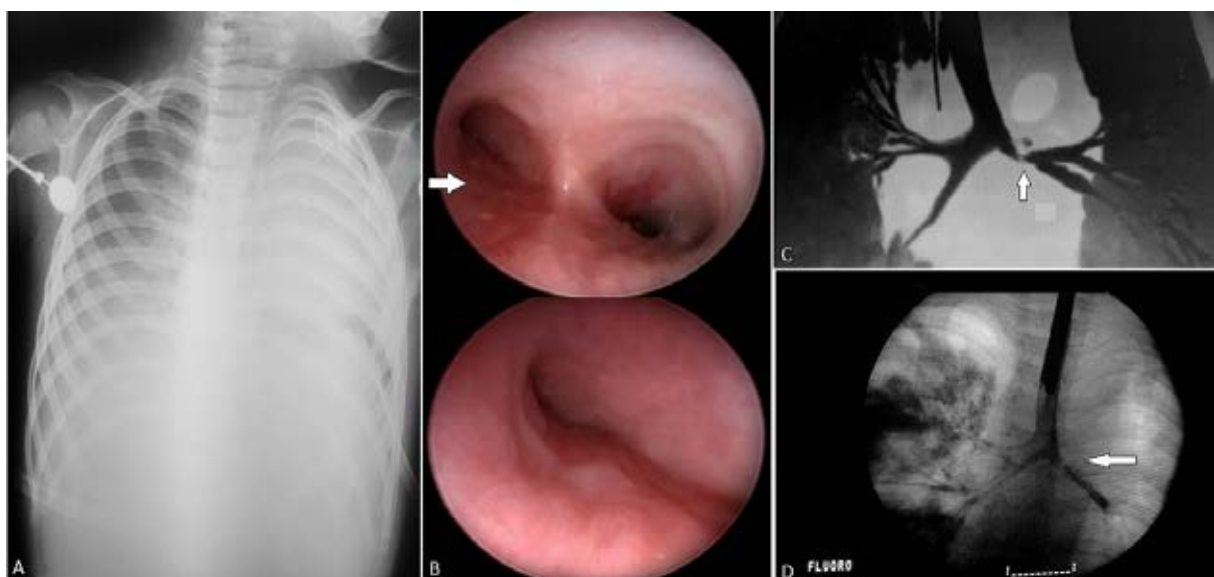


FIGURA 2. A. Radiografía de tórax del posoperatorio inmediato de la reparación del bronquio fuente izquierdo. Atelectasia pulmonar izquierda. B. Endoscopia. Imagen superior: se visualiza el colapso del bronquio fuente izquierdo (flecha) y el bronquio fuente derecho permeable. Imagen inferior: imagen ampliada del colapso bronquial. C y D. Disminución del calibre del bronquio fuente izquierdo (flecha). C. Angiotomografía. D. Traqueobroncografía.



pseudoaneurismática. Durante la corrección quirúrgica de esta, en la cual se colocó una prótesis de Gore-Tex, se produjo la ruptura de la pared del bronquio fuente izquierdo. En el mismo acto quirúrgico, se reparó el bronquio mediante sutura con puntos separados.

Se realizó una broncoscopia con instrumental rígido y se evidenció el colapso de la luz de bronquio fuente izquierdo mayor del 90%. Se efectuó una videotraqueobroncografía y se observó la falta de pasaje de contraste hacia el árbol bronquial izquierdo. Al realizarla ventilando al paciente con presiones menores de 20 mmHg, el contraste logró pasar a los bronquios lobares y segmentarios izquierdos. Este estudio confirmó la oclusión dinámica. En la angiotomografía, se observó la disminución del calibre bronquial y se comprobó la ausencia de compresión extrínseca (Figura 2).

El paciente permaneció con ventilación no invasiva (presión positiva continua de las vías respiratorias –*continuous positive airway pressure*; CPAP, por sus siglas en inglés– nasal) durante 2 meses.

Considerando la situación clínica del paciente y la información obtenida de la endoscopia y de los estudios por imágenes, se decidió colocar una prótesis biodegradable confeccionada a medida. El tamaño del estent se definió sobre la base de las mediciones realizadas en la tomografía y en

la broncografía.

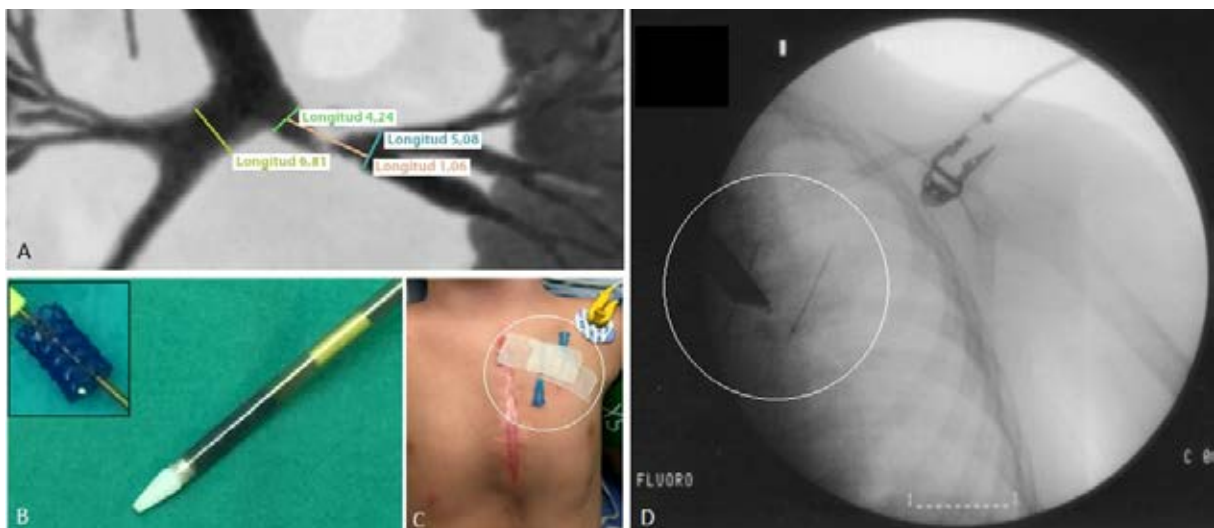
Una endoprótesis bronquial autoexpansible biodegradable SX-ELLA de 5 mm por 10 mm (diámetro por longitud) hecha de monofilamento de polidioxanona, con un marcador radiopaco en cada extremo de la prótesis, fue insertada en el bronquio fuente izquierdo mediante broncoscopia rígida bajo anestesia general y con control radioscópico (Figura 3).

No se presentaron complicaciones. Se observó un tejido de granulación leve durante el control endoscópico al mes del procedimiento (Figura 4). La situación clínica mejoró significativamente. A las 48 horas de la colocación del estent, se retiró la ventilación no invasiva. Se otorgó el egreso hospitalario a los 7 días. A los 4 meses de seguimiento, el paciente se encuentra sin síntomas.

DISCUSIÓN

En la mayoría de los casos, el empleo de un estent en la vía aérea pediátrica es una medida temporal hasta que la vía aérea recupere su integridad con el crecimiento y la mayor rigidez traqueobronquial o hasta que una alternativa terapéutica esté disponible.⁶ Puede jugar un rol como tratamiento “puente” hasta que la corrección quirúrgica definitiva sea llevada a cabo, ya que permite una condición clínica más estable o evita la ventilación mecánica.¹

FIGURA 3. A. Tomografía computada. Mediciones del bronquio fuente izquierdo para determinar las dimensiones de la prótesis. B. Prótesis biodegradable de PDS. Sistema de suministro para su inserción. C. Aguja en el tórax del paciente para guiar el lugar de colocación del estent (círculo). D. Imagen fluoroscópica donde se visualiza la colocación del estent. Las líneas corresponden a las agujas y los puntos a los marcadores radiopacos de ambos extremos de la prótesis (círculo).



Para el tratamiento del colapso bronquial en nuestro paciente, se decidió colocar un estent endoluminal, debido a que una nueva cirugía (resección bronquial y anastomosis o colocación de exoesqueleto) era de alto riesgo por las cirugías previas (gran fibrosis, lesión bronquial que había requerido su resección parcial).

Un estent ideal debería cumplir las siguientes condiciones: biocompatibilidad (evitar la reacción inflamatoria importante y la formación de tejido de granulación, permitir la movilización de secreciones), impermeabilidad, dinamismo (flexibilidad), radiopacidad, riesgo de migración nulo, fuerza radial uniforme, resistencia (física a la compresión y biológica a la colonización e infección), disponibilidad en diferentes diámetros y longitudes, ser fácil de colocar y de remover, y tener bajo costo.^{3,4,7} Desafortunadamente, el estent ideal aún no existe.¹

Las complicaciones con los estents tradicionales son más frecuentes en la patología benigna y cuando se dejan en su lugar por un período prolongado.³

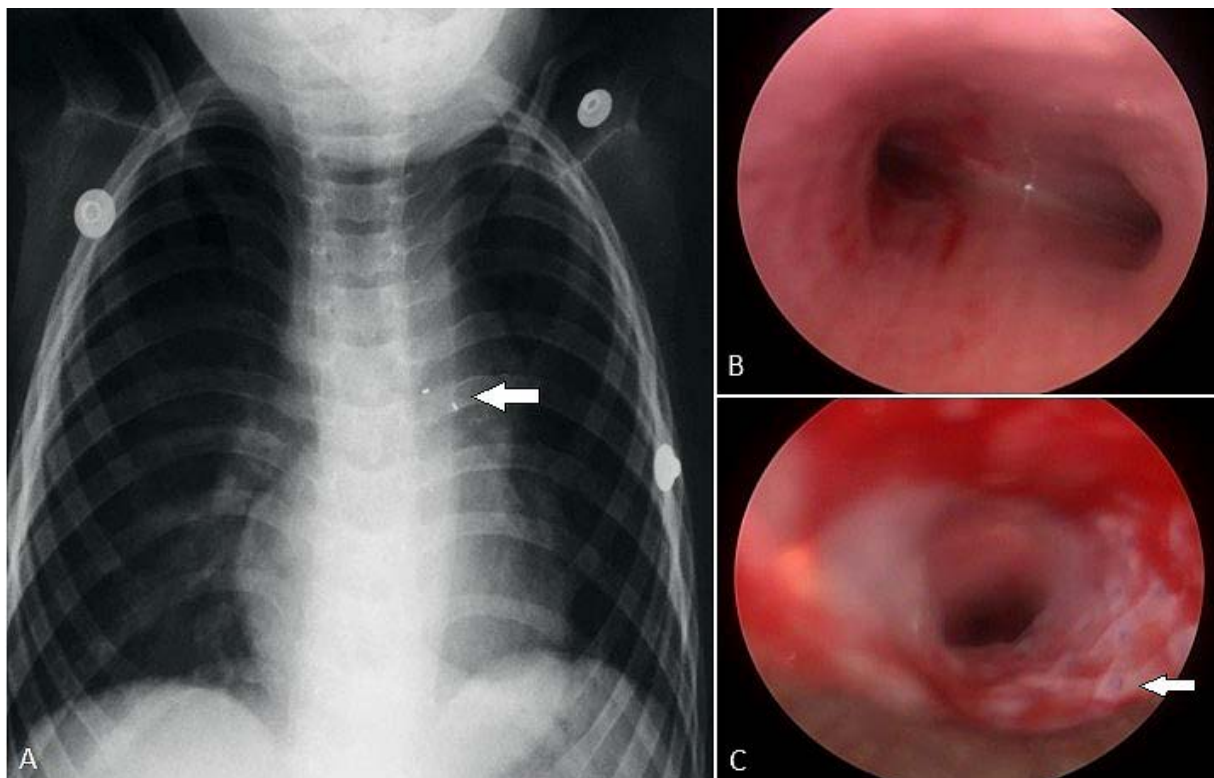
Las principales desventajas de los estents de silicona son la tendencia a migrar y la alteración del aclaramiento mucociliar, lo que favorece la formación de tapones mucosos.^{3,7} Tienen una pared gruesa, lo que limita el diámetro disponible de vía aérea, y no permiten la ventilación colateral en caso de ocluir orificios bronquiales no afectados.^{1,3}

Los estents metálicos expansibles se ajustan con más estrechez a la vía aérea, pero son técnicamente difíciles de remover porque se incrustan en la pared; su remoción puede ocasionar retención de fragmentos del estent, lesión mucosa, hemoptisis, etc. La formación de tejido de granulación es más frecuente con los estents metálicos.^{3,7}

Los estents híbridos tratan de conjugar las ventajas de los dispositivos metálicos con los plásticos para disminuir los inconvenientes. Sin embargo, tienen un voluminoso sistema de entrega para su colocación, lo que restringe su uso en niños pequeños.^{1,6}

Las prótesis biodegradables se han utilizado

FIGURA 4. A. Radiografía de tórax. Se evidencia el estent en posición (flecha) y bronquio izquierdo permeable. B y C. Imágenes endoscópicas. B. Ambos bronquios fuentes están permeables. C. Se observa la prótesis de PDS en el bronquio fuente izquierdo (flecha).



en el esófago, el intestino, el conducto biliar, la uretra y el sistema vascular.⁵ Su uso en la vía aérea comenzó en forma experimental en 1998.⁵ Después de varios estudios en animales, se comenzaron a utilizar recientemente para el tratamiento de la obstrucción respiratoria en adultos y niños.^{5,8-12}

El PDS es un polímero semicristalino biodegradable perteneciente a la familia del poliéster.¹ Se confecciona a medida y se inserta en la vía aérea con broncoscopia rígida bajo anestesia general y con control fluoroscópico.¹ Es autoexpansible; se coloca comprimido en un sistema de suministro que comprende un tubo plástico guía con una oliva en el extremo. Cuando se despliega, mantiene un grado de memoria, vuelve a enrollarse y logra su diámetro nominal después de unas pocas horas.¹

Presenta excelente biocompatibilidad, su colocación es estable y mantiene la fuerza biomecánica por 6-7 semanas. Se disuelve por completo hacia la semana 15, por lo que no es necesaria su remoción y permite el crecimiento subsiguiente de la vía aérea.^{1,2,4,5,11}

Después de la semana 15, no hay residuos de fibra en el epitelio ni en la lámina propia. La cantidad de granulación disminuye y solo se evidencia tejido cicatricial mínimo e infiltración linfoplasmocitaria residual.⁵ En los seres humanos, la degradación puede ser más lenta, a los 4-5 meses.⁸

Algunos pacientes experimentan expectoración o deglución de pequeñas partículas del estent, procedimiento que, generalmente, es bien tolerado.^{4,5} Sin embargo, se describieron casos en los que los fragmentos en descomposición ocasionaron obstrucción respiratoria.²

Además, la degradación del estent en un período relativamente corto puede requerir su recolocación y limitar su uso en enfermedad crónica o cuando se requiere la prótesis por un tiempo prolongado.^{1,6} Su costo es elevado.⁸

En la literatura pediátrica, hay pocos artículos sobre este tema. En todos los casos, los estents fueron PDS. En la mayoría de los pacientes, se lograron mejorías a corto plazo, pero se produjeron recurrencias después de los 4-5 meses, por lo que se necesitó la recolocación del estent.⁸ A pesar de la poca experiencia, las complicaciones serían menos frecuentes que con los estents tradicionales.^{1,4}

Es importante el seguimiento adecuado para identificar tempranamente cualquier tipo de

complicación que se pueda desarrollar, mediante radiografía de tórax, broncoscopia, prueba de función pulmonar y/o tomografía.³

El estent biodegradable resultó ser seguro y eficaz para el tratamiento de la obstrucción bronquial en nuestro paciente. Actualmente, han pasado 4 meses desde su colocación y, a pesar de que pueda necesitar uno nuevo en el futuro si reaparecen los síntomas respiratorios, varias ventajas han resultado de este abordaje: el paciente está en su casa sin depender de ventilación invasiva, su estado respiratorio ha mejorado, no han ocurrido complicaciones y se ha ganado tiempo para el crecimiento de la vía aérea o la aparición de una alternativa terapéutica.⁶

A pesar de nuestra limitada experiencia, se considera que los estents biodegradables pueden ser una alternativa eficaz a los clásicos metálicos y de plástico en casos seleccionados de compresión o colapso bronquial sin posibilidad de resolución quirúrgica.^{6,10,11} ■

REFERENCIAS

1. Antón-Pacheco JL. Tracheobronchial stents in children. *Semin Pediatr Surg* 2016;25(3):179-85.
2. Sztanó B, Kiss G, Márai K, et al. Biodegradable airway stents in infants - Potential life-threatening pitfalls. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;91:86-9.
3. Pinedo Onofre JA, Hernández Carrillo JA, Robles Pérez E, et al. Stents traqueobronquiales. Una revisión. *Neumol Cir Tórax* 2008;67(3):117-41.
4. Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, García-Hernández L, et al. Efectividad y seguridad de las prótesis traqueobronquiales biodegradables. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud; 2013.
5. Novotny L, Crha M, Rauser P, et al. Novel biodegradable polydioxanone stents in a rabbit airway model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(2):437-44.
6. Antón-Pacheco JL, Luna C, García E, et al. Initial experience with a new biodegradable airway stent in children: Is this the stent we were waiting for? *Pediatr Pulmonol* 2016;51(6):607-12.
7. Wang J, Boutin KG, Abdulhadi O, et al. Fully biodegradable airway stents using amino alcohol-based poly (éster amide) elastomers. *Adv Healthc Mater* 2013;2(10):1329-36.
8. Dutau H, Musani AI, Laroumagne S, et al. Biodegradable airway stents - bench to bedside: A comprehensive review. *Respiration* 2015;90(6):512-21.
9. Kawahara I, Ono S, Maeda K. Biodegradable polydioxanone stent as a new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model. *J Pediatr Surg* 2016;51(12):1967-71.
10. Lischke R, Pozniak J, Vondryš D, et al. Novel biodegradable stents in the treatment of bronchial stenosis after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(3):619-24.
11. Vondryš D, Elliott MJ, McLaren CA, et al. First experience with biodegradable airway stents in children. *Ann Thorac Surg* 2011;92(5):1870-4.
12. Serio P, Fainardi V, Leone R, et al. Tracheobronchial obstruction: follow-up study of 100 children treated with airway stenting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45(4):e100-9.

Incisivo central único de la línea media del maxilar, holoprosencefalia y estenosis congénita del orificio nasal anterior en un recién nacido prematuro: a propósito de un caso

Solitary median maxillary central incisor, holoprosencephaly and congenital nasal pyriform aperture stenosis in a premature infant: case report

Dr. Ozkan Ilhan^a, Prof. Asoc. Dra. Yeliz Pekcevik^b, Dra. Sinem Akbay^c, Dra. Senem A. Ozdemir^d,
Dra. Seyma Memur^e, Dr. Berat Kanar^e, Dr. Ozgur Kirbiyik^e y Prof. Dra. Esra A. Ozer^c

RESUMEN

El síndrome del incisivo central único de la línea media del maxilar es un trastorno raro que implica anomalías de la línea media, como holoprosencefalia, anomalías de las fosas nasales, fisura palatina, labio leporino, hipotelorismo, microcefalia y panhipopituitarismo. La estenosis congénita del orificio nasal anterior es una causa mortal de dificultad respiratoria neonatal debido al estrechamiento del orificio nasal anterior, y podría confundirse con la atresia de coanas. En este informe, presentamos el caso de un recién nacido con síndrome del incisivo central único de la línea media del maxilar acompañado de otras anomalías, tales como holoprosencefalia, estenosis del orificio nasal anterior, microcefalia y panhipopituitarismo. El cariotipado mostró una deleción heterocigota en el gen SIX3 en la región 2p21, que produjo una forma más grave de holoprosencefalia.

Palabras clave: estenosis congénita del orificio nasal anterior, incisivo central único de la línea media del maxilar, holoprosencefalia, hipopituitarismo, dificultad respiratoria.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e130>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e130>

Cómo citar: Ilhan O, Pekcevik Y, Akbay S, et al. Incisivo central único de la línea media del maxilar, holoprosencefalia y estenosis congénita del orificio nasal anterior en un recién nacido prematuro: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e130-e134.

INTRODUCCIÓN

El incisivo central único de la línea media del maxilar (SMMCI, por sus siglas en inglés) es una afección rara que puede presentarse como una anomalía dental aislada o como parte del síndrome del SMMCI. Es un trastorno autosómico dominante complejo; la incidencia es de 1/50 000 nacidos vivos.^{1,2} Este síndrome puede estar acompañado de defectos en la línea media, tales como holoprosencefalia, anomalías de las fosas nasales, fisura palatina, labio leporino, hipotelorismo, microcefalia y panhipopituitarismo. Se observan parto prematuro, bajo peso al nacer y restricción del crecimiento.^{3,4}

En este artículo, presentamos el caso de un recién nacido con síndrome del SMMCI acompañado de otras anomalías, tales como holoprosencefalia, estenosis del orificio nasal anterior, microcefalia y panhipopituitarismo.

A propósito de un caso

Esta paciente nació a las 32 semanas de gestación por parto vaginal espontáneo de una madre sana de 30 años de edad que cursaba su cuarto embarazo y de un padre de 35 años de edad sin consanguinidad con la madre; su peso al nacer fue de 1800 gramos. Según el relato de los padres, a la bebé se la intubó y se la conectó a un respirador en un hospital privado debido a atresia de coanas y panhipopituitarismo. Una vez que trasladaron a la paciente a nuestro centro a los 64 días de vida para que le realicen otras pruebas y continuar con el tratamiento, se la ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Una vez ingresada, su estado general era deficiente, su presión arterial era de 79/45 (56) mmHg, su frecuencia cardíaca era de 130/min, su temperatura corporal era de 36,4 °C, su peso corporal era de 2180 gramos (< 3 p), su talla era de 44 cm (< 3 p) y su perímetro cefálico era de 28 cm (< 3 p). La paciente tenía hipotonía y microcefalia,

- Facultad de Medicina de Harran Üniversitesi, Departamento de Neonatología, Sanliurfa, Turquía.
- Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Departamento de Radiología, Esmirna, Turquía.
- Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Departamento de Neonatología, Esmirna, Turquía.
- Hospital Pediátrico Dr. Behçet Uz, Departamento de Neonatología, Esmirna, Turquía.
- Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Centro de Diagnóstico Genético, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:

Dr. Ozkan Ilhan: ozkanilhan-83@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-5-2017

Aceptado: 9-8-2017

carecía del frenillo del labio y presentaba paladar en forma de V e hipotelorismo. Se le colocó una sonda nasogástrica de calibre 5F a través de ambas fosas nasales. La paciente había recibido hidrocortisona, levotiroxina y desmopresina en el centro que la derivó; según los análisis de laboratorio, el hemograma completo y la concentración de glucosa eran normales y no se observaron hallazgos anatomopatológicos en el análisis bioquímico además de hipernatremia (154 mmol/l). Las pruebas funcionales de tiroides estaban dentro de los límites normales. La gasometría y la radiografía de tórax eran normales. Se aumentó la dosis de desmopresina según las recomendaciones de un endocrinólogo pediátrico. En la repetición de los análisis, la concentración de sodio y la densidad urinaria para detectar una posible diabetes insípida fueron normales. Se redujo gradualmente el uso de la oxigenoterapia y el respirador durante el seguimiento; se interrumpió el uso de la oxigenoterapia.

Se realizó una tomografía computarizada (TC) craneofacial. Las secuencias axiales de TC al nivel del orificio nasal anterior mostraron prominencias nasales desplazadas de la línea media al nivel del maxilar y estrechamiento del orificio nasal anterior. En los niveles inferiores,

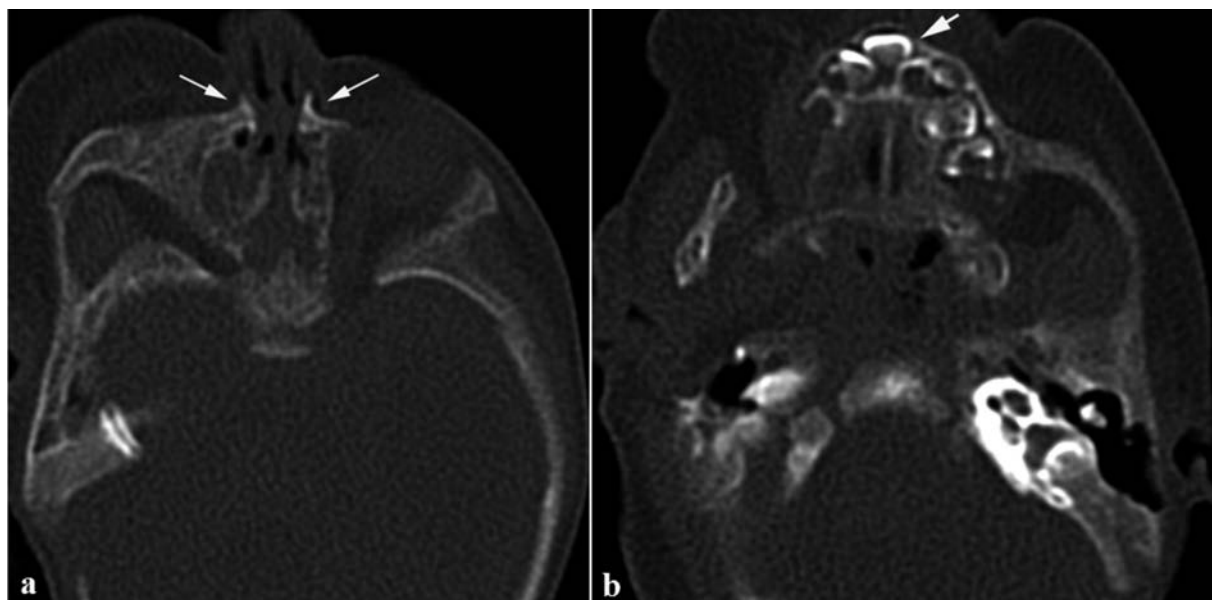
se observó un incisivo único resultado de la fusión de los incisivos centrales al nivel de los incisivos anteriores (*Figura 1*). La secuencia coronal ponderada en T1 de la resonancia magnética nuclear (RMN) craneofacial mostró un ventrículo cerebral único que coincide con holoprosencefalia semilobular. En la imagen tridimensional reconstruida mediante secuencias ponderadas en T1 se observó hipotelorismo y estrechamiento del orificio nasal anterior (*Figura 2*). Sobre la base de los hallazgos de la TC y la RMN craneofaciales, a la paciente se le diagnosticó síndrome del SMMCI acompañado de estenosis del orificio nasal anterior congénita y holoprosencefalia semilobular.

En los exámenes oftalmológicos no se encontraron hallazgos anatomopatológicos. El ecocardiograma fue normal. El cariotipado mostró una deleción heterocigota en el gen SIX3 en la región 2p21.

Se consultó a un otorrinolaringólogo y a un neurocirujano, y no se consideró la realización de una cirugía. Se administraron descongestivos nasales y gotas nasales con dexametasona con fines conservadores durante 15 días.

Se evaluó a la paciente para detectar anomalías futuras que pudieran aparecer durante la dentición y se la derivó a un ortodoncista. Dado

FIGURA 1. Secuencias axiales de TC al nivel del orificio nasal anterior que muestran prominencias nasales desplazadas de la línea media al nivel del maxilar (flechas) y estrechamiento del orificio nasal anterior. El diámetro del orificio nasal anterior era de 3 mm (a). En el nivel inferior, se observa un incisivo único (flecha) resultado de la fusión de los incisivos centrales al nivel de los incisivos anteriores. Se observa un estrechamiento en forma de V en la bóveda del paladar y prominencias óseas en la línea media (b)



que la paciente no podía alimentarse por boca, se capacitó a los padres para que usaran una sonda orogástrica y se indicó el alta de la paciente a los 81 días de vida. La paciente continúa en seguimiento con un equipo multidisciplinario en nuestro hospital.

DISCUSIÓN

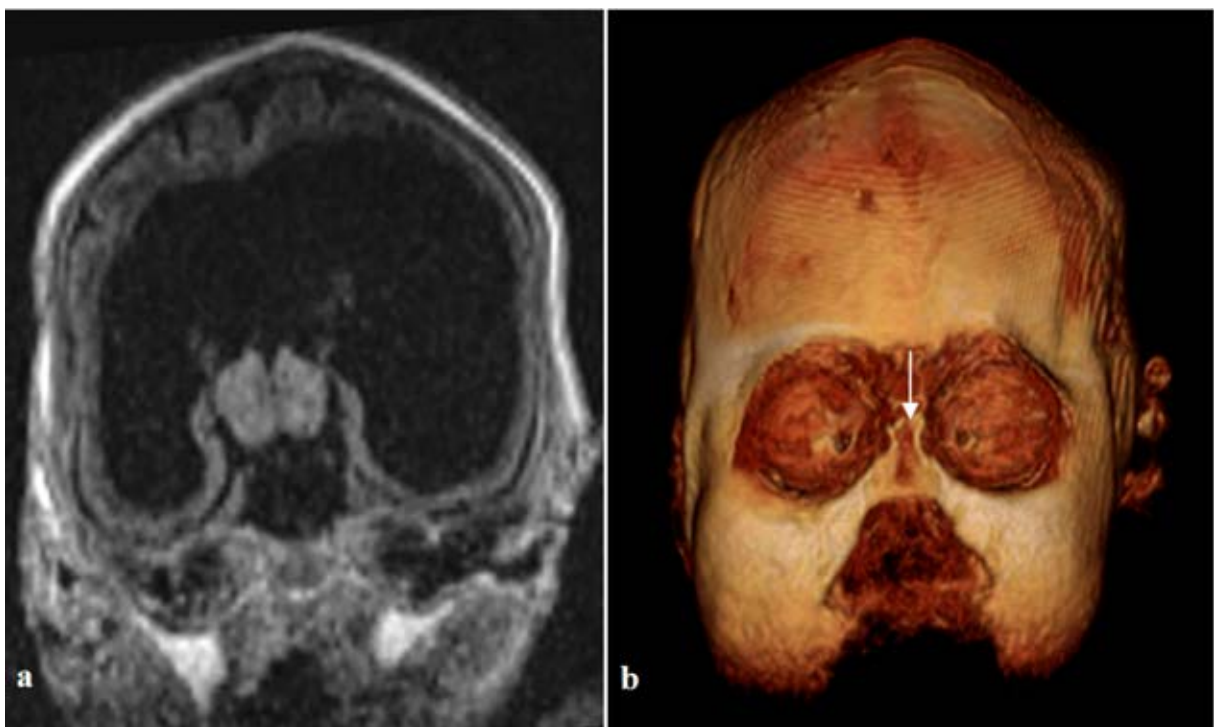
El síndrome del SMMCI es una anomalía rara del desarrollo. Puede ocurrir como una anomalía dental aislada pero también puede estar acompañado de varios defectos de la línea media. Scott⁵ fue el primero en describirlo en 1958; la etiología de este síndrome está asociada con la mutación en el gen Sonic Hedgehog (SHH) en el cromosoma 7q36.3.⁴

El síndrome del SMMCI se explica por la fusión de dos dientes de leche y los incisivos centrales permanentes del maxilar, lo que da como resultado un diente único, y esto ocurre entre las 35 y las 38 semanas de gestación. El síndrome del SMMCI puede estar acompañado de defectos de la línea media en las fosas nasales, holoprosencefalia, microcefalia, fisura palatina, labio leporino, anomalías

palatinas, hipotelorismo, anomalías de la silla turca, anomalías de la hipófisis y cardiopatías congénitas. Pueden observarse parto prematuro, bajo peso al nacer y restricción del crecimiento, como en el caso de nuestra paciente.^{2,4,6}

La holoprosencefalia es la afección más frecuente en compañía del síndrome del SMMCI. La holoprosencefalia es un defecto del desarrollo que se produce por la separación incompleta del prosencéfalo durante el período embrionario, lo que afecta el desarrollo de las estructuras de la línea media anterior. Los hallazgos en los pacientes con holoprosencefalia incluyen microcefalia, retraso mental, hipotelorismo ocular, fisura palatina, labio leporino e incisivo único de la línea media del maxilar.⁷ Se considera que una mutación de aminoácido en el gen SHH del cromosoma 7 y una deleción en el gen TGIF del cromosoma 18 son responsables de la holoprosencefalia.² En algunos casos se han notificado mutaciones en los genes SIX3 y ZIC2.⁸ Se detectó una deleción heterocigota en el gen SIX3 en la región 2p21 durante el cariotipado de esta paciente. En la bibliografía, se notificaron más de 100 casos con mutación en

FIGURA 2. Secuencia coronal ponderada en T1 de la RMN craneofacial en la que se muestra un ventrículo cerebral único que coincide con holoprosencefalia semilobular (a). Imagen tridimensional reconstruida mediante secuencias ponderadas en T1 que muestra el estrechamiento del orificio nasal anterior (flecha) e hipotelorismo (b)



el gen SIX3 que produjo holoprosencefalia. El gen SIX3 es el tercero entre los genes causantes de holoprosencefalia. En comparación con otras mutaciones, la mutación en el gen SIX3 provoca una forma más grave de holoprosencefalia, aunque aún no se explica el motivo de ello.⁹

Los recién nacidos respiran solamente a través de sus fosas nasales durante los primeros meses de vida. Los pacientes con síndrome del SMMCI pueden presentar dificultad respiratoria grave debido a la obstrucción nasal durante los primeros días de vida. Esto puede ser debido a la atresia de coanas, la estenosis medionasal o el estrechamiento del orificio nasal anterior.¹⁰

El orificio nasal anterior es la porción más estrecha de las vías nasales y una reducción de su diámetro produce dificultad respiratoria al aumentar la resistencia de las vías. Si bien aún no se comprenden cabalmente el desarrollo y la etiología del estrechamiento del orificio nasal anterior, su causa es la excrecencia de los huesos nasales y maxilares. En un recién nacido con dificultad respiratoria, debe considerarse el estrechamiento del orificio nasal anterior si se observa dificultad durante la intubación o colocación de una sonda nasogástrica. El diagnóstico se confirma mediante TC y el criterio diagnóstico es un ancho del orificio nasal anterior inferior a 11 mm. Esta paciente tenía estrechamiento del orificio nasal anterior pero no presentaba atresia de coanas. En las secuencias de TC se observaron prominencias nasales desplazadas de la línea media al nivel del maxilar y estrechamiento del orificio nasal anterior, cuyo diámetro era de 3 mm.¹⁰ En una serie de 20 pacientes con estrechamiento del orificio nasal anterior informada por Van Den Abbeele y col.¹¹, se halló síndrome del SMMCI en el 60% de los pacientes.

Entre los pacientes con síndrome del SMMCI, del 10% al 50% podrían presentar un trastorno morfológico acompañante en la silla turca y la hipófisis.² No fue posible visualizar claramente la hipófisis en la RMN del cráneo de esta paciente; sin embargo, se observaron síntomas de panhipopituitarismo. De manera similar, se observa hipotelorismo leve en el 45% de los pacientes con este síndrome.² En las imágenes de la RMN de esta paciente se halló hipotelorismo. Otras manifestaciones y anomalías acompañantes fueron parto prematuro, restricción del crecimiento y microcefalia.

Las opciones de tratamiento incluyen métodos conservadores y quirúrgicos según la

gravedad de los síntomas. Van Den Abbeele y col.¹¹ recomendaron el uso de gotas nasales con corticoesteroides y epinefrina como manejo inicial y limitaron la duración de este tratamiento a 15 días debido a los efectos secundarios. Lee y col.,¹² informaron la realización de cirugías en los pacientes con apnea del sueño, intentos de intubación repetidos o imposibilidad de extubación, problemas alimentarios acompañados de cianosis y pacientes que no respondieron al tratamiento conservador. La intervención quirúrgica más ampliamente recomendada es la incisión sublabial mediante la cual se elimina la excrecencia para incrementar el diámetro del orificio nasal anterior a más de 11 mm. Después de la cirugía, en la mayoría de los casos se inserta una cánula nasal para conservar la permeabilidad de la vía respiratoria y evitar la reestenosis, y la cánula se retira entre 1 y 3 semanas después.¹² No se consideró realizar una intervención quirúrgica en esta paciente debido a que no tenía apnea, a que no requirió asistencia respiratoria durante el seguimiento y a que no presentaba cianosis durante la alimentación. Se administraron descongestivos nasales y gotas nasales con dexametasona con fines conservadores durante 15 días.

A modo de conclusión, deben considerarse las enfermedades de las fosas nasales, como la atresia de coanas, la estenosis medionasal o el estrechamiento del orificio nasal anterior, en los recién nacidos con anomalías de la línea media y dificultad respiratoria, y deben guiarse las pruebas diagnósticas y el tratamiento para detectar estas afecciones en forma oportuna.

REFERENCIAS

1. Johnson N, Windrim R, Chong K, et al. Prenatal diagnosis of solitary median maxillary central incisor syndrome by magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(1):120-2.
2. Hall RK. Solitary median maxillary central incisor syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:12.
3. Barcelos R, Nivoloni Tannure P, Farinhas JA, et al. Solitary median maxillary central incisor in two healthy siblings: case report. *J Disabil Oral Health* 2011;12(3):133-5.
4. Stone DL, McKusick VA. Solitary median maxillary central incisor; SMMCI. OMIM#147250. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. 2004 [Acceso: 11 de noviembre de 2016] Disponible en: <https://www.omim.org/entry/147250?search=smmci%20syndrome&highlight=syndromic%20smmci%20syndrome>.
5. Scott DC. Absence of upper central incisors. *Br Dent J* 1958;104:247.
6. Machado E, Machado P, Grehs B, et al. Solitary median maxillary central incisor syndrome: case report. *Dental Press J Orthod* 2010;15(4):55-61.

7. Erdil A, Ertekin V, Alp H, et al. Holoprozensefali: olgu sunumu. *Tip Arařtırmaları Dergisi* 2014;12(2):77-9.
8. Johnson N, Windrim R, Chong K, et al. Prenatal diagnosis of solitary median maxillary central incisor syndrome by magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(1):120-2.
9. Lachawan F, Solomon BD, Roessler E, et al. Clinical spectrum of SIX3-associated mutations in holoprosencephaly: correlation between genotype, phenotype and function. *J Med Genet* 2009;46(6):389-98.
10. Blackmore K, Wynne DM. A case of solitary median maxillary central incisor syndrome with bilateral pyriform aperture stenosis and choanal atresia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(8):967-9.
11. Van Den Abbeele T, Triglia JM, Francois M, et al. Congenital nasal pyriform aperture stenosis: diagnosis and management of 20 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(1):70-5.
12. Lee KS, Yang CC, Huang JK, et al. Congenital pyriform aperture stenosis: surgery and evaluation with three-dimensional computed tomography. *Laryngoscope* 2002;112(5):918-21.

Solitary median maxillary central incisor, holoprosencephaly and congenital nasal pyriform aperture stenosis in a premature infant: case report

Ozkan Ilhan, M.D.^a, Yeliz Pekcevik, Assoc. Prof., M.D.^b, Sinem Akbay, M.D.^c, Senem A. Ozdemir, M.D.^d, Seyma Memur, M.D.^e, Berat Kanar, M.D.^e, Ozgur Kirbiyik, M.D.^e and Esra A. Ozer, Prof, M.D.^e

ABSTRACT

Solitary median maxillary central incisor syndrome is a rare disorder involving midline abnormalities such as holoprosencephaly, nasal cavity anomalies, cleft palate-lip, hypotelorism, microcephaly, and panhypopituitarism. Congenital nasal pyriform aperture stenosis is a lethal cause of neonatal respiratory distress due to narrowing of the pyriform aperture anteriorly and it can be confused with choanal atresia. In this report, we present a newborn infant with solitary median maxillary central incisor syndrome accompanied by other abnormalities including holoprosencephaly, nasal pyriform aperture stenosis, microcephaly and panhypopituitarism. Chromosomal analysis showed heterozygous *SIX3* gene deletion at 2p21 region resulting in a more severe form of holoprosencephaly.

Key words: Congenital nasal pyriform aperture stenosis, solitary median maxillary central incisor, holoprosencephaly, hypopituitarism, respiratory distress.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e130>

To cite: Ilhan O, Pekcevik Y, Akbay S, et al. Solitary median maxillary central incisor, holoprosencephaly and congenital nasal pyriform aperture stenosis in a premature infant: case report. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e130-e134.

INTRODUCTION

Solitary median maxillary central incisor (SMMCI) is a rare condition which can occur as an isolated dental anomaly, but it can also occur as a part of the SMMCI syndrome. It is a complex, autosomal dominant disorder; the incidence is 1/50,000 live births.^{1,2} This syndrome can be accompanied by midline field defects such as holoprosencephaly, nasal cavity anomalies, cleft palate-lip, hypotelorism, microcephaly, and panhypopituitarism. Premature delivery, low birth weight and growth retardation can be observed.^{3,4}

Herein, we report a newborn infant with SMMCI syndrome accompanied by other abnormalities such as holoprosencephaly, nasal pyriform aperture stenosis, microcephaly and panhypopituitarism.

Case report

The present case was born at 32 weeks of gestation via spontaneous vaginal delivery to a 30-year-old healthy mother by her fourth pregnancy and a 35-year-old father without consanguinity with the mother; birth weight was 1800 grams; the parents referred that the baby was intubated and connected to the mechanical ventilator at a private hospital due to choanal atresia and panhypopituitarism. After referral of the patient to our center at postnatal 64 days for further tests and continuation of treatment, the patient was admitted to the neonatal intensive care unit. On admission, her general condition was poor, she was intubated, blood pressure was 79/45 (56) mmHg, pulse rate was 130/min, body temperature was 36.4 °C, body weight was 2180 g (<3 p), height was 44 cm (<3 p), and head circumference was 28 cm (<3 p). The patient had hypotonia and microcephaly, labial frenulum was absent, there was a V-shaped palate and hypotelorism. A 5-French nasogastric tube was forced advanced through both nostrils. The patient had received hydrocortisone, levothyroxine and desmopressin in the referring center; laboratory tests showed normal complete

- Harran University School of Medicine, Department of Neonatology, Sanliurfa, Turkey.
- Tepecik Training and Research Hospital, Department of Radiology, Izmir, Turkey.
- Tepecik Training and Research Hospital, Department of Neonatology, Izmir, Turkey.
- Dr Behcet Uz Children's Hospital, Department of Neonatology, Izmir, Turkey.
- Tepecik Training and Research Hospital, Genetic Diagnostic Center, Izmir, Turkey.

E-mail address:

Ozkan Ilhan, M.D.: ozkanilhan-83@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-19-2017

Accepted: 8-9-2017

blood count and blood glucose, biochemistry showed no pathological findings other than hypernatremia (154 mmol/L). Thyroid function tests were within normal ranges. Blood gases and chest X-ray revealed normal findings. Desmopressin dose was incremented as per the recommendations of a pediatric endocrinologist; repeat measurement of sodium levels and urine density for possible diabetes insipidus showed normal findings. Oxygen supplementation and respiratory support were gradually reduced during the follow-up period and oxygen therapy was discontinued.

Craniofacial computed tomography (CT) scans of the patient were obtained. Axial CT images at the level of pyriform aperture showed medially displaced nasal protrusions of the maxillary bone and narrowing of the pyriform aperture. In lower levels, a solitary incisor was observed that resulted from the fusion of central incisors at the level of anterior incisors (*Figure 1*). Coronal T1-weighted craniofacial magnetic resonance imaging showed solitary ventricle consistent with semilobar holoprosencephaly. Three-dimensional reconstruction of T1-weighted images showed hypotelorism and narrowing of the nasal pyriform aperture (*Figure 2*). Based on the craniofacial CT and MRI findings, the patient was diagnosed with

SMMCI syndrome accompanied by congenital nasal pyriform aperture stenosis and semilobar holoprosencephaly.

Ophthalmological examination showed no pathological finding and echocardiography revealed normal findings. Chromosomal analysis showed heterozygous *SIX3* gene deletion at 2p21 region.

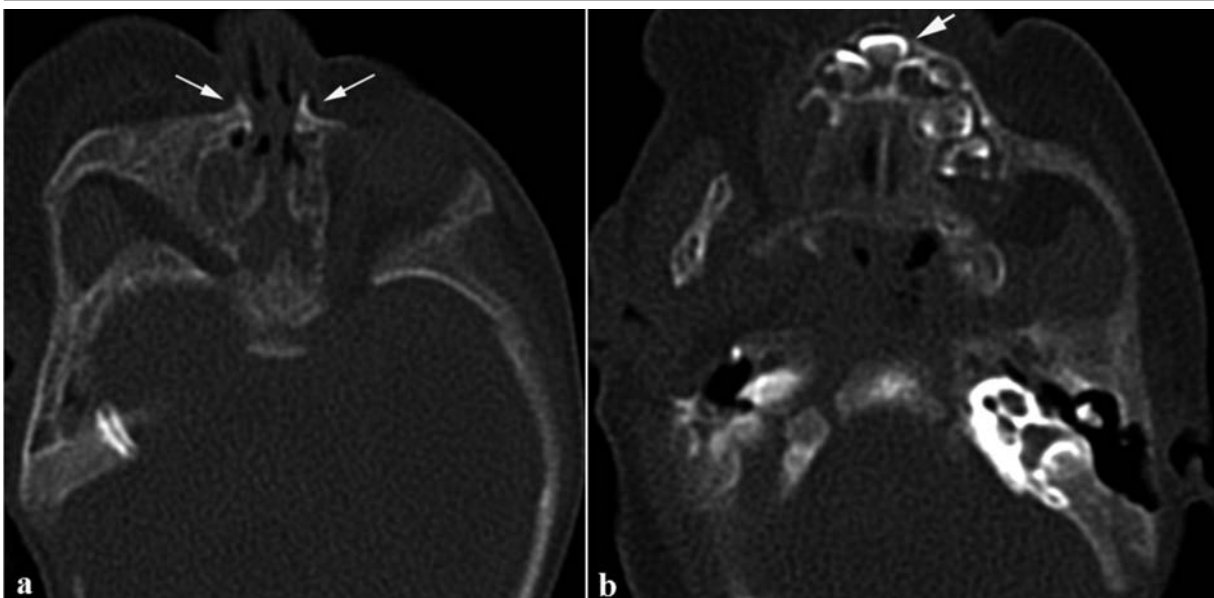
An otorhinolaryngologist and a neurosurgeon were consulted, and no surgical intervention was considered. Nasal decongestants and dexamethasone-containing nasal drops were used for conservative purposes for the duration of 15 days.

The patient was evaluated for future anomalies that could develop during dentition and referred to orthodontics clinic. As the patient was unable to feed orally, parents were trained on feeding with an orogastric tube and the patient was discharged at postnatal day 81. The patient is still under follow-up by a multidisciplinary team at our hospital.

DISCUSSION

SMMCI syndrome is a rare developmental anomaly. It can occur as an isolated dental anomaly, but it can also accompanied by various midline field defects. It was first described by

FIGURE 1. Axial CT images at the level of pyriform aperture showed medially displaced nasal protrusions of the maxillary bone (arrows) and narrowing of the pyriform aperture. The diameter of pyriform aperture was measured as 3 mm (a). In lower levels, a solitary incisor (arrow) was observed that resulted from the fusion of central incisors at the level of anterior incisors. There was a V-shaped narrowing in the hard palate and bone protrusions at the midline (b).



Scott⁵ in 1958 and the etiology of this syndrome is associated with mutation in gen Sonic Hedgehog (*SHH*) in chromosome 7q36.3.⁴

SMMCI is explained by the fusion of two deciduous teeth and permanent maxillary central incisors to develop a solitary tooth between the 35th and 38th day of gestation. SMMCI syndrome can be accompanied by midline nasal cavity defects, holoprosencephaly, microcephaly, cleft palate-lip, palate anomalies, hypotelorism, abnormalities of the sella turcica, abnormalities of the pituitary gland, and congenital heart diseases. Premature delivery, low birth weight and growth retardation can be observed as our patient.^{2,4,6}

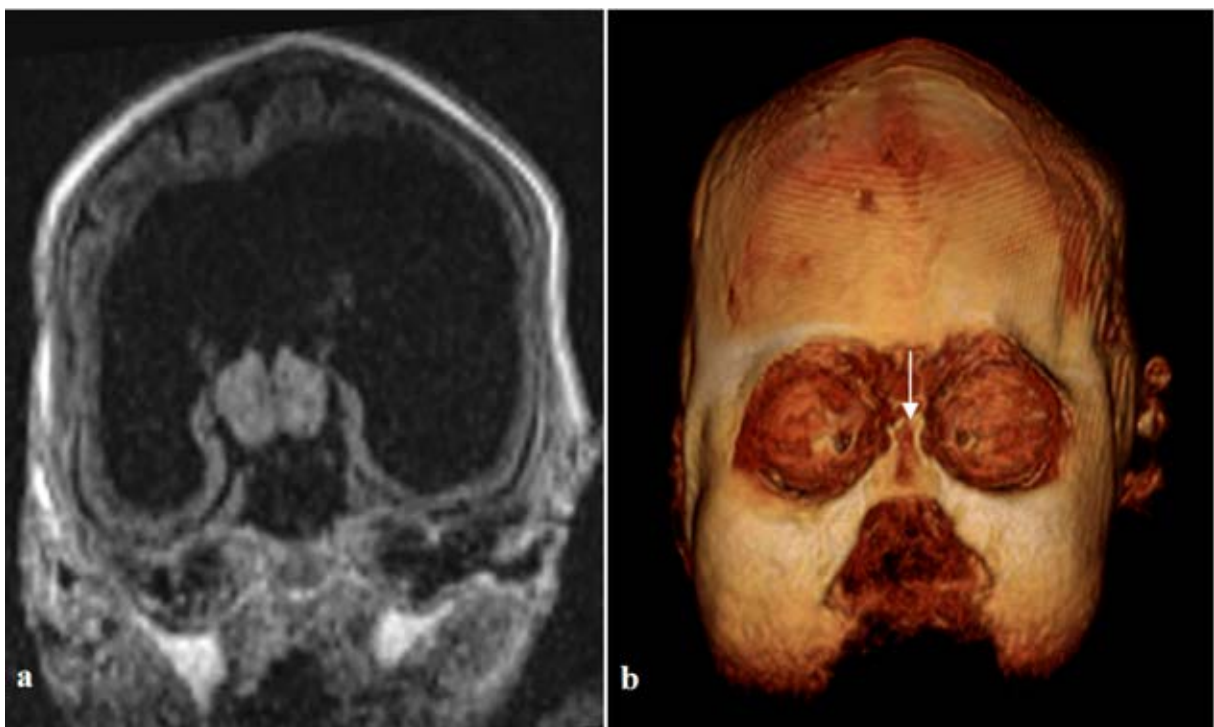
Holoprosencephaly is the most common condition accompanying SMMCI syndrome. Holoprosencephaly is a development defect resulting from incomplete separation of the fore brain during the embryonic period, affecting the development of anterior midline structures. The findings in cases with holoprosencephaly include microcephaly, mental retardation, ocular hypotelorism, cleft palate/lip and solitary median maxillary incisor.⁷ Missense mutation of *SHH* gene at chromosome 7 and deletion of *TGIF* gene

located on chromosome 18 have been considered responsible for holoprosencephaly.² *SIX3* and *ZIC2* mutations have been reported in some cases of holoprosencephaly.⁸ Heterozygous *SIX3* gene deletion was detected at 2p21 region in chromosome analysis of the present case. More than 100 cases with *SIX3* mutation have been reported in the literature resulting in holoprosencephaly. *SIX3* ranks third among other genes resulting in holoprosencephaly. Compared to other mutations, *SIX3* mutation results in a more severe form of holoprosencephaly, and the reason for this could not be explained.⁹

Newborn babies breathe only through their nostrils in the first months of the life. Cases with SMMCI syndrome may experience severe respiratory distress due to nasal obstruction in the first days of life. This can be caused by choanal atresia, midnasal stenosis or narrowing of the nasal pyriform aperture.¹⁰

Pyriform aperture is the narrowest section of the nasal airway, and a decrease in the diameter of this section results in respiratory difficulty by increasing airway resistance. Although embryological development and etiology of the

FIGURE 2. Coronal T1-weighted craniofacial magnetic resonance imaging showed solitary ventricle consistent with semilobar holoprosencephaly (a). Three-dimensional reconstruction of T1-weighted images showed narrowing of the nasal pyriform aperture (arrow) and hypotelorism (b).



narrowing of the pyriform aperture has not been well understood, it is caused by overgrowth of nasal and maxillary bones. In a newborn baby with respiratory difficulty, narrowing of the pyriform aperture must be considered if difficulty is experienced during intubation or advancement of nasogastric tube. The diagnosis is confirmed by CT and diagnostic criterion is pyriform aperture width being less than 11 mm. The present case had narrowing of the nasal pyriform aperture, but there was no choanal atresia. CT images showed medially displaced nasal protrusions of the maxillary bone and narrowing of the pyriform aperture, the diameter of which was measured as 3 mm.¹⁰ In a series of 20 cases with the narrowing of nasal pyriform aperture reported by Van Den Abbeele et al.,¹¹ 60% of the cases were found to have SMMCI syndrome.

Of cases with SMMCI syndrome, 10 to 50% may have an accompanying morphological disorder in the sella turcica and pituitary gland.² The pituitary gland in the present case could not be clearly visualized on cranial MRI; however, she manifested the symptoms of panhypopituitarism. Similarly, mild hypotelorism can be observed in 45% of such cases.² MRI images in the present case showed the presence of hypotelorism. Other accompanying anomalies and findings were premature labor, growth retardation and microcephaly.

The treatment options include conservative and surgical methods depending on the symptom severity. Van Den Abbeele et al.¹¹ recommended the use of corticosteroid –and epinephrine–containing nasal drops as the initial conservative approach and they limited the duration of this therapy to 15 days due to side effects. Lee et al.¹² have reported surgical intervention in cases with sleep apnea, repeat intubation attempts or failure of extubation, feeding problems accompanied by cyanosis, and cases unresponsive to conservative therapy. The most widely recommended surgical intervention is sublabial incision with which overgrowing bone is removed in order to increase the diameter of pyriform aperture above 11 mm. Nasal cannula is inserted following surgery in most cases in order to maintain the patency of the airway and prevent restenosis, and the cannula is removed after 1 to 3 weeks.¹² Surgical intervention was not considered in the present case due

to lack of apnea, lack of need for respiratory support during the follow-up period, and lack of cyanosis during feeding. Nasal decongestants and dexamethasone-containing nasal drops were used for conservative purposes for the duration of 15 days.

In conclusion, nasal cavity pathologies such as choanal atresia, midnasal stenosis or narrowing of the nasal pyriform aperture must be considered in newborns with midline anomalies and respiratory difficulty, and work-up and treatment must be directed to these conditions in a timely manner. ■

REFERENCES

1. Johnson N, Windrim R, Chong K, et al. Prenatal diagnosis of solitary median maxillary central incisor syndrome by magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(1):120-2.
2. Hall RK. Solitary median maxillary central incisor syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:12.
3. Barcelos R, Nivoloni Tannure P, Farinhas JA, et al. Solitary median maxillary central incisor in two healthy siblings: case report. *J Disabil Oral Health* 2011;12(3):133-5.
4. Stone DL, McKusick VA. Solitary median maxillary central incisor; SMMCI. OMIM#147250. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. 2004 [Accessed November, 11, 2016] Available in: <https://www.omim.org/entry/147250?search=smmci%20syndrome&highlight=syndromic%20smmci%20syndrome>.
5. Scott DC. Absence of upper central incisors. *Br Dent J* 1958;104:247.
6. Machado E, Machado P, Grehs B, et al. Solitary median maxillary central incisor syndrome: case report. *Dental Press J Orthod* 2010;15(4):55-61.
7. Erdil A, Ertekin V, Alp H, et al. Holoprosencefali: olgu sunumu. *Tip Araştırmaları Dergisi* 2014;12(2):77-9.
8. Johnson N, Windrim R, Chong K, et al. Prenatal diagnosis of solitary median maxillary central incisor syndrome by magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(1):120-2.
9. Labawan F, Solomon BD, Roessler E, et al. Clinical spectrum of SIX3-associated mutations in holoprosencephaly: correlation between genotype, phenotype and function. *J Med Genet* 2009;46(6):389-98.
10. Blackmore K, Wynne DM. A case of solitary median maxillary central incisor syndrome with bilateral pyriform aperture stenosis and choanal atresia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(8):967-9.
11. Van Den Abbeele T, Triglia JM, Francois M, et al. Congenital nasal pyriform aperture stenosis: diagnosis and management of 20 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(1):70-5.
12. Lee KS, Yang CC, Huang JK, et al. Congenital pyriform aperture stenosis: surgery and evaluation with three-dimensional computed tomography. *Laryngoscope* 2002;112(5):918-21.

Síndrome de Pallister-Killian en una paciente mestiza mexicana. Reporte de caso

Pallister-Killian syndrome in a Mexican mestizo patient. Case report

Dra. Paola Mendelsberg-Fishbein^a, Dra. Constanza García-Delgado^a, Biol. Linda B. Muñoz-Martínez^{a,b}, Dra. Maura Robledo-Cayetano^a, Dr. Leonardo J. Mejía-Marín^a, Dr. Luis E. Martínez-Barrera^a, Dra. Mabel Cerrillo-Hinojosa^b y Dra. Verónica F. Morán-Barroso^a

RESUMEN

El síndrome de Pallister-Killian es una entidad poco frecuente causada por tetrasomía 12p en mosaico. Presenta facies tosca, alopecia frontotemporal, frente prominente, fisuras palpebrales oblicuas ascendentes, hipertelorismo ocular, ptosis palpebral, estrabismo, epicanto, puente nasal ancho, nariz corta, narinas antevertidas, *filtrum* largo, labio superior delgado e inferior prominente, pabellones auriculares con lóbulos gruesos y protruidos, cuello corto, pezones supernumerarios, manos anchas, braquidactilia, alteraciones en la pigmentación de la piel, cardiopatía congénita, discapacidad intelectual y crisis convulsivas. Su diagnóstico es complejo, ya que, en sangre periférica, el cariotipo suele ser normal.

Se presenta el caso de una paciente mestiza mexicana de 4 años de edad con retraso en el desarrollo psicomotor y características fenotípicas que correspondieron a síndrome de Pallister-Killian. El cariotipo en fibroblastos de la biopsia de piel demostró mos47,XX,i(12)(p10)[85]/46,XX[21]. Un equipo multidisciplinario realiza el seguimiento con controles regulares por los departamentos de Neurología, Pediatría General y Genética Médica.

Palabras clave: síndrome de Pallister-Killian, tetrasomía 12p, mosaicismo.

ABSTRACT

Pallister-Killian syndrome is caused by a tetrasomy 12p mosaicism and is characterized by facial dysmorphism, pigmentary skin anomalies, congenital heart defects, diaphragmatic hernia, epilepsy and mental retardation. The diagnosis is complex as the cytogenetic analysis in blood is usually normal, requiring karyotyping in other tissues, therefore the clinical suspicion is critical to guide the diagnostic tests and the patient requires an interdisciplinary clinical evaluation regarding the several manifestation of the syndrome. We present the case of a Mexican mestizo female patient of 4 years of age referred by psychomotor delay and cleft palate; the clinical multidisciplinary evaluation demonstrated characteristics corresponding to the Pallister-Killian syndrome. The GTG

banding karyotype analysis was normal, the skin fibroblast was mos47,XX,i(12)(p10)[85]/46,XX[21]. This case is an example of the importance of the clinical evaluation in order to establish a diagnosis that is a challenge for the clinical multidisciplinary team to offer medical management and genetic counseling.

Key words: Pallister-Killian syndrome, tetrasomy 12p, mosaicism.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e135>

Cómo citar: Mendelsberg-Fishbein P, García-Delgado C, Muñoz-Martínez LB, et al. Síndrome de Pallister-Killian en una paciente mestiza mexicana. Reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e135-e138.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Pallister-Killian (SPK, OMIM 601803), también conocido como síndrome de Killian-Teschler-Nicola o síndrome de isocromosoma 12p en mosaico, fue descrito en 1977.^{1,2} Es causado por la presencia de un pequeño cromosoma metacéntrico supernumerario formado por dos brazos cortos o p del cromosoma 12 que ocasiona una tetrasomía de 12p en mosaico.^{1,3} El SPK tiene un espectro de manifestaciones clínicas muy amplio, que va desde la mortalidad perinatal a la supervivencia y a la adolescencia con discapacidad intelectual, dismorfias y cardiopatías.^{4,5} Se caracteriza por facies tosca, alopecia frontotemporal, cejas y pestañas escasas, frente prominente, fisuras palpebrales oblicuas ascendentes, hipertelorismo ocular, ptosis palpebral, estrabismo, epicanto, puente nasal ancho, nariz corta, narinas antevertidas, *filtrum* largo, labio superior delgado con el arco de cupido muy marcado, labio inferior prominente y retraso en la erupción dental. Los pabellones auriculares son grandes con lóbulos gruesos y protruidos, cuello corto, pezones supernumerarios, manos anchas, braquidactilia, polidactilia, acortamiento rizomérico de las extremidades⁶ y alteraciones en la pigmentación de la piel con zonas de hipo- e hiperpigmentación. Puede asociarse a cardiopatía congénita (como persistencia del foramen oval, defectos septales atriales y ventriculares, y persistencia del conducto arterioso),⁷ hernia diafragmática, hipospadias, alteraciones renales, hipotonía,

- Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Reproducción y genética AGN. Laboratorio de Genética, Hospital Ángeles del Pedregal. Ciudad de México, México.

Correspondencia:
Dra. Verónica F. Morán Barroso, vf Moran@himfg.edu.mx.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-6-2017

Aceptado: 7-9-2017

retraso en el desarrollo psicomotor y crisis convulsivas.^{1,2,4}

La proporción del mosaicismo de la tetrasomía 12p varía en los diferentes tejidos, ya que, en linfocitos de sangre periférica, puede estar ausente o en una proporción menor del 2%; es más frecuente la línea celular anormal en fibroblastos de piel o de mucosa oral.^{7,8} La variación del mosaicismo en los diferentes tejidos se ha atribuido a un efecto *in vitro* de los cultivos celulares en el que se pierden de manera preferencial las células con cromosomas alterados; sin embargo, el porcentaje de células anormales

no se ha relacionado con la gravedad clínica.^{4,9} La presencia del isocromosoma extra se puede observar por cariotipo con bandas GTG (por la desnaturalización con tripsina y la tinción de Giemsa) o por medio de hibridación fluorescente *in situ* (*fluorescent in situ hybridization*; FISH, por sus siglas en inglés) con sondas específicas para la región 12p. El análisis por microarreglos de tipo de hibridación genómica comparativa (*array comparative genome hybridization*; aCGH, por sus siglas en inglés) permite la identificación de la tetrasomía en sangre periférica y facilita, así, el diagnóstico en aquellos casos en los que la

FIGURA 1. Fenotipo de la paciente a los dos años de edad



(A) Telecantho, hipertelorismo, puente nasal ancho, narinas antevertidas, fisuras palpebrales oblicuas ascendentes, filtrum largo, labio superior delgado, labio inferior prominente. (B) Pabellones auriculares de baja implantación, zonas de alopecia. (C) Manchas hiperpigmentadas que siguen las líneas de Blaschko. (D) Braquicamptosindactilia en la mano

sospecha clínica no lleva a la biopsia de piel para la obtención de fibroblastos.^{10,11}

Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de SPK, quien fue referida por retraso del desarrollo y paladar hendido.

CASO CLÍNICO

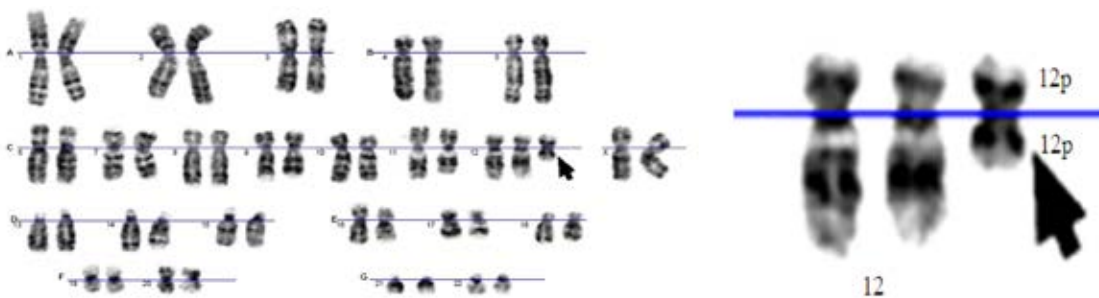
Paciente femenina mestiza mexicana referida a los 2 años de edad, hija única de madre de 22 años de edad y padre de 25 años de edad al momento del nacimiento de la paciente, ambos sanos y no consanguíneos. La madre presentó una trombosis venosa en la pierna izquierda un mes antes del nacimiento. Nacida a las 37 semanas de gestación por vía vaginal; presentó una fractura de la clavícula izquierda por trauma obstétrico, que requirió hospitalización por dos días, ya que tuvo mala adaptación cardiopulmonar y dificultad respiratoria. Apgar 7 al minuto y 8 a los 5 minutos del nacimiento, peso de 2950 g (percentil 25), talla de 49 cm (percentil 50) y paladar hendido. Presentó retraso global del desarrollo, caracterizado por sostén cefálico a los 6 meses, sonrisa social a los 5 meses, rodó sobre su propio eje a los 12 meses, inició dentición a los 18 meses de vida. El estudio de tomografía axial computarizada a los 10 meses de edad demostró turricefalia, disminución del volumen del parénquima cerebral y aumento del espacio subaracnoideo; se diagnosticó hipoacusia profunda bilateral de tipo mixto; se le realizó palatoplastia a los 15 meses de edad. A los 17 meses de vida, se diagnosticó otomastoiditis bilateral y, a los 19 meses, se colocaron tubos de ventilación bilateral. El estudio ecocardiográfico a los dos años de edad reportó aorta trivalva con corazón estructuralmente sano. La paciente

fue referida a la consulta de Genética por el antecedente de paladar hendido y retraso en el desarrollo psicomotor.

En la exploración física a los 2 años y 3 meses, presentó peso de 12 kg (percentil 50), talla de 85 cm (percentil 50), perímetro cefálico de 48 cm (percentil 10). Cráneo turricéfalo con alopecia parcial, dismorfias faciales con fisuras palpebrales oblicuas ascendentes, telecanto, hipertelorismo, puente nasal ancho, labio superior delgado, labio inferior prominente, paladar hendido completo, braquicamptosindactilia, manchas hiperocrómicas que seguían las líneas de Blaschko en las extremidades superiores, las inferiores y la región lumbar (*Figura 1*). Se realizó cariotipo en sangre periférica con bandas GTG con un completo cromosómico 46,XX [25]. Por la sospecha clínica, se realizaron, adicionalmente, dos cariotipos en fibroblastos; el primero de piel sin hiperpigmentación, con resultado normal, y el segundo tomado de una de las manchas hiperocrómicas ya descritas, cuyo resultado fue mos47,XX,i(12)(p10)[85]/46,XX[21] (*Figura 2*).

El seguimiento de la paciente incluyó el estudio de electroencefalograma a los 2 años y 7 meses, que demostró leve disfunción generalizada; resonancia magnética de cráneo a los 2 años y 8 meses, en la que se identificó un aumento en el espacio subaracnoideo de forma generalizada, adelgazamiento del cuerpo caloso a nivel de la silla turca con disminución del diámetro rostrocaudal, con abombamiento de la adenohipófisis hacia la cisterna supraciliar. A los 4 años, se realizó mastoidectomía derecha. La paciente ha estado en seguimiento con controles regulares por los departamentos de Neurología, Pediatría General y Genética Médica.

FIGURA 2. Análisis de cariotipo en fibroblastos



A) Se muestra el resultado 47,XX,i(12)(p10) y se indica el isocromosoma 12p (flecha).

B) Cariotipo parcial que muestra el par de cromosomas 12 y el isocromosoma

DISCUSIÓN

El SPK es una entidad muy poco frecuente; se ha calculado una prevalencia de 1 en 20 000 recién nacidos vivos.⁸ Su diagnóstico es complejo por ser una de las cromosomopatías en las que el reconocimiento de las características clínicas es esencial para su diagnóstico, ya que el cariotipo en sangre periférica suele ser normal y se deben realizar estudios citogenéticos en otros tejidos, especialmente, de piel que abarque una zona con hiperpigmentación.^{1,2}

Nuestra paciente fue referida por presentar retraso en el desarrollo y paladar hendido; ambas situaciones se presentan con frecuencia en la práctica pediátrica. En el presente caso, la sospecha clínica se hizo por las características faciales y dermatológicas; sin embargo, la paciente no presentaba otras alteraciones descritas en el SPK, como la cardiopatía congénita o las alteraciones genitourinarias, polidactilia o acortamiento rizomélico de las extremidades. Tenía un estudio electroencefalográfico anormal, pero no ha presentado crisis convulsivas, si bien estas pueden tener una aparición más tardía.^{1,2}

El SPK ha sido descrito con incidencia esporádica asociada con bajo riesgo de recurrencia. Se han propuesto varias hipótesis para explicar la formación del isocromosoma 12p que sugieren un origen materno proveniente de una no disyunción en meiosis II.² Se ha reportado un caso con microduplicación de la región 12p13.31, que comprende 26 genes, 3 de los cuales se proponen como candidatos causantes del fenotipo: *ING4*, *CHD4* y *MAGP2*.¹ Como diagnósticos diferenciales, se debe considerar la trisomía 12¹² y el síndrome de Fryns⁸ (OMIM 229550).

Este caso ejemplifica la importancia de que el médico pediatra de primer contacto realice la evaluación clínica integral de los pacientes que le permita establecer una sospecha diagnóstica para

considerar una etiología que incluya síndromes poco frecuentes, como el que nos ocupa, y, sobre la base de la clínica, descartar alteración cromosómica, la cual se demostró, en este caso, en el análisis de cariotipo en fibroblastos de piel realizado en las manchas hiperocrómicas. Este caso representa un reto en la evaluación clínica interdisciplinaria con el objetivo de establecer la entidad patológica para otorgar manejo y asesoramiento genético. ■

REFERENCIAS

- Schinzel A. Tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome). *J Med Genet* 1991;28(2):122-5.
- Pallister P. Pallister Killian syndrome: historical perspective and foreword. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A(12):2999-3001.
- Blyth M, Maloney V, Beal S, et al. Pallister-Killian syndrome: a study of 22 British patients. *J Med Genet* 2015;52(7):454-64.
- Izumi K, Krantz ID. Pallister Killian syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(4):406-13.
- Genevieve D, Cormier-Daire V, Sanlaville D, et al. Mild phenotype in a 15 year old boy with Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Genet A* 2003;116A(1):90-3.
- Toledo-Bravo de Laguna L, del Campo-Casanelles M, Santana-Rodríguez A, et al. Presentación de tres casos de síndrome de Pallister-Killian. *Rev Neurol* 2014;58(2):63-8.
- Wilkens A, Liu H, Park K, et al. Novel clinical manifestations in Pallister-Killian syndrome: comprehensive evaluation of 59 affected individuals and review of previously reported cases. *Am J Med Genet A* 2012;158A(12):3002-17.
- Theisen A, Rosenfeld JA, Farrell SA, et al. aCGH detects partial tetrasomy of 12p in blood from Pallister-Killian syndrome cases without invasive skin biopsy. *Am J Med Genet A* 2009;149A(5):914-8.
- Wenger SL, Boone LY, Steele MW. Mosaicism in Pallister i(12p) syndrome. *Am J Med Genet* 1990;35(4):523-5.
- Ramírez-Fernández MA, García-Cavazos R, Sánchez-Martínez HF. Síndrome de Pallister-Killian. Comunicación de un caso. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75(7):412-8.
- Lee MN, Lee J, Yu HJ, et al. Using Array-Based Comparative Genomic Hybridization to Diagnose Pallister-Killian Syndrome. *Ann Lab Med* 2017;37(1):66-70.
- Inage E, Suzuki M, Minowa K, et al. Phenotypic overlapping of trisomy 12p and Pallister-Killian syndrome. *Eur J Med Genet* 2010;53(3):159-61.

Lipoblastoma retroperitoneal gigante. Caso clínico

Giant retroperitoneal lipoblastoma. Case report

Dr. Nicolás I. Rosière^a, Dra. Alejandra G. Falcioni^a, Dr. Daniel Navacchia^a y Dr. Daniel Giambini^a

RESUMEN

El lipoblastoma forma parte de los tumores derivados del tejido adiposo. Es una neoplasia benigna que se puede presentar de forma localizada o difusa, que afecta a niños en la primera infancia y que, generalmente, se localiza en el tronco y las extremidades.

Estos tumores son poco frecuentes en la edad pediátrica, pero cuando uno de ellos se presenta, constituye un desafío que se debe resolver rápidamente por el riesgo de malignidad que implican otras lesiones neoplásicas, de similares características.

El diagnóstico preoperatorio es difícil, ya que los métodos por imágenes no aportan información específica que permita diferenciarlos de otros tumores, como los liposarcomas. El diagnóstico definitivo es anatomopatológico y, en casos dudosos, es necesaria la confirmación citogenética.

Se presenta el caso de un niño de 14 meses de edad con diagnóstico de lipoblastoma de localización retroperitoneal de gran tamaño.

Palabras clave: neoplasias retroperitoneales, lipoblastoma, pediatría.

ABSTRACT

Lipoblastoma is part of tumors derived from adipose tissue. It is a benign neoplasm that can be localized or diffuse, affecting children in early childhood and usually located in the trunk and extremities.

These tumors are uncommon in the pediatric age, but when one of them is present, it is a challenge that we must resolve quickly due to the risk of malignancy that involves other similar neoplastic lesions.

The preoperative diagnosis is difficult, because the imaging methods do not provide specific information that allows us to differentiate them from other tumors, such as liposarcomas. The definitive diagnosis is anatomopathological and, in doubtful cases, cytogenetic confirmation is necessary.

We present the case of a 14-month-old boy with diagnosis of large sized lipoblastoma of retroperitoneal localization.

Key words: retroperitoneal neoplasms, pediatrics, lipoblastoma.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e139>

Cómo citar: Rosière NI, Falcioni AG, Navacchia D, et al. Lipoblastoma retroperitoneal gigante. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(1):e139-e142.

a. Hospital Pedro de Elizalde,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Nicolás I. Rosière: nicolasirosiere@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 4-6-2017

Aceptado: 15-8-2017

INTRODUCCIÓN

Los tumores adiposos se clasifican como benignos: lipoma, lipoma heterotópico, lipomatosis, hibernoma y variantes de lipoma, como lipoblastoma y lipoblastomatosis (LBS); o malignos: liposarcoma, que es extremadamente raro en la infancia.¹

El lipoblastoma forma parte de los tumores de tejido blando derivado de la proliferación posnatal de la grasa embrionaria y constituye una neoplasia benigna e infrecuente que se desarrolla en lactantes y niños. Este término fue utilizado por primera vez en 1926 por Jaffe, quien lo describió como un tumor de células grasas inmaduras.² En 1973, Chung y Enzinger definieron el lipoblastoma como una neoplasia localizada y la lipoblastomatosis como la expresión difusa de la misma patología.³

La etiopatogenia de los tumores benignos adiposos aún no está clara. El 70% de los lipoblastomas presenta un reordenamiento del oncogén *PLAG1* en el cromosoma 8q11-13 y hasta un 18% tiene una polisomía para este cromosoma. El gen *PLAG1* está implicado en la mitogénesis celular, la proliferación, la apoptosis y la regulación positiva del factor de crecimiento insulínico tipo 2.¹

Si bien se trata de un tumor benigno, aun con los avances actuales en los métodos de diagnóstico por imágenes, no es posible diferenciarlo de lesiones malignas, como el liposarcoma.⁴ Por esta razón, constituye un desafío para el equipo médico tratante que debe ser resuelto de manera rápida y eficaz.

A continuación, se comparte un caso de lipoblastoma en un lactante, no solo por la baja incidencia de esta patología, sino también por su gran tamaño e infrecuente ubicación.

REPORTE DE CASO

Niño de 14 meses de edad, de 11 kg de peso, previamente sano y sin antecedentes personales de importancia, que consulta por masa abdominal palpable de un mes de evolución, sin síntomas asociados. Al momento del examen físico, presenta una lesión indurada, de gran tamaño y fija en la región umbilical, flanco y fosa

ilíaca derecha (Figura 1).

La ecografía abdominal informa masa heterogénea de contornos lobulados, retroperitoneal derecha que sobrepasa la línea media, de 190 x 96 x 157 mm.

El análisis de laboratorio informa hemoglobina: 8,9 g/dl (valor normal -VN-: 10,5); hematocrito: 30% (VN: 33); potasio sérico: 5,8 mEq/L (VN: 3,1-5,1); lactato deshidrogenasa (LDH): 644 UI/L (VN: 230-480); hormona gonadotropina coriónica humana (BHCG): 2,8 mUI/ml (VN: 0-1,5). El resto de los estudios están dentro de los límites normales.

En la tomografía computada (TC) con contraste oral y endovenoso, se observa una masa

retroperitoneal multilobulada, heterogénea, con predominio de áreas de densidad grasa (-90 UH) y discreto componente sólido, el cual presenta realce ante el contraste endovenoso. Diámetros: 130 x 163 x 93 mm (Figura 2). Diagnóstico presuntivo: lipoblastoma versus liposarcoma.

Se decide la conducta quirúrgica (Figura 3). Se realiza una incisión trasversal supraumbilical derecha y exéresis de masa retroperitoneal en tres fragmentos, que, en su totalidad, mide 160 x 120 x 80 mm y pesa 469 gramos (Figura 3). La anatomía patológica informa neoplasia benigna compuesta por lipoblastos con septos fibroconectivos y una fina red vascular, sin evidencia de atipia celular (Figura 4).

El paciente presenta íleo posoperatorio de 6 días de evolución, que se resuelve con ayuno, nutrición parenteral y sonda nasogástrica descompresiva. Al 10º día, se otorga el egreso hospitalario. Se realizan controles ecográficos mensuales los primeros 6 meses posoperatorios, sin evidenciar imágenes patológicas. Actualmente, se encuentra en seguimiento trimestral.

FIGURA 1. Paciente en la mesa quirúrgica, palpación y delimitación de la lesión preoperatoria

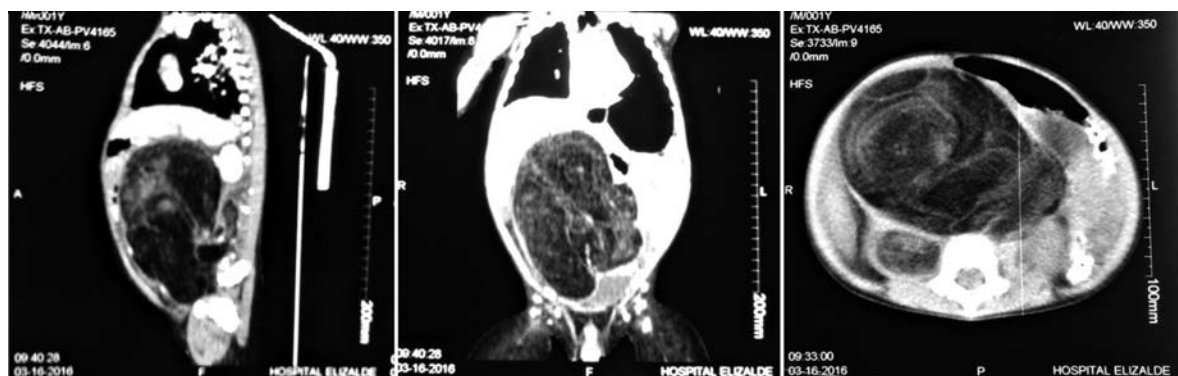


DISCUSIÓN

El lipoblastoma se manifiesta, generalmente, en la infancia, y la edad promedio de diagnóstico es a los tres años de edad.^{1,4,5} Se han descrito casos en adultos; sin embargo, son infrecuentes.¹

Se presenta, con más frecuencia, en varones, como una masa palpable, móvil y no dolorosa, habitualmente, localizada en el tronco y las extremidades (axilas, hombros, codos, manos) y, con menos frecuencia, en la ingle y el cuello.^{1,4} Las formas retroperitoneales son infrecuentes y asintomáticas, por lo cual, generalmente, adquieren gran tamaño.^{1,4,5} La sintomatología

FIGURA 2. Tomografía computada con contraste oral y endovenoso: masa retroperitoneal multilobulada, heterogénea, con predominio de áreas de densidad grasa (-90 UH) y discreto componente sólido, la cual presenta realce ante el contraste endovenoso. Diámetros: 130 x 163 x 93 mm



que desarrollen dependerá del desplazamiento o la compresión de las estructuras vecinas, con el crecimiento progresivo del tumor.

Ante una masa de estas características, se plantean diversos diagnósticos diferenciales dependiendo de su localización. Aquellos que se presentan en las extremidades deben ser diferenciados del liposarcoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de células claras, tumores desmoides, sarcoma epitelioides, sarcoma sinovial, lipomas intramusculares, angioliipomas y hemangiomas. Si la ubicación es una masa abdominal, debe considerarse la posibilidad de otros tumores, como teratoma, nefroblastoma, neuroblastoma, quistes de mesenterio y epiploon. En la región inguinal, se debe considerar el quiste de inclusión epidérmica y el testículo ectópico. A nivel torácico, se debe descartar mama supernumeraria, linfoma y mixoma auricular.

El diagnóstico preoperatorio es poco frecuente.^{5,6} La principal dificultad diagnóstica se presenta entre lipoblastoma y lipoma o liposarcoma, ya que, radiológicamente, son neoplasias muy similares, pero de pronóstico muy diferente.

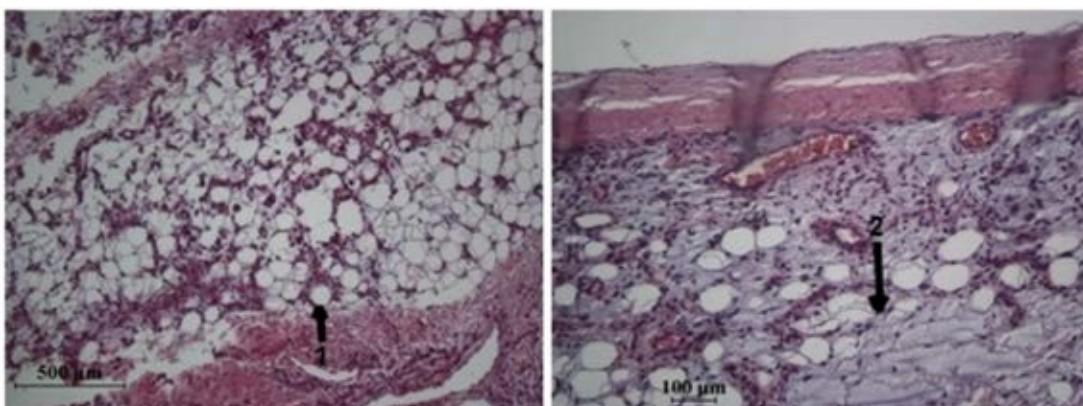
Los estudios de imágenes, como TC y resonancia magnética nuclear (RMN), son útiles para realizar una precisa ubicación topográfica de la lesión y planificación quirúrgica. No permiten hacer un adecuado diagnóstico diferencial entre las diferentes neoplasias de tejido graso.⁶⁻⁹ La RMN sigue siendo el método más sensible para el diagnóstico; el aumento de la vascularización en los lipoblastomas, en comparación con los lipomas, muestra una menor intensidad en las imágenes ponderadas T1.⁹

La citología por punción y aspiración con agua fina es un método diagnóstico que está descrito

FIGURA 3. Laparotomía: la lesión retroperitoneal desplaza el colon ascendente y transverso hacia el lado izquierdo (flecha). Pieza quirúrgica sólida, capsulada, multilobulada, coloración amarillenta. Mide 16 x 12 x 38 cm y pesa 469 gramos



FIGURA 4. Anatomía patológica: neoplasia benigna compuesta por lipoblastos (flecha 1) y septos fibroconectivos (flecha 2)



en pocas series. En los hallazgos, suele ser difícil diferenciar un lipoblastoma de un lipoma.^{4,9}

La anatomía patológica confirma el origen de la lesión. El examen de la pieza muestra que se trata de tumores encapsulados, lobulados, adipocitos de localización central, lipoblastos dispersos periféricamente, estroma mixoide con septos fibrosos y una prominente red capilar. Los lipoblastos se caracterizan por células con abundantes vacuolas grasas en su citoplasma, carentes de atipia celular.

En ocasiones, el diagnóstico diferencial con otros tumores suele ser dificultoso, como, por ejemplo, con liposarcomas bien diferenciados o mixoides.^{1,10} Estos últimos son extremadamente infrecuentes, compuestos de lipoblastos de aspecto fusiforme, una matriz mixoide, septos vascularizados y aspecto lobulado, pero menos marcado que en el lipoblastoma; además, se evidencia atipia celular. En estos casos, el análisis citogenético constituye una herramienta útil para llegar al diagnóstico certero. Reordenamientos cromosómicos 8q11-13 son diagnósticos de lipoblastoma, mientras que una translocación cromosomal 12-16 se observa en el liposarcoma mixoide.^{1,4,11,12} La evaluación citogenética también puede ser útil para diferenciar lipoma de lipoblastoma. El lipoma, típicamente, muestra diferentes reordenamientos del cromosoma 12 (q13-q15), que resultan en la desregulación del gen *HMG2*.¹

El tratamiento de elección es la exéresis completa. El procedimiento quirúrgico no debe ser mutilante. En aquellos casos en los cuales la extirpación tumoral no se realiza de forma completa, se propone realizar un enfoque por etapas y reevaluar la posibilidad de realizar un nuevo abordaje quirúrgico desde otra incisión. Se ha descrito, en la literatura, la conducta expectante y la regresión espontánea ante la presencia de lesiones en las cuales el tratamiento quirúrgico sería mutilante.¹³

El índice de recurrencia varía según las diferentes series de 0% a 25%. El tiempo de seguimiento es controversial; se sugiere de uno a tres años.^{5,7,8} La recidiva aumenta en el caso de lipoblastomatosis. Estos se presentan hasta 84 meses después de la resección,

generalmente, dentro de los 2 primeros años de seguimiento, por lo que se recomienda una vigilancia posoperatoria constante de, al menos, 5 años: cada 2 meses durante el primer año, cada 6 durante el segundo y tercer año y luego de forma anual. En aquellos que presentan múltiples recurrencias o resecciones incompletas, se propone un seguimiento más prolongado con estudios por imágenes periódicas, como RMN.¹⁴ No se han descrito las metástasis a la fecha.^{1,15} ■

REFERENCIAS

1. Cascini V, Lisi G, Lauriti G, et al. Giant abdomino-pelvic adipose tumors of childhood. *Pediatr Surg Int* 2012; 28(1):89-93.
2. Jaffe RH. Recurrent lipomatous tumors of the groin: liposarcoma and lipoma pseudomyxomatodes. *Arch Pathol* 1926;1:381-7.
3. Vellios F, Baez J, Shumacker HB. Lipoblastomatosis: a tumor of fetal fat different from hibernoma: a report of a case, with observations on the embryogenesis of human adipose tissue. *Am J Pathol* 1958;34(6):1149-59.
4. Ghosh P, Das RN, Ghosh R, et al. Lipoblastoma and lipoblastomatosis: A clinicopathological study of six cases. *J Cancer Res Ther* 2015;11(4):1040.
5. Speer AL, Schofield DE, Wang KS, et al. Contemporary management of lipoblastoma. *J Pediatr Surg* 2008;43(7): 1295-300.
6. McVay MR, Keller JE, Wagner CW, et al. Surgical management of lipoblastoma. *J Pediatr Surg* 2006;41(6): 1067-71.
7. Dilley AV, Patel DL, Hicks MJ, et al. Lipoblastoma: pathophysiology and surgical management. *J Pediatr Surg* 2001;36(1):229-31.
8. Stringel G, Shandling B, Mancor K, et al. Lipoblastoma in infants and children. *J Pediatr Surg* 1982;17(3):277-80.
9. Burchhardt D, Fallon SC, Lopez M, et al. Retroperitoneal lipoblastoma: A discussion of current management. *J Pediatr Surg* 2012;47(10):e51-4.
10. Chung EB, Enzinger FM. Benign lipoblastomatosis. An analysis of 35 cases. *Cancer* 1973;32(2):482-92.
11. Fletcher CD, Akerman M, Dal Cin P, et al. Correlation between clinicopathological features and karyotype in lipomatous tumors. A report of 178 cases from the Chromosomes and Morphology (CHAMP) Collaborative Study Group. *Am J Pathol* 1996;148(2):623-30.
12. Miller GG, Yanchar NL, Magee JF, et al. Lipoblastoma and liposarcoma in children: an analysis of 9 cases and a review of the literature. *Can J Surg* 1998;41(6):455-8.
13. Mognato G, Cecchetto G, Carli M, et al. Is surgical treatment of lipoblastoma always necessary? *J Pediatr Surg* 2000;35(10):1511-3.
14. Valderrama J, Schnettler D, Zamorano M, et al. Lipoblastoma retroperitoneal en un lactante. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr* 2015;87(3):199-203.
15. Mentzel T, Calonje E, Fletcher CDM. Lipoblastoma and lipoblastomatosis: a clinicopathological study of 14 cases. *Histopathology* 1993;23(6):527-33.

Tumor de células granulares de laringe en el niño. Caso clínico

Granular cell tumor of the larynx in the child. Case report

Dra. Giselle Cuestas^a, Dra. Verónica Rodríguez^a, Dra. Flavia Doormann^a, Dr. Patricio Bellia Munzón^a y Dr. Gastón Bellia Munzón^b

RESUMEN

Los tumores de laringe son poco frecuentes en los niños. Representan el 2% de las anomalías laríngeas. El 98% son benignos; la papilomatosis respiratoria recurrente y el hemangioma son los más comunes.

El tumor de células granulares, también llamado tumor de Abrikossoff, es una neoplasia benigna inusual y, más aún, en la localización laríngea. Las manifestaciones clínicas dependen del tamaño y la ubicación de la masa tumoral; el síntoma de presentación principal es la disfonía. El diagnóstico de certeza lo proporciona la biopsia. El tratamiento de elección es la cirugía. Se presenta a una niña de 9 años con disfonía y disnea de esfuerzo debidas a un tumor de células granulares laríngeo y se destaca la importancia de considerar la evaluación endoscópica de la vía aérea en todo niño con disfonía progresiva o persistente a fin de determinar la lesión causal.

Palabras clave: tumor de células granulares, tumor de Abrikossoff, laringe, niño, disfonía.

ABSTRACT

Laryngeal tumors are uncommon in children, accounting only for 2% of the laryngeal anomalies. Ninety-eight percent are benign; the most frequent ones are recurrent respiratory papillomatosis and haemangioma.

Granular cell tumor, also called Abrikossoff tumor, is an unusual benign neoplasm, especially in the larynx. Clinical manifestations depend on the size and location of the tumor. Dysphonia is the main presenting symptom. The diagnosis is confirmed by the biopsy. The treatment of choice is surgery. We present a 9-year-old girl with dysphonia and exertion dyspnea due to a granular cell tumor of the larynx, and we emphasize the importance of considering the endoscopic evaluation of the airway in every child with progressive or persistent dysphonia in order to determine the etiology.

Key words: granular cell tumor, Abrikossoff's tumor, larynx, child, dysphonia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e143>

Cómo citar: Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, et al. Tumor de células granulares de laringe en el niño. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e143-e146.

INTRODUCCIÓN

El tumor de células granulares (TCG), también llamado tumor de Abrikossoff, es una neoplasia infrecuente de origen neural.^{1,2} Puede afectar a cualquier órgano.³ El 50% se localiza en la región de la cabeza y el cuello, principalmente, en la lengua.¹ El compromiso laríngeo es poco frecuente y representa del 3% al 10% de los casos.^{2,4-6}

El TCG es, usualmente, benigno y de crecimiento lento; no obstante, en ocasiones, puede presentar agresividad local e, incluso, malignidad con afectación a distancia (1-2%).^{1,6}

Su incidencia es mayor en el sexo femenino y entre la tercera y la sexta década de vida.^{3,7} Es raro en los niños.⁸ Generalmente, se presenta como una lesión única, aunque existen casos con lesiones múltiples en el mismo órgano o en sitios diversos (del 5,4% al 16%).³

El TCG laríngeo se localiza, con mayor frecuencia, en las cuerdas vocales y en la subglotis.^{2,3} Los síntomas de presentación principales son la disfonía, la tos y el estridor. Menos frecuentes son la disnea, la disfagia, la hemoptisis y la otalgia.^{2,7,8} El examen histológico confirma el diagnóstico.⁷ El tratamiento de elección es la escisión de la lesión con márgenes amplios.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 9 años de edad que consultó a la Sección de Endoscopia Respiratoria por disfonía persistente y progresiva de 12 meses de evolución. Realizó un tratamiento foniátrico sin lograr mejoría de la voz. En el último mes, presentó, además, disnea de esfuerzo.

No tenía antecedentes perinatales patológicos. A los 5 años, fue operada de un quiste tirogloso.

a. Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

b. Servicio de Cirugía, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Giselle Cuestas: giselle_cuestas@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-6-2017

Aceptado: 24-8-2017

La radiografía simple cervical de perfil evidenció la disminución del calibre de la vía aérea a nivel de la subglotis (*Figura 1. A*). Se realizó fibrolaringoscopia con anestesia local y, posteriormente, laringoscopia directa bajo anestesia general, y se evidenció una lesión pequeña, redondeada, de coloración blanquecina y de consistencia dura en la pared lateral derecha de la subglotis, que se extendía a la comisura anterior y al borde inferior del tercio anterior y medio de la cuerda vocal derecha (*Figura 1. B*). La movilidad cordal era normal. El resto de la vía aérea no presentaba lesiones. Se tomaron muestras para anatomía patológica.

El resultado de la biopsia de la masa sugirió el diagnóstico de TCG. Se realizó una microcirugía laríngea con instrumental frío; se resecó la lesión en su totalidad.

La anatomía patológica informó la presencia de células redondas poligonales de bordes marcados, agrupadas en nidos, con citoplasma granular eosinófilo y núcleo central picnótico sin pleomorfismo celular ni actividad mitótica asociada, que confirmó el diagnóstico preoperatorio de TCG laríngeo (*Figura 2. A*). Los márgenes estaban libres de tumor.

El posoperatorio fue sin complicaciones. El egreso hospitalario se otorgó a las 24 horas. La paciente evolucionó satisfactoriamente. Realizó sesiones de terapia foniatría para mejorar su voz.

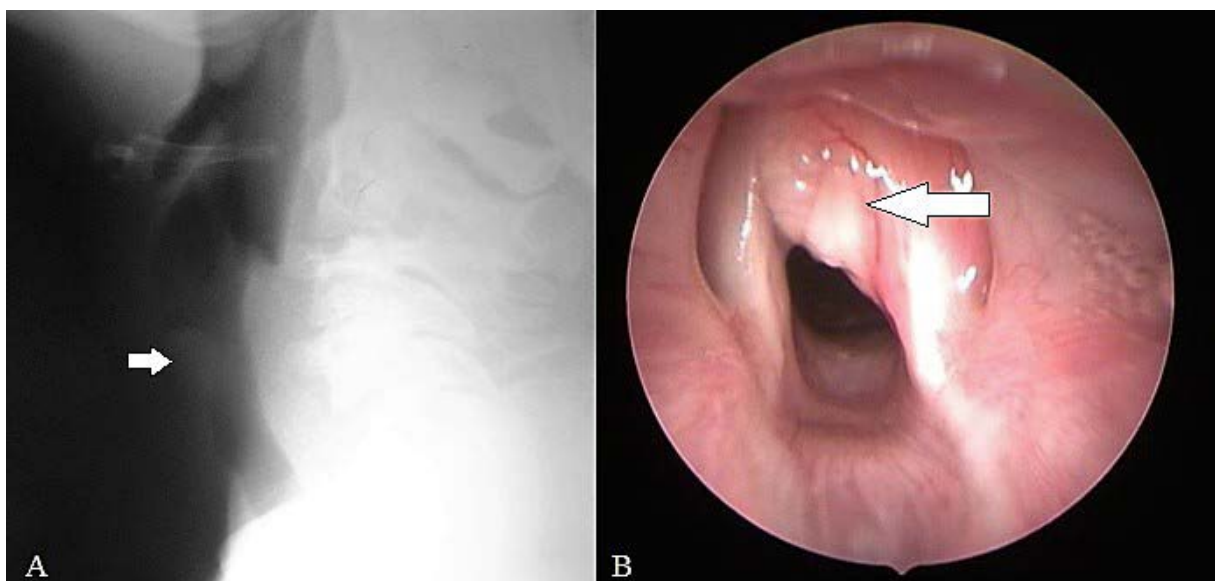
Se realizó un seguimiento con controles clínicos cada 3 meses el primer año y después cada 6 meses. Se realizaron controles endoscópicos con fibra óptica flexible y anestesia local a los 2, 6 y 12 meses y después anuales (*Figura 2. B*). A los 8 años de seguimiento, la paciente se encuentra sin disnea y con mejoría en la calidad de la voz, y no hay evidencia de recurrencia tumoral.

DISCUSIÓN

Los tumores benignos de laringe son neoplasias con una incidencia muy baja en la población general. Su clasificación depende del tejido del que se originan, y pueden agruparse en tumores de origen epitelial, vascular, muscular, adiposo, glandular, cartilaginosa y neural. Aunque no son malignas, estas lesiones pueden poner en peligro la vida debido a que afectan la vía respiratoria al obstruirla.⁹

El TCG es una neoplasia poco común, especialmente, en niños, y ha recibido, desde su primera descripción por Abrikosoff en 1926, diferentes denominaciones, como tumor de Abrikosoff, mioblastoma, neurofibroma de células granulares o schwannoma de células granulares, entre otras, lo que muestra la controversia que esta patología ha suscitado por su variable localización y su aún no totalmente esclarecida etiología.¹ La teoría más aceptada del origen histológico es la que considera que el TCG

FIGURA 1. *A*. Radiografía simple cervical de perfil. Tumor en la subglotis (flecha). *B*. Imagen endoscópica del tumor de células granulares laríngeo (flecha)



deriva de células de Schwann, basada en el patrón característico de tinción inmunohistoquímica.^{10,11} El TCG se caracteriza por el lento crecimiento, los síntomas insidiosos y la tendencia a recidivar si su resección es incompleta.¹

En los TCG de localización laríngea, la disfonía es el síntoma más común, presente en el 90% de los pacientes. La disnea, la disfagia, la tos, la hemoptisis y el estridor también pueden estar presentes y están relacionados con el tamaño del tumor.^{4,6-8}

Los tumores laríngeos suelen ser diagnosticados en forma tardía debido a los síntomas iniciales atribuidos al proceso madurativo laríngeo (cambios de voz prepuberal) o a otras enfermedades pediátricas más comunes. Usualmente, no son considerados en el diagnóstico diferencial de disfonía persistente en la niñez, lo cual puede llevar a una demora en el diagnóstico. Ante la persistencia o progresión de los síntomas, es indispensable la evaluación endoscópica y la biopsia de las lesiones sospechosas.

Desde el punto de vista macroscópico, los TCG son, típicamente, de pequeño tamaño (menos de 3 cm), redondeados, de consistencia firme y coloración blanco-amarillenta, pediculados o sésiles, con bordes bien definidos, no encapsulados, submucosos y no ulcerados.^{1,2} La ubicación más común en los adultos es en el tercio posterior de las cuerdas vocales, mientras que, en los niños, es en el tercio anterior de las cuerdas y en la subglotis.^{2,6,8}

El examen endoscópico bajo anestesia general se debe realizar para establecer si hay una lesión

solitaria o el tumor es multifocal, determinar el grado de invasión local y realizar la biopsia.³ La tomografía computada y la resonancia magnética pueden ser útiles en el diagnóstico de este tumor benigno, pero el diagnóstico definitivo es histológico.^{7,12}

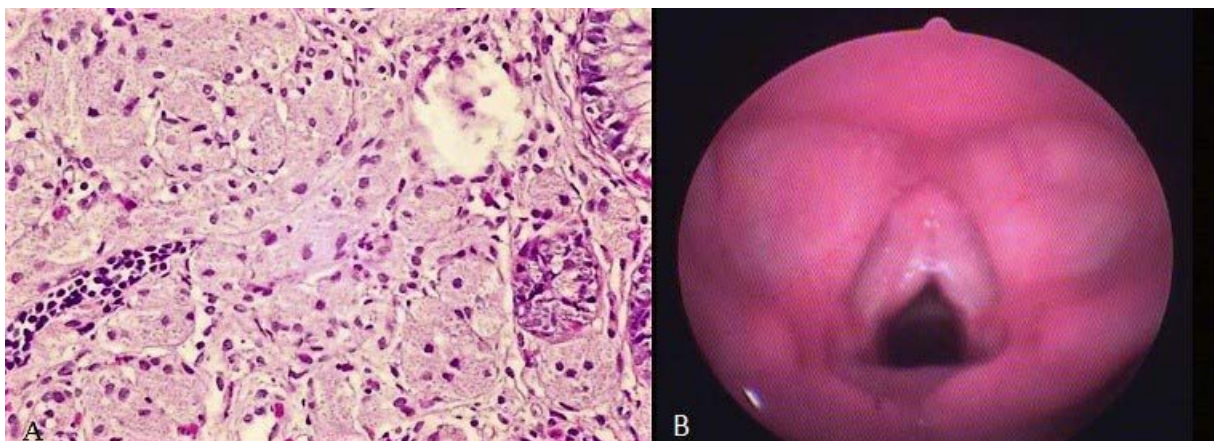
En el estudio histológico, el rasgo más característico es la presencia de células poligonales con abundante citoplasma con gránulos eosinofílicos en su interior que corresponden a lisosomas en distintos estados de fragmentación.² Los gránulos citoplasmáticos son positivos para el ácido peryódico de Schiff (PAS) y el Sudan Black.³ Los núcleos, pequeños y centrales, son altamente cromáticos. Las figuras mitóticas son raras.³

En el 50-65% de los casos, puede haber hiperplasia pseudoepiteliomatosa en el epitelio suprayacente, que puede dar lugar a un diagnóstico erróneo de carcinoma escamoso bien diferenciado, en particular, si la biopsia no es lo suficientemente profunda para incluir las células granulosa subyacentes.^{2,3}

El análisis inmunohistoquímico revela reacción positiva a la proteína S-100, enolasa neuronal y proteínas mielínicas, como P0 y P2.^{8,11-13}

Las variantes malignas del TCG son extraordinariamente infrecuentes y presentan características que evidencian su naturaleza agresiva, como la existencia de necrosis, intensa actividad mitótica, pleomorfismo nuclear, tamaño mayor de 4 cm, crecimiento rápido, infiltración a estructuras adyacentes y recurrencia.^{1,8,14,15} También han sido presentados casos de aparición sincrónica de carcinoma de células escamosas y TCG.¹¹

FIGURA 2. **A.** Histopatología. Se observan las características células con citoplasma granular eosinófilo. **B.** Imagen endoscópica 8 años después del tratamiento microquirúrgico. No hay recidiva de la lesión



En el diagnóstico diferencial de masa laríngea, se debe considerar el papiloma, que es la neoplasia laríngea benigna más común en niños. El hemangioma subglótico ocupa el segundo lugar en prevalencia; está presente en los primeros meses de vida y, por lo general, se resuelve espontáneamente dentro de los 12-18 meses.⁹ Otras lesiones menos comunes son los pólipos y los granulomas.² También se debe diferenciar de otros tumores conectivos benignos, como fibromas, lipomas, schwannomas o neurofibromas, y de sus variantes malignas.¹

El tratamiento es quirúrgico y consiste en la escisión completa de la lesión con conservación de las estructuras y con márgenes amplios, ya que tiende a infiltrar.^{2,14} El riesgo de recidivas con bordes libres es del 2% al 8% y, con bordes afectos, es del 21% al 50%.³

El tipo de procedimiento quirúrgico depende del sitio y extensión del tumor.^{3,4,13} Si el abordaje endoscópico no es posible o es incompleto, se indica cirugía abierta (laringofisura o laringectomía parcial).⁴ Tanto la quimioterapia como la radioterapia no están recomendadas.^{2,3,14}

El pronóstico del TCG tras la remoción completa de la lesión con márgenes adecuados es favorable.⁶

Se recomienda un seguimiento a largo plazo para detectar posibles recurrencias y/o transformación maligna.^{3,7,11} El seguimiento debe incluir el examen endoscópico y se puede realizar anualmente debido al lento crecimiento.⁶

Si bien el TCG es una neoplasia infrecuente, especialmente, en la laringe, se debe considerar en el diagnóstico diferencial en todo niño que se presenta con disfonía y tumor laríngeo. Es fundamental el diagnóstico precoz y preciso. Su tratamiento es quirúrgico, con un bajo índice de recurrencia si es resecado completamente, con resultados funcionales satisfactorios.⁶ ■

REFERENCIAS

1. Eguía A, Uribarri A, Gay Escoda C, et al. Tumor de células granulares: Presentación de 8 casos con localización intraoral. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E425-8.
2. Arevalo C, Maly B, Eliashar R, et al. Laryngeal granular cell tumor. *J Voice* 2008;22(3):339-42.
3. Leboulanger N, Rouillon I, Papon JF, et al. Childhood granular cell tumors: two case reports. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72(2):279-83.
4. Enoz M, Kiyak E, Katircioglu S, et al. Abrikossoff tumor of the larynx. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2007;50(2):157-8.
5. Casasola-Girón M, Torres-Morientes LM, Carranza-Calleja MA, et al. Tumor de células granulares de laringe. Descripción de dos casos. *Rev Soc Otorrinolaringol Castilla León Cantab La Rioja* 2014;5(30):273-7.
6. Santos Santos S, Gutiérrez González IJ, Colmenero I, et al. Tumor de células granulares de localización laríngea: descripción de 2 casos pediátricos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2014;65(2):126-8.
7. Koltsidopoulos P, Chaidas K, Chlopsidis P, et al. Granular cell (Abrikossoff) tumor in the head and neck: A series of 5 cases. *Ear Nose Throat J* 2016;95(1):36-9.
8. Scala WA, Fernandes AM, Duprat A, et al. Granular cell tumor of the larynx in children: a case report. *Braz Otorrinolaringol* 2008;74(5):780-5.
9. Monnier P. Neoplastic lesions of the larynx and trachea. En: *Pediatric airway surgery. Management of laryngotracheal stenosis in infants and children*. Switzerland: Springer; 2011. Págs.217-27.
10. Fernández de Mera JJ, Soria Corón R, Gordillo Chaves J, et al. Tumor de células granulares. Estudio clínico, patológico e inmunohistoquímico de siete casos. *Patología* 1996;29(3):227-31.
11. Luaces Rey R, Crespo Escudero JL, Patiño B, et al. Tumor de Abrikossoff: revisión de la literatura y presentación de tres casos. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2007;29(6):389-93.
12. Porta N, Mazzitelli R, Cacciotti J, et al. A case report of a rare intramuscular granular cell tumor. *Diagn Pathol* 2015;10:162.
13. Villena V, Asensio Sánchez S, Poch EM, et al. Tumores de células granulares traqueobronquiales. Presentación de 8 casos. *Arch Bronconeumol* 1997;33(9):434-7.
14. Castellero Pinilla C, Pererira Crooks R, Singh Gómez C. Tumor de células granulares maligno de laringe: informe de un caso y revisión de la literatura. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 2000;46(2):104-9.
15. Budiño Carbonero S, Navarro Vergara P, Rodríguez Ruiz JA, et al. Tumor de células granulosa: revisión de los parámetros que determinan su posible malignidad. *Med Oral* 2003;8:294-8.

Adolescente con fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática. A propósito de un caso

An adolescent with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Case report

Dra. Emine Atag^a, Dra. Nilay Bas Ikizoglu^a, Dra. Yasemin Gokdemir^a, Dra. Ela Erdem Eralp^a,
Dr. Gursu Kiyanc^b, Dra. Dilek Yilmazbayhan^c y Dr. Bulent Karadag^a

RESUMEN

La fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática (FEPPI) es un trastorno raro incluido recientemente en las neumonías intersticiales idiopáticas según la actualización de la clasificación de la Sociedad Torácica Estadounidense (American Thoracic Society) y la Sociedad Respiratoria Europea (European Respiratory Society). La FEPPI se caracteriza por fibrosis parenquimatosa pleural y subpleural que produce reducción del volumen, sobre todo en los lóbulos pulmonares superiores. La edad al momento de la aparición varía, aunque la FEPPI ocurre principalmente entre los 30 y los 50 años de edad.

En este artículo, presentamos el caso de un paciente de 16 años con antecedentes de disnea de esfuerzo, tos seca y pérdida de peso en los últimos dos años. Durante el examen físico, con la auscultación se detectó disminución de los ruidos respiratorios en los lóbulos superiores. En la radiografía de tórax se observó engrosamiento pleural apical y volumen reducido. En la tomografía computarizada (TC) del tórax se observaron densidades en vidrio esmerilado y bronquiectasia tubular predominantemente en ambos lóbulos superiores, con engrosamiento septal interlobulillar de la pleura y adenopatía mediastínica. Se realizó una biopsia pulmonar por toracoscopia y en el examen histológico se observaron fibrosis subpleural y tinción de las fibras elásticas que demostraba depósito de fibras elásticas en el área subpleural y el parénquima pulmonar adyacente, lo que sugería FEPPI. Hasta donde sabemos, este es el primer caso durante la niñez. Por lo tanto, los pediatras deben estar atentos a esta enfermedad para realizar un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Palabras clave: Niño, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e147>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e147>

Cómo citar: Atag E, Bas Ikizoglu N, Gokdemir Y, et al. Adolescente con fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática. A propósito de un caso *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e147-e150.

- Facultad de Medicina de Marmara Üniversitesi, Departamento de Neumología Pediátrica.
- Facultad de Medicina de Marmara Üniversitesi, Departamento de Cirugía Pediátrica.
- Facultad de Medicina de İstanbul Üniversitesi, Departamento de Patología. Estambul, Turquía.

Correspondencia:

Emine Atag: emineatag@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-7-2017

Aceptado: 30-8-2017

GLOSARIO

CPT: capacidad pulmonar total

CVF: capacidad vital forzada

DLCO: (capacidad de) difusión pulmonar para el monóxido de carbono

FEPPI: fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática

pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono

TC: tomografía computarizada

VEF₁: volumen de espiración forzada en el primer segundo

VR: volumen residual

INTRODUCCIÓN

La fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática (FEPPI) es un trastorno raro incluido recientemente en las neumonías intersticiales idiopáticas según la actualización de la clasificación de la Sociedad Torácica Estadounidense (*American Thoracic Society*) y la Sociedad Respiratoria Europea (*European Respiratory Society*).¹ Amitani y col., describieron esta entidad en primer lugar como fibrosis del lóbulo superior, que luego Frankel denominó FEPPI.^{2,3} La FEPPI se caracteriza por fibrosis parenquimatosa pleural y subpleural que produce reducción del volumen, sobre todo en los lóbulos pulmonares superiores. La edad al momento de la aparición varía, aunque la FEPPI ocurre principalmente entre los 30 y los 50 años de edad y en individuos no fumadores. Si bien se desconoce su etiología, los trasplantes de médula ósea o pulmón, la quimioterapia, la radioterapia y las infecciones recurrentes son factores de riesgo de FEPPI. También se ha informado predisposición genética y autoinmunitaria. Los síntomas frecuentes incluyen pérdida de peso, disnea de esfuerzo, tos seca y dolor torácico pleural debido a neumotórax.⁴

Por lo tanto, se presenta el caso de un paciente de 16 años con FEPPI que ha sido, hasta donde sabemos, el primer caso durante la niñez.

A PROPÓSITO DE UN CASO

Derivaron a nuestros consultorios a un varón de 16 años con antecedentes de disnea de esfuerzo, tos seca y pérdida de peso en los últimos dos años. Había recibido tratamiento para el asma y para la sospecha de tuberculosis. El paciente no fumaba y no estaba expuesto al humo de cigarrillo. Su primo había fallecido debido a una enfermedad pulmonar no diagnosticada. Su índice de masa corporal era bajo, de 14 kg/m². Al momento del examen físico se observó que tenía el tórax plano. Durante la auscultación se detectó disminución de los ruidos respiratorios en los lóbulos superiores. Su saturación de oxígeno era del 94%. En las pruebas funcionales respiratorias se observó un patrón restrictivo grave con una CVF del 30%, un VEF₁ del 32%, un cociente VEF₁/CVF del 109% del valor previsto. Se realizó una pletismografía corporal en la que se observó una reducción marcada de la capacidad pulmonar total (CPT) del 45% de lo previsto y una capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLCO) del 34% del valor previsto. Las mediciones de la gasometría capilar indicaron hipercapnia (pCO₂: 55 mmHg). Los resultados del panel de autoanticuerpos y de las pruebas serológicas fueron negativos para reuma. Los análisis de la fibrobroncoscopia y el líquido de lavado broncoalveolar fueron normales. En la radiografía de tórax se observó engrosamiento pleural apical y volumen reducido (Figura 1). En la tomografía computarizada (TC) del tórax se observaron densidades en vidrio

esmerilado y bronquiectasia tubular, sobre todo en ambos lóbulos superiores, con engrosamiento septal interlobulillar de la pleura y adenopatía mediastínica (Figura 2). Se realizó una biopsia pulmonar por toracoscopia y en el examen histológico se observaron fibrosis subpleural y tinción de las fibras elásticas que demostraba depósito de fibras elásticas en el área subpleural y el parénquima pulmonar adyacente (Figura 3, Figura 4). En el posoperatorio, el paciente presentó un neumotórax en el costado ipsilateral y se le colocó una sonda de toracostomía.

Se inició tratamiento con corticoesteroides, que continuó durante tres meses, pero desafortunadamente no fue beneficioso. Luego se decidió iniciar pirfenidona y se consideró el trasplante pulmonar, pero la familia rechazó ambas opciones y continuaron el uso de corticoesteroides. El paciente falleció un mes después.

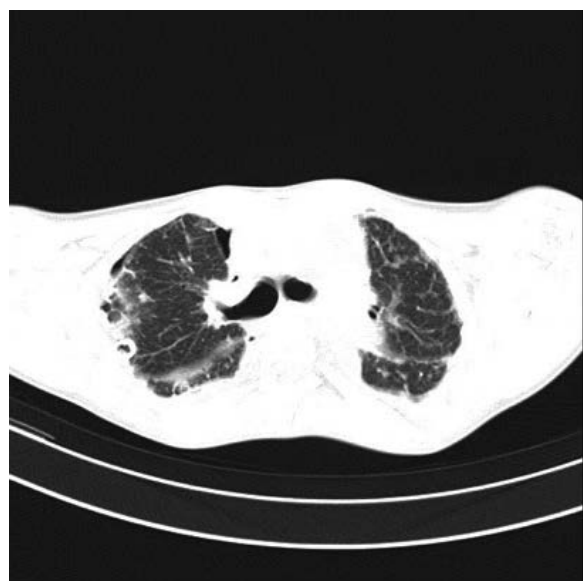
DISCUSIÓN

La FEPPi es una forma de enfermedad pulmonar intersticial, definida por fibrosis parenquimatosa pleural y subpleural con depósito de fibras elásticas. Según se ha informado, la mediana de edad de aparición es 57 años y el paciente más joven tenía 24 años.⁵ Por lo tanto, el caso de este paciente es el más joven informado en la bibliografía. Si bien la cantidad de casos notificados en la bibliografía ha aumentado, aún se desconoce la etiología

FIGURA 1. Radiografía del tórax del paciente



FIGURA 2. Tomografía computarizada del tórax



de la FEPPi. En el 32% de los pacientes con FEPPi se observaron antecedentes de tumores malignos.⁶ También se ha asociado la FEPPi con quimioterapia y radioterapia. Los trasplantes de médula ósea o de pulmón podrían causar FEPPi, como una manifestación pulmonar de enfermedad injerto contra huésped crónica. Nuestro paciente no tenía antecedentes de quimioterapia, radioterapia ni tumores malignos. Reddy y col., informaron infecciones recurrentes en la mitad de los pacientes; los microorganismos más frecuentes fueron *Mycobacterium avium-intracellulare* y *Aspergillus*.⁵ Los factores genéticos y autoinmunitarios también podrían ser parte de la patogenia. Se describió FEPPi en hermanos en dos informes que sugerían una predisposición genética como un factor patogénico posible.^{3,7}

Se informaron espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y psoriasis con niveles elevados de autoanticuerpos como afecciones asociadas.⁴

Los síntomas clínicos más frecuentes de la FEPPi son tos, disnea de esfuerzo y pérdida de peso, que son característicos de la enfermedad intersticial. La FEPPi suele estar asociada con un índice de masa corporal bajo. Con esta enfermedad, las pruebas funcionales respiratorias muestran un patrón pulmonar restrictivo con un cociente de VR/CPT elevado. También pueden observarse hipoxemia e hipercapnia. Las radiografías de tórax muestran engrosamiento pleural apical bilateral, reducción del volumen apical, elevación con opacidades hiliares y una dimensión torácica anterior-posterior estrechada. Puede producirse neumotórax en el 30% de los pacientes, lo que complica la evolución de

la enfermedad.^{4,8} Nuestro paciente también desarrolló neumotórax unilateral. En la TC de tórax se observaron consolidaciones con un patrón reticular pleurales y subpleurales con engrosamiento septal interlobulillar de la pleura, sobre todo en los lóbulos superiores. Pueden ocurrir distorsión estructural, bronquiectasia de tracción y panalización. La biopsia pulmonar quirúrgica es crítica para el diagnóstico.⁴ Las características histológicas incluyen un engrosamiento marcado de la pleura visceral y fibrosis subpleural prominente caracterizada por depósito de fibras elásticas en el área subpleural y el parénquima pulmonar adyacente.⁹ La biopsia pulmonar por toracoscopia mostró fibrosis subpleural y tinción de las fibras elásticas que demostraba depósito de fibras elásticas en el área subpleural y el parénquima pulmonar adyacente. La FEPPi suele avanzar gradualmente y no responde a los corticoesteroides ni a otros agentes inmunosupresores. El tratamiento sintomático y el trasplante de pulmón en la enfermedad avanzada son las principales opciones terapéuticas. Con respecto a los mecanismos de la elastosis, existe un fármaco antifibrótico llamado pirfenidona que podría ser beneficioso para la FEPPi.¹⁰ La pirfenidona inhibe los factores fibróticos, en especial el factor β de crecimiento y transformación. Si bien no existe evidencia de que la pirfenidona sea eficaz en la FEPPi, Sato y col., informaron el caso de un paciente en quien se usó con éxito pirfenidona para evitar la disminución de la función pulmonar.¹¹

A modo de resumen, la FEPPi es un trastorno raro caracterizado por fibrosis

FIGURA 3. Fibrosis subpleural, tinción de Van Gieson para fibras elásticas, x40

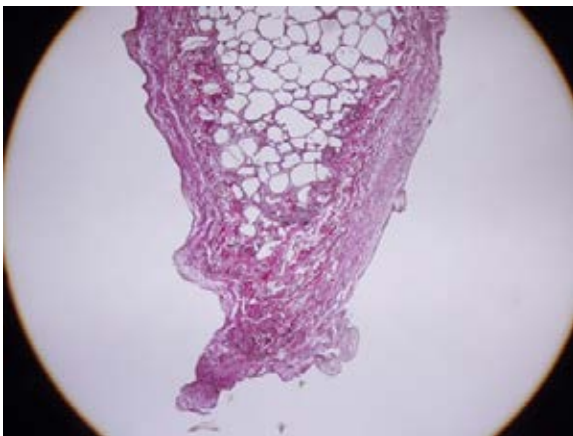
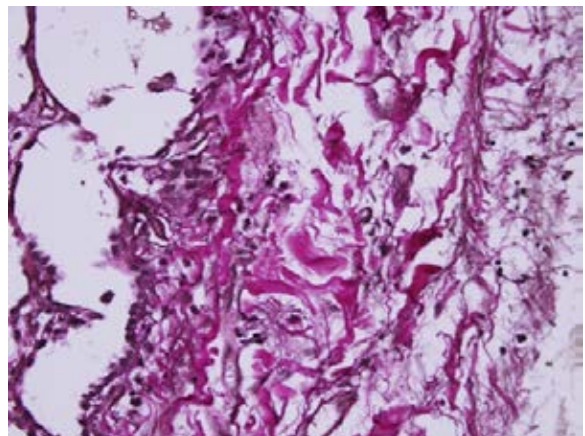


FIGURA 4. Fibras elásticas fragmentadas, tinción de Van Gieson para fibras elásticas, x400



predominante en los lóbulos superiores y que ocurre principalmente en la adultez. Hasta donde sabemos, aquí se presenta el primer caso pediátrico. Por lo tanto, los pediatras deben estar atentos a esta enfermedad para realizar un diagnóstico y tratamiento adecuados. ■

REFERENCIAS

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(6):733-48.
2. Amitani R, Niimi A, Kuze F. Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Kokyu* 1992;11:693-9.
3. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, et al. Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest*. 2004;126(6):2007-13.
4. Watanabe K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013;9:229-37.
5. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012;40(2):377-85.
6. Kusagaya H, Nakamura Y, Kono M, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: consideration of a clinicopathological entity in a series of Japanese patients. *BMC Pulm Med* 2012;12:72.
7. Azoulay E, Paugam B, Heymann MF, et al. Familial extensive idiopathic bilateral pleural fibrosis. *Eur Respir J* 1999;14(4):971-3.
8. English JC, Mayo JR, Levy R, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: a rare interstitial lung disease. *Respirol Case Rep* 2015;3(2):82-4.
9. von der Thüsen JH. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Its pathological characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013;9(4):238-47.
10. Becker CD, Gil J, Padilla ML. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod Pathol* 2008;21(6):784-7.
11. Sato S, Hanibuchi M, Takayashi M, et al. A patient with Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis Showing a Sustained Pulmonary Function due to Treatment with Pirfenidone. *Intern Med* 2016;55(5):497-501.

An adolescent with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Case report

Emine Atag^a, M.D., Nilay Bas Ikizoglu^a, M.D., Yasemin Gokdemir^a, Associate Ph.D., Ela Erdem Eralp^a, Associate Ph.D., Gursu Kiyanc^b, Ph.D., Dilek Yilmazbayhan^c, Ph.D. and Bulent Karadag^a, Ph.D.

ABSTRACT

Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE) is a rare disorder recently included in rare idiopathic interstitial pneumonias according to the updated American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. IPPFE is characterized by pleural and subpleural parenchymal fibrosis causing volume loss predominantly in the upper lung lobes. Age of onset is variable, IPPFE mainly occurs in third and fourth decades.

We present a 16 year old patient with a 2-year history of exertional dyspnea, nonproductive cough and weight loss. On physical examination, auscultation revealed diminished breath sounds on the upper lobes. Chest radiograph showed apical pleural thickening and volume loss. Computerized tomographic scan (CT) of chest revealed ground glass densities and tubular bronchiectasis predominantly in upper lobes bilaterally, with interlobular septal thickening of the pleura and enlarged mediastinal lymph nodes. Thorascopic lung biopsy was performed and histological evaluation showed subpleural fibrosis and elastic staining demonstrated fragmented elastic fiber deposition in the subpleural area and adjacent pulmonary parenchyma suggesting IPPFE. To our knowledge this is the first case in childhood. Therefore, pediatricians should be aware of this disease for the diagnosis and appropriate management.

Key words: child, intersititial lung disease, fibrosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e147>

To cite: Atag E, Bas Ikizoglu N, Gokdemir Yet al. An adolescent with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Case report. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e147-e150.

- Marmara University School of Medicine, Department of Pediatric Pulmonology, Istanbul; Turkey.
- Marmara University School of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Istanbul; Turkey.
- Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Istanbul, Turkey.

E-mail address:

Emine Atag, M.D.: emineatag@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-7-2017

Accepted: 8-30-2017

Glossary

IPPFE: Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.

FVC: Forced vital capacity.

FEV1: Forced expiratory volume in 1 second

TLC: Total lung capacity.

DLCO: Carbon monoxide diffusion capacity.

pCO₂: Partial pressure of carbondioxide.

CT: Computerized tomographic scan.

RV: Residual volume.

INTRODUCTION

Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE) is a rare disorder recently included in rare idiopathic interstitial pneumonias according to the updated American Thoracic Society/European Respiratory Society classification.¹ Amitani et al. described this entity as upper lobe fibrosis at first, afterwards renamed as IPPFE by Frankel.^{2,3} IPPFE is characterized by pleural and subpleural parenchymal fibrosis causing volume loss predominantly in the upper lung lobes. Age of onset is variable, IPPFE mainly occurs in third and fourth decades and in nonsmokers. Although the etiology is unknown, bone marrow and lung transplantation, chemotherapy, radiotherapy and recurrent infections are risk factors for IPPFE. Genetic and autoimmune predisposition have also been reported. Common symptoms are weight loss, exertional dyspnea, dry cough and, pleuritic chest pain due to pneumothorax.⁴

Hereby, we present a 16 year old patient with IPPFE, to our knowledge this is the first case in childhood.

CASE REPORT

A 16-year-old male was referred to our outpatient clinic with a 2-year history of exertional dyspnea, nonproductive cough and weight loss. He had received treatment for asthma and suspected tuberculosis. He was non-smoker and did not have any exposure to cigarette smoke. His cousin died due to an undiagnosed lung disorder. He had a low body mass index of 14kg/m². On physical examination, he had flattened chest. Auscultation revealed diminished breath sounds

on the upper lobes. His oxygensaturation rate was 94%. Pulmonary function tests revealed severe restrictive pattern with FVC 30%, FEV1 32%, FEV1/FVC: 109% of predicted. In body plethysmography, markedly reduced total lung capacity (TLC) of 45% of predicted and carbon monoxide diffusion capacity(DLCO) 34% of predicted value were obtained. Capillary blood gas measurements revealed hypercapnia (pCO_2 : 55 mmHg). Autoantibody panel and serological tests were negative for rheumatological diseases. Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage fluid analysis were normal. Chest radiograph showed apical pleural thickening and volume

loss (Figure 1). Computerized tomographic scan (CT) of chest revealed ground glass densities and tubular bronchiectasis predominantly in upper lobes bilaterally, with interlobular septal thickening of the pleura and enlarged mediastinal lymph nodes (Figure 2). Thoracoscopic lung biopsy was performed and histological evaluation showed subpleural fibrosis and elastic staining demonstrated fragmented elastic fiber deposition in the subpleural area and adjacent pulmonary parenchyma (Figure 3, Figure 4). Postoperatively pneumothorax occurred at the ipsilateral side, and a chest tube was inserted.

Steroid therapy was commenced and continued for 3 months, but unfortunately he did not get any benefit. Then we decided to start pirfenidone, and lung transplantation was considered, but the family refused both of them, continued steroid. The patient, he died one month later.

FIGURE 1. Chest radiograph of the patient



FIGURE 2. Computerized tomographic scan of chest

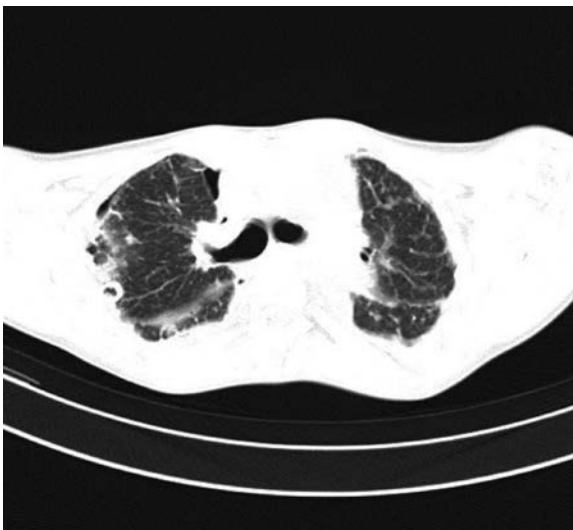


Figure 3. Subpleural fibrosis, 21073-14, elastica van gieson stain, x40

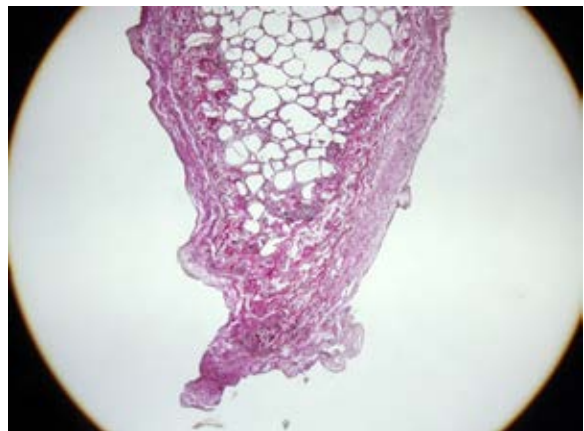
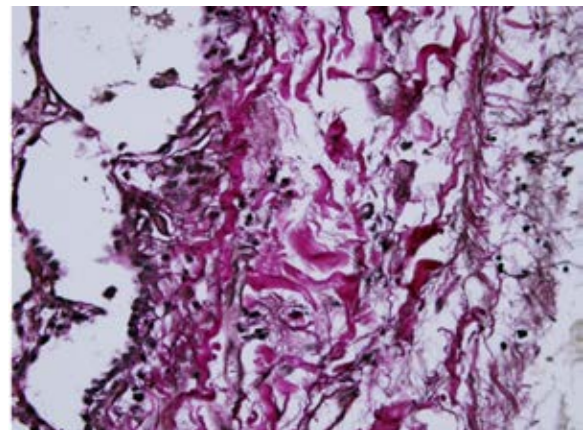


FIGURE 4. Fragmented elastic fibers, 21073-14, elastica van gieson stain, x 400



DISCUSSION

IPPFE is a form of interstitial lung disease, defined by pleural and subpleural parenchymal fibrosis with deposition of elastic fibers. Median age is reported to be 57 years and, the youngest patient was 24 years old⁵ Hence, our case is the youngest patient reported in the literature. Although the number of cases are increasing in literature, the etiology of IPPFE remains unclear. History of malignancy was found to be 32% in IPPFE.⁶ Chemotherapy and radiotherapy is also associated with IPPFE. Bone marrow and lung transplantation may cause IPPFE, as a lung manifestation of chronic graft versus host disease. Our patient did not have any history of chemotherapy, radiotherapy or malignancy. Reddy et al. reported recurrent infections in half of patients, *Mycobacterium avium-intracellulare* and *Aspergillus* are the most frequent agents.⁵ Genetic and autoimmune factors may also be involved in pathogenesis. IPPFE was reported in siblings in two reports suggesting genetic predisposition as a possible pathogenetic factor.^{3,7} Ankylosing spondylitis, ulcerative colitis, psoriasis with high levels of autoantibodies have been reported as associated conditions.⁴

The most common clinical symptoms of IPPFE are cough, exertional dyspnea, weight loss, which are characteristic for interstitial disease. IPPFE is usually associated with lower body mass index; In IPPFE, lung functions reveal a restrictive lung pattern, with high RV/TLC. Hypoxaemia and hypercapnia may also be seen. Chest radiographs demonstrate bilateral apical pleural thickening, apical volume loss, elevation with hilar opacities and a narrowed anterior-posterior thoracic dimension. Pneumothorax may occur in %30 of patients and complicates the course of the disease.^{4,8} Our patient had also unilateral pneumothorax. Chest CT shows pleural and subpleural reticular consolidations with interlobular septal thickening of the pleura predominantly at the upper lobes. Structural distortion, traction bronchiectasis and honeycombing may occur. Surgical lung biopsy is essential for the diagnosis.⁴ The histological features include markedly thickened visceral pleura and prominent subpleural fibrosis characterized by elastic fiber deposition in the subpleural area and adjacent pulmonary parenchyma.⁹ Thoracoscopic lung biopsy in our patient revealed subpleural fibrosis and elastic

staining demonstrated elastic fiber deposition in the subpleural area and adjacent pulmonary parenchyma. IPPFE is often slowly progressive and refractory to corticosteroids and other immunosuppressive agents. Supportive care and lung transplantation in advanced disease are main therapeutical options. Regarding the mechanisms of elastosis; an antifibrotic drug pirfenidone, may be beneficial for IPPFE.¹⁰ Pirfenidone inhibits fibrotic factors, especially transforming growth factor-beta. Although there is no evidence that pirfenidone is effective in IPPFE, Sato et al. reported a case in whom a decline in the pulmonary function was successfully prevented by pirfenidone.¹¹

In summary, IPPFE is a rare disorder characterized by predominantly upper lobe fibrosis and mainly occurs in adulthood. To our knowledge, we present the first pediatric case. Therefore, pediatricians should be aware of this disease for the diagnosis and appropriate management. ■

REFERENCES

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(6):733-48.
2. Amitani R, Niimi A, Kuze F. Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Kokyu* 1992;11:693-9.
3. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, et al. Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004;126(6):2007-13.
4. Watanabe K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev.* 2013;9:229-37.
5. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J.* 2012;40(2):377-85.
6. Kusagaya H, Nakamura Y, Kono M, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: consideration of a clinicopathological entity in a series of Japanese patients. *BMC Pulm Med* 2012;12:72.
7. Azoulay E, Paugam B, Heymann MF, et al. Familial extensive idiopathic bilateral pleural fibrosis. *Eur Respir J.* 1999;14(4):971-3.
8. English JC, Mayo JR, Levy R, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: a rare interstitial lung disease. *Respirol Case Rep.* 2015;3(2):82-4.
9. von der Thüsen JH. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Its pathological characteristics. *Curr Respir Med Rev.* 2013;9(4):238-47.
10. Becker CD, Gil J, Padilla ML. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod Pathol.* 2008;21(6):784-7.
11. Sato S, Hanibuchi M, Takayashi M, et al. A patient with Idiopathic pleuroparenchymal Fibroelastosis Showing a Sustained Pulmonary Function due to Treatment with Pirfenidone. *Intern Med* 2016;55(5):497-501.

Utilización de la pulsera de identificación en el recién nacido. ¿Un método seguro?

Use of the identification bracelet in the newborn. A safe method?

Dra. María del Carmen Covas^a, Enf. Brenda Salvatierra^a, Lic. Valeria Velázquez^a y Dr. Ernesto R. Alda^a

RESUMEN

Introducción: La colocación de pulseras es la conducta más utilizada en la identificación del recién nacido en Argentina.

Objetivos: Evaluar su permanencia durante la estadía institucional según el lugar de colocación.

Población. Todos los recién nacidos de término que permanecieron con su madre. Diseño observacional, prospectivo, tipo cohorte, aleatorizado: antebrazo, pierna.

Resultados: Casos observados: 914; antebrazo: 457; pierna: 438. Al momento del alta, un 67% del grupo de antebrazo y un 72% del de pierna conservaban la pulsera en el mismo lugar.

Conclusiones: La tercera parte de los recién nacidos no tenía la pulsera en el mismo lugar en que se había colocado al nacer. La permanencia fue mayor en la pierna.

Palabras clave: recién nacido, sistema de identificación de pacientes, pulseras, seguridad del paciente.

ABSTRACT

Background: The placement of newborn bracelets is the most widely used method for patient identification in Argentina.

Objectives: To evaluate the permanence of the identification bracelets during the hospitalization.

Population: All the term newborns who remained with their mother. *Design:* observational, prospective study, cohort type, randomized: forearm, leg.

Results: Cases observed: 914. Forearm: 457, leg: 438. At the time of discharge, the frequency of permanence of the identification bracelets as originally placed was 67% in the forearm and 72% in the leg.

Conclusions: A third of newborns lacked the bracelet as originally placed at the time of discharge. The permanence was higher in the leg.

Key words: newborn, patient identification system, bracelets, patient safety.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.72>

Cómo citar: Covas MC, Salvatierra B, Velázquez V, et al. Utilización de la pulsera de identificación en el recién nacido. ¿Un método seguro? Arch Argent Pediatr 2018;116(1):72-77.

a. Servicio de Neonatología, Hospital Privado del Sur (HPS), Fundación Médica de Bahía Blanca, Bahía Blanca, Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Ernesto R. Alda: eralda@criba.edu.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-3-2017
Aceptado: 11-8-2017

INTRODUCCIÓN

Argentina ha desarrollado, en los últimos 100 años, descubrimientos trascendentales en la identificación de individuos: desde Juan Vucetich,¹ argentino por adopción, con el sistema dactiloscópico para la identificación de personas (a comienzos del siglo XX) hasta el Dr. Víctor Penchaszadeh,² científico argentino y miembro del equipo que desarrolló el "índice de abuelidad", método que permitió definir la filiación e identidad de niños ilegalmente apropiados durante la última dictadura cívico-militar en nuestro país (1976/83). Ambos hitos universales han centralizado su objetivo en considerar la identidad de una persona como un derecho inalienable.

La seguridad de los pacientes es un objetivo prioritario de las organizaciones de salud, referente de la calidad de atención y centro de discusión en políticas sanitarias en todo el mundo. La creación de estructuras hospitalarias capaces de analizar y reducir el error, como también de ampliar el número de prácticas seguras, es un claro ejemplo de una preocupación generalizada en ambientes hospitalarios.^{3,4}

Los cambios propuestos se basan en las metas de seguridad del paciente formuladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS),⁵ la primera de las cuales es una correcta identificación del paciente.

Cuando esta normativa involucra a recién nacidos (RN), se transforma en una tarea sensible y base de una adecuada asistencia perinatal.

La práctica habitual en Argentina es la colocación de pulseras de identificación (PI) en la madre y el RN con numeración coincidente. En algunas instituciones, se utiliza la triple pulsera para la madre y el RN (antebrazo y pierna); en otras, en la madre, el RN y padre o familiar/amigo designado. La incorporación de un broche de cordón con numeración coincidente con la PI se aconseja en las actuales normas del Ministerio de Salud de la Nación (MSN).⁶

La misma guía agrega que "la huella o impresión plantar por sí sola no asegura la identificación, pues la dificultad de obtenerlas en

forma correcta condiciona que solo sean útiles en menos del 30% de los casos y, además, no permite una permanente identificación del binomio madre-hijo”.

Sobre la utilidad y seguridad de las PI en los RN, poco se conoce en nuestro país; su adherencia se ignora y la metodología sugerida solo la explicita el fabricante de las pulseras.

El personal de Enfermería del Servicio de Neonatología del Hospital Privado del Sur (HPS) observó errores en la permanencia de las PI en los RN en internación conjunta con su madre.

OBJETIVOS

Evaluar la permanencia de la PI durante la estadía institucional del RN de término junto con su madre, según el lugar de colocación asignado al nacer y las posibles causas de su ausencia al momento del alta hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población. Criterios de inclusión: todos los recién nacidos de término (RNT) derivados a internación conjunta luego del nacimiento. Criterios de exclusión: los que, por alguna patología, debieron ser trasladados a Cuidados Intensivos o Especiales.

Período de estudio. De diciembre de 2013 a septiembre de 2014 (10 meses).

Diseño. Estudio observacional, prospectivo, tipo cohorte, aleatorizado en la sala de recepción según la tabla afín. Grupo A: antebrazo-muñeca; grupo P: pierna.

La enfermera a cargo de la recepción colocaba la PI en la sala de partos, el quirófano o la sala de recepción del RN (centro obstétrico) y asignaba el grupo (A o P) según una tabla de números aleatorios; además, completaba una ficha ad hoc donde registraba datos filiarios de la madre y el RN, como así también antecedentes perinatales.

La importancia de la PI se reforzaba en cada habitación con el siguiente adhesivo recordatorio:

Sres. padres:
 LA IDENTIFICACIÓN DEL RECIÉN NACIDO
 ES UNA RESPONSABILIDAD COMPARTIDA
 ENTRE EL EQUIPO DE SALUD Y USTEDES.
 POR NINGÚN MOTIVO, RETIREN LAS
 PULSERAS IDENTIFICATORIAS DE LOS BEBÉS
 ANTES DEL ALTA INSTITUCIONAL.
 ROGAMOS SU COLABORACIÓN;
 ES POR LA SEGURIDAD DE VUESTROS HIJOS.

(Texto original del Dr. Antonio Giuliano¹)

Al momento del alta institucional, el personal de Enfermería constataba la presencia de la PI; en el caso de que no estuviese en el lugar asignado al nacer que figuraba en la ficha, interrogaba a la madre sobre las probables causas de su salida, como también su recolocación o las razones de su ausencia.

Durante el período del presente estudio, no se realizaba el control de identificación a la salida del Hospital por personal de seguridad.

La desaparición o extravío de la PI durante la internación requería un nuevo juego identificatorio (RN, madre y padre o designado); en este caso, se registraba como pérdida de la PI original.

Su identificación era numérica y se adjuntaba a la historia clínica del RN. La ficha era archivada en forma anónima para su análisis posterior.

El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación de la Institución (HPS). Dadas sus características (observacional, en una práctica rutinaria y anónima en la recolección de los datos), no se consideró necesaria la solicitud de consentimiento informado a los padres ni su evaluación por el Comité de Bioética.

El análisis estadístico fue realizado por personal de la Universidad Nacional del Sur (MG y LG), para lo cual se utilizó el software SPSS 15.0. La similitud de los grupos se concluyó a partir de pruebas de hipótesis para medias o proporciones, prueba de hipótesis de independencia; valor de referencia $p < 0,05$.

El cálculo del tamaño muestral fue de 438 RNT para cada grupo, estimado a partir de una prueba de hipótesis para comparación de proporciones, con potencia 0,90 para detectar diferencia de 0,1 cuando las proporciones fueran, aproximadamente, 0,3 con $\alpha = 0,05$, mediante software Statgraphics Centurion XV.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 914 RNT. La descripción de la población analizada se desarrolla en la Figura 1. En el grupo A (antebrazo), se analizaron 443 RN y, en el grupo P (pierna), 424 RN.

Ambos grupos fueron similares en antecedentes maternos, peri- y neonatales; valor de $p > 0,05$ en todos los casos.

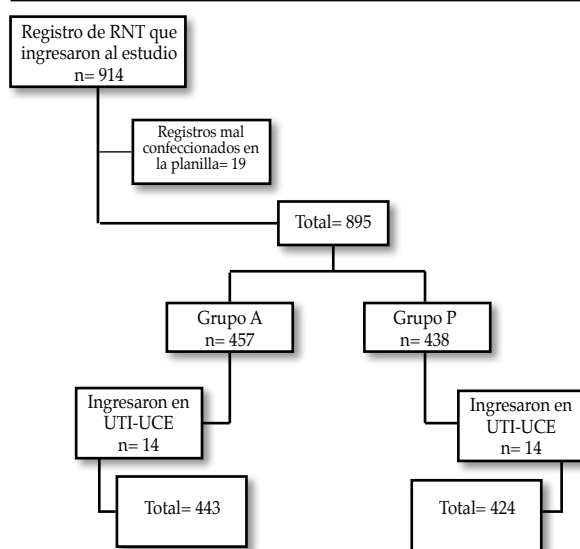
El sector hospitalario más utilizado para la colocación de la PI (sala de partos, quirófano o sala de recepción) fue la sala de recepción, y se registró, en el grupo A, 92% y, en el grupo P, 91%.

Al momento del alta, tenían colocada la PI en el mismo lugar asignado al nacer 601 RN (69%),

67% del grupo A y 72% del grupo P, OR 0,80 (IC 95%: 0,59-1,08) (Tabla 1).

Los RN que no tenían la PI en el mismo lugar asignado al nacer o no la tenían colocada fueron 266 (31%); la causa más frecuente fue su deslizamiento por una fijación inestable (“estaba floja”) en 166 RN; las restantes causas referidas fueron el retiro voluntario por los familiares en 6 RN (“lastimaba la piel”) y durante el cambio de ropa en 23 RN. No se logró establecer la causa en 71 RN: 33 del grupo A y 38 del grupo P (Tabla 2).

FIGURA 1. *Flujograma de la población estudiada*



RNT: recién nacidos de término; Grupo A: antebrazo; Grupo P: pierna; UTI: Unidad de Terapia Intensiva Neonatal; UCE: Unidad de Cuidados Especiales.

Estos hallazgos fueron diferentes entre ambos grupos estudiados, con una mayor permanencia en el grupo P (pierna), OR 0,59 (IC 95%: 0,41-0,85).

No se registraron casos de pérdida o extravío de la PI; no fue necesaria la reidentificación del RN y sus padres. La presencia de la PI se circunscribía al ambiente familiar (mesa de luz, bolsos, libreta sanitaria).

DISCUSIÓN

La correcta identidad de las personas desde su nacimiento es un derecho inalienable que fija nuestra Constitución: “Todo niño nacido vivo o muerto y su madre deben ser identificados de acuerdo con las disposiciones de la Ley 24540”.⁷

Esta Ley sobre Régimen de Identificación de RN –promulgada y sancionada el 9 de agosto de 1995– expresa claramente la necesidad de confeccionar una ficha para cada RN con calcos dactiloscópicos de la madre y su hijo, en el momento del nacimiento y del alta institucional, con resguardo archivado.

La metodología empleada está desarrollada en “Identificación del Recién Nacido: Un Derecho a la Identidad”.⁸ En su escrito, Marcelo Rivera realiza una sinopsis histórica de la dactiloscopia para la identificación de los RN, cuyo estudio se remonta a los inicios del siglo XX con Juan Vucetich como precursor de dicha metodología (1915).

La meticulosa descripción de la técnica para la obtención de las impresiones palmares y plantares del RN permite jerarquizar la tarea de expertos en identificación. Su presencia en grandes maternidades es la conducta adecuada.

TABLA 1. *Presencia de la pulsera de identificación al momento del alta institucional (N: 867)*

	En el mismo lugar	No estaba en el mismo lugar o no la tenía colocada	Total
Grupo A	297 (67%)	146 (33%)	443
Grupo P*	304 (72%)	120 (28%)	424
Total	601 (69%)	266 (31%)	867

* OR 0,80 (IC 95%: 0,59-1,08).

Grupo A: antebrazo; Grupo P: pierna.

TABLA 2. *Salida y justificaciones referidas ante la recolocación de la pulsera de identificación en un lugar diferente al asignado al nacer o su ausencia al momento del alta institucional (N: 266)*

	“Estaba floja y se salió sola”	Durante el cambio de ropa o retiro voluntario por su familia*	No se logró establecer la causa	Total
Grupo A	102 (69,9%)	11 (7,5%)	33 (22,6%)	146
Grupo P**	64 (53,3%)	18 (15%)	38 (31,6%)	120
Total	166 (62,4%)	29 (10,9%)	71 (26,7)	266

* Durante el cambio de ropa en 23 RN; por retiros voluntarios de su familia en 6 RN.

** Diferencia de salida de la PI según la colocación en la pierna (Grupo P) o el antebrazo (Grupo A) al nacer: OR 0,59 (IC 95%: 0,41-0,85).

Ejemplos como la provincia de Tucumán, donde funciona desde 1985,⁹ con base en el Instituto de Maternidad “Nuestra Sra. de las Mercedes” y difundida a otros efectores públicos de la provincia de Tucumán, garantizan la identificación del binomio madre-hijo.

Lamentablemente, razones que exceden los objetivos de este trabajo impiden su implementación en otras regiones.

La identificación del RN desde su nacimiento hasta el alta institucional es base para la seguridad del paciente. Pese a la importancia de este derecho, su implementación no resulta sencilla y adolece de errores, en su mayoría, evitables.

En reuniones comunitarias, cualquiera sea su nivel de instrucción, la mención de “cambios de RN o desapariciones” suelen fomentar la desconfianza de los partos institucionales y los establecimientos donde se asisten.

En 1995, Lomuto y Duverges¹⁰ publicaron una revisión bibliográfica sobre la identificación del RN y medidas de prevención para evitar su robo de las maternidades. En sus conclusiones, jerarquizaron lo siguiente: “la integridad del binomio madre-hijo, o sea certificar que tal niño es hijo de tal madre porque se lo vio nacer de ella, e impedir que este binomio se rompa por error o por dolo mientras ambos se encuentran en la Maternidad”. Se agregó la necesidad de colocar PI con numeración coincidente.

Escasa adherencia a normas o recomendaciones se informan en publicaciones latinoamericanas.

García-Salazar y col.,¹¹ en una Unidad de Alta Especialidad de Ginecología y Pediatría del Instituto Mexicano del Seguro Social, encontraron que, al revisar al RN, solo el 76% de la población portaba las tiras de identificación (pulseras) en la muñeca y el tobillo.

Un informe (no publicado) presentado por Soto Conti¹² en el Primer Congreso Argentino de Neonatología (2010), sobre la permanencia de la PI en 421 casos observados en la Maternidad Ramón Sardá de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), mostró una elevada adherencia a la normativa utilizada (99%).

El *Royal National Health Service* (NHS)¹³ en su guía para la identificación de RN (*Identification of the newborn guideline* – GL859) promueve el uso de PI. Inicialmente, se usan dos PI, una en cada pierna. Las rotulan los asistentes al nacer (obstétricas) y el RN no abandona la sala de partos o quirófano sin sus PI. Luego, un identificador registrado las confecciona en forma electrónica y

las coloca en ambas muñecas, reemplazando las escritas a mano. La guía explicita un seguimiento diario de las PI y su inmediato reemplazo en caso de salida o extravío. El control de las PI incluye a todos los RN; en los especiales casos de internación en unidades asistenciales (Unidad de Terapia Intensiva Neonatal –UTIN– y Unidad de Cuidados Especiales –UCE–), con la necesidad de utilizar los miembros superiores e inferiores para monitoreos (saturación de oxígeno, tensión arterial), colocación de vías endovenosas o extracciones sanguíneas, se verifica la permanencia de la PI en las unidades de aislamiento (incubadoras o cunas).

La fortaleza del presente estudio fue describir en una maternidad no pública, con población controlada durante el embarazo (> 9 controles promedio), 30 años como media de edad materna, pocas madres adolescentes (3%) y adecuado nivel de instrucción (89% con secundario completo y mayor nivel), la escasa adherencia a la recomendación del mantenimiento de la PI como índice de seguridad del paciente. Asimismo, la activa participación del equipo de Enfermería del Servicio, tanto en el planteo de la pregunta como en la decisión metodológica y la recolección de datos al nacer y al momento del alta institucional, resultó una gratificante fortaleza.

Un hallazgo que sorprendió fue la prevalencia del ambiente físico intrahospitalario donde se colocó la PI: más del 90% en la sala de recepción (sector adjunto a la sala de partos y quirófano obstétrico), lo que no se adhería a la Guía para la atención del parto normal, del MSN.⁷ Afortunadamente, en los últimos años, esta conducta ha cambiado: la metodología de favorecer el apego precoz de la madre con su hijo (contacto piel a piel, COPAP)¹⁴ y su permanencia varios minutos en la sala de partos o el quirófano (proceder nada sencillo de implementar) han permitido ganar tiempo en el contacto y posibilitar la identificación del RN junto a su madre, lo que mejora los resultados expresados en el presente estudio.

El uso de tres PI (RN, madre y padre o designado) utilizado en el HPS permite incorporar un testigo presencial del nacimiento como resguardo filial; sin embargo, imposibilita el uso de dos pulseras en el RN, como lo recomienda el MSN.⁷

En el presente estudio, la permanencia de la PI fue mayor cuando se la colocó en la pierna.

Al momento del alta institucional, la inestabilidad en la fijación de la pulsera fue

la causa más frecuente de ausencia del lugar asignado al nacer referida por la madre. Este hallazgo se debe analizar con aspectos metodológicos de la colocación de las PI al nacer. En su confección, las pulseras poseen diferentes puntos de fijación para su cierre inviolable; existe una tendencia natural a una colocación laxa, móvil de la PI, tanto en el antebrazo como en la pierna. El temor a comprimir regiones con irrigación terminal (muñeca, tobillo) podría ser una explicación; su correlato práctico fue: "estaba floja y se salió sola".

Otro aspecto para considerar fueron los componentes utilizados en su fabricación. En el mercado local, existen pocas alternativas y limitadas opciones prácticas. Comparando materiales utilizados en países desarrollados y/o con ingresos superiores al nuestro, las diferencias son notorias en la calidad y formas de fijación.

La debilidad del estudio es que fue una muestra pequeña, seguramente, no representativa de la población nacional.

Evaluar el cumplimiento de las recomendaciones vigentes en el proceso de identificación del RN y su seguimiento en la internación debe ser objetivo principal para la seguridad del paciente; nada justifica la baja adherencia a las normas nacionales demostrada en el presente estudio.

Seguramente, en un futuro cercano, la identificación de los RN se hará con microprocesadores incorporados a las pulseras y/o métodos biológicos apropiados, confiables y seguros para el paciente. Momentáneamente y a pesar de ser un método que no brinda seguridad absoluta para el paciente, la PI seguirá figurando en las normativas de atención al nacimiento.

En síntesis: la metodología empleada, aunque mejorable, satisfizo la hipótesis planteada por los investigadores. Es tarea del grupo de asistencia perinatal (médicos, obstétricas, enfermeras y auxiliares) el cumplimiento de las recomendaciones vigentes y la concientización de la familia del RN sobre la permanencia de la PI colocada al nacer como seguridad para el paciente.

La permanencia del RNT con su madre o familiar directo desde el nacimiento refuerza la identidad materno-filial.

CONCLUSIONES

La colocación de la PI no resultó un método seguro para la identificación del RN, dado que la tercera parte no la tenía al momento del alta en el

mismo lugar donde había sido colocada al nacer. La salida espontánea fue la causa más frecuente de su ausencia, con una mayor permanencia en la pierna. ■

Agradecimientos

A todo el Servicio de Neonatología del HPS de Bahía Blanca, en especial, al personal de Enfermería por su dedicación y esmero por cumplir con las pautas establecidas en el protocolo de investigación.

A las Esp. María de la Paz Guillón y Liliana A. García del Departamento de Matemática, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, por el análisis estadístico de los datos.

A Donald Francis Haggerty, Ph.D., por ayudarnos en la traducción del resumen.

REFERENCIAS

1. GarcíaFerrari M. El Bertillon Americano. Una aproximación a la trayectoria intelectual de Juan Vucetich. [Consulta: 6 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://saberesdeestado.ides.org.ar/files/2009/04/garcia-ferrari.pdf>.
2. Las abuelas y la genética. El aporte de la ciencia en la búsqueda de los chicos desaparecidos. [Buenos Aires]: Abuelas de Plaza de Mayo; 2009. [Consulta: 6 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.memoriaenelmercotur.educ.ar/wp-content/uploads/2009/03/abuelas_gene.pdf.
3. Ceriani Cernadas JM. El Error en Medicina: reflexiones acerca de sus causas y sobre la necesidad de una actitud más crítica en nuestra profesión. *Arch Argent Pediatr* 2001;99(6):522-9.
4. Barrionuevo L, Esandi M. Epidemiología de eventos adversos en el servicio de neonatología de un hospital público regional en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(4):303-10.
5. WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions. Patient Identification. World Health Organization 2007. [Consulta: 6 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PS-Solution2.pdf>.
6. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Guía para la atención del parto normal en Maternidades centradas en la familia. 4.^{ta} ed. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2010. [Consulta: 6 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000239cnt-g09.guia-atencion-parto-normal.pdf>.
7. Argentina. Ley 24.540. Identificación para los recién nacidos. Boletín Oficial de la República Argentina, Buenos Aires 22 de septiembre de 1995. [Consulta: 6 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.sipi.siteal.org/sites/default/files/sipi_normativa/argentina_ley_nro_24540_1995.pdf.
8. Rivera ML. Identificación del Recién Nacido: Un Derecho a la Identidad. [Consulta: 6 de marzo de 2017]. Disponible en: http://escuelasuperior.com.ar/instituto/wp-content/uploads/2015/03/Identificacion-del-Recien-Nacido_2003.pdf.
9. Ministerio de Salud Pública. Gobierno de Tucumán. Conozca el servicio de identificación del recién nacido. 2016. [Consulta: 6 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://msptucuman.gov.ar/conozca-el-servicio-de-identificacion-del-recien-nacido/>.

10. Lomuto C, Duverges C. Identificación del recién nacido y medidas de prevención para evitar su robo de las maternidades. Parte I: Revisión bibliográfica. *Rev Hosp Mater Infant Ramón Sardá* 1995;14(3):115-24.
11. García-Salazar R, Cintora-Bermúdez L, Gómez-Flores L, et al. Apego a las medidas de seguridad en el procedimiento de identificación inequívoca del recién nacido. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc* 2009;17(3):129-32.
12. Soto Conti C. Identificación y seguridad del recién nacido. 1.er Congreso Argentino de Neonatología. Buenos Aires; 30 de septiembre, 1 y 2 de octubre de 2010. [Consulta: 6 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://csengloba.com/wp-content/uploads/2016/06/2010-ESTUDIO-IDENTIF-MH-ARGENTINA.pdf>.
13. Maternity Guidelines. Identification of the Newborn (GL859) April 2016. [Consulta: 6 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.royalberkshire.nhs.uk/Downloads/GPs/GP%20protocols%20and%20guidelines/Maternity%20Guidelines%20and%20Policies/Postnatal/Identification_of_the_newborn_V6.4_GL859.pdf.
14. Fundación Largaúfa. Prematuros: Contacto piel a piel. [Consulta: 6 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.funlargaufa.org.ar/Que-es-MSCF/Prematuros-Contacto-Piel-a-Piel>.

Éxito del sondaje en la obstrucción congénita de la vía lagrimal. Diez años de experiencia

Success in probing for congenital nasolacrimal duct obstruction. Ten years experience

Dra. Sofía Bravo-Beltranena^a y Dr. Martín A. Zimmermann-Paiz^a

RESUMEN

Introducción. La obstrucción congénita de la vía lagrimal es una patología común, de poca morbilidad, pero no exenta de complicaciones sin el diagnóstico y manejo correcto.

Población y métodos. Estudio retrospectivo de 2005 a 2015 en pacientes que fueron sometidos a un procedimiento de sondaje. Se identificó edad al momento del procedimiento, género, lateralidad y presencia o ausencia de éxito con el procedimiento.

Resultados. Se analizaron 137 ojos. La mediana de edad fue de 17 meses y la tasa de éxito total fue del 85,4%.

Conclusión. La obstrucción congénita de la vía lagrimal con adecuado manejo conservador inicial tiene alta tasa de resolución espontánea y, en pacientes mayores de 12 meses, el sondaje tiene una alta tasa de éxito.

Palabras clave: obstrucción del conducto lagrimal, congénito, epífora, sondaje.

ABSTRACT

Introduction. The congenital nasolacrimal duct obstruction is a common pathology, with low morbidity, but not exempt of complications without the correct diagnosis and management.

Methods. Retrospective study from 2005 to 2015 in patients who were submitted to a probing procedure. We identified age at procedure, gender, laterality and presence or absence of success with the procedure.

Results. One hundred thirty-seven eyes were analyzed. The median age was 17 months and the total success rate was 85.4%.

Conclusion. In congenital nasolacrimal duct obstruction there is a high rate of spontaneous resolution with the proper initial conservative management and, in patients older than 12 months, probing has a high rate of success.

Key words: lacrimal duct obstruction, congenital, epiphora, probing.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.77>

Cómo citar: Bravo-Beltranena S, Zimmermann-Paiz MA. Éxito del sondaje en la obstrucción congénita de la vía lagrimal. Diez años de experiencia. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):77-80.

- a. Unidad de Oftalmología Pediátrica, Estrabismo y Neurooftalmología "Dra. Ana María Illescas Putzeys", Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V.", Instituto de Ciencias de la Visión, Benemérito Comité Pro Ciegos y Sordos de Guatemala, Guatemala.

Correspondencia:

Dra. Sofía Bravo-Beltranena: sibravo@ufm.edu

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 4-4-2017

Aceptado: 17-8-2017

INTRODUCCIÓN

La obstrucción congénita de la vía lagrimal (OCVL) en la edad pediátrica es una afección común (5-20% de los infantes)^{1,2,3} en que la parte distal del conducto nasolagrimal, a nivel de la válvula de Hasner, falla en finalizar su canalización²⁻⁴ hacia el meato inferior, en la nariz. Existen dos tipos de obstrucción descritos según las características intraoperatorias: *membranosa* y *compleja*. La obstrucción es *membranosa* o simple

si el paso de la sonda a través del conducto nasolagrimal se realiza sin resistencia y se siente una obstrucción que fácilmente se perfora. La *compleja* se asocia a variaciones anatómicas, obstrucción ósea, fístulas lagrimales o asociadas a síndromes o anomalías craneo-faciales.⁵ En la OCVL, la epífora es el síntoma más común y, en la mayoría, se presenta desde el primer mes de vida.^{3,6} La descarga mucosa o mucopurulenta, espontánea o ante la presión del saco lagrimal, es otra manifestación clínica común.^{3,4} La conducta inicial de tratamiento sigue siendo un tema controversial. La tasa de resolución espontánea durante los primeros 12 meses de vida es de hasta el 95%^{2,7} con un tratamiento conservador adecuado basado en el masaje hidrostático de Crigler. Para los cuadros de obstrucción persistente (obstrucción que continúa en pacientes mayores de 12 meses), el sondaje de la vía lagrimal a través de una sonda de Bowman sigue siendo el procedimiento quirúrgico estándar.⁸

El objetivo principal de este reporte fue dar a conocer la importancia del diagnóstico y adecuado manejo de la OCVL y demostrar el éxito del sondaje como tratamiento quirúrgico estándar en la obstrucción persistente de la vía lagrimal tras 10 años de experiencia en una Unidad de Oftalmología Pediátrica guatemalteca.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional en 139 pacientes (185 ojos), que fueron sometidos a sondaje de la vía lagrimal por diagnóstico de OCVL, durante los años 2005-2015 en la Unidad de Oftalmología Pediátrica del Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V.", Guatemala. En nuestra Unidad, todo niño menor de 12 meses que cumpla con el criterio diagnóstico clínico de una obstrucción de la vía lagrimal (OVL) recibe tratamiento conservador con masaje de Crigler y se mantiene en observación cada 3 meses hasta cumplir el año de edad. Si la obstrucción persiste o el infante que se presenta tiene una edad entre 12 y 36 meses, se indica el tratamiento quirúrgico con sondaje. Si es fallido, se podrá repetir a los dos meses del inicial y, tras dos procedimientos de sondaje fallidos, se indica un procedimiento de intubación. A los niños con edad entre 36 y 60 meses se les indica intubación y, si son mayores de 60 meses, se indica dacriocistorrinostomía.

Se excluyó a todo paciente que presentara anomalías faciales, síndrome de Down, epibléfaron o cualquier otra causa de epífora

por causas no obstructivas. Cada ficha se revisó sistemáticamente y se identificó en cada caso la edad a la cual se realizó el procedimiento, el género, presentación unilateral o bilateral del cuadro y presencia o ausencia de éxito con el procedimiento. El *éxito* del sondaje fue definido como la resolución de los síntomas al mes de haber realizado el procedimiento; el *éxito* parcial, como la necesidad de un segundo procedimiento de sondaje, separado por dos meses del procedimiento primario, para resolver los síntomas. Un resultado *fallido* fue aquel que no se resolvió con sondaje y fue necesario un procedimiento de intubación.

El sondaje se realizó en todos los pacientes bajo anestesia general. Después de la dilatación del punto lagrimal (superior o inferior), se introdujo una sonda Bowman número 1 en el punto lagrimal hacia la ampulla, avanzando hacia el canaliculo y hasta sentir la firmeza ósea de la pared nasal del saco lagrimal. Luego, tras una rotación vertical y angulación posterior, se avanzó inferiormente hacia el conducto nasolagrimal hasta sentir cierta resistencia de una obstrucción (en la parte distal de dicho conducto) y luego un paso repentino hasta sentir la sonda en el piso de la nariz. Todos los pacientes recibieron gotas oftálmicas con antibiótico y corticosteroide cuatro veces al día por 10 días. Los procedimientos fueron realizados por diferentes oftalmólogos; la Unidad de Oftalmología Pediátrica contó con varios especialistas a cargo durante el tiempo en que se desarrolló este estudio.

En el análisis estadístico, los datos fueron consignados en una hoja de cálculo utilizando Epi Info™, versión 7.2 (programa de estadística y base de datos para profesionales de salud pública, CDC 2017) y se realizó una prueba χ^2 .

RESULTADOS

Ciento ochenta y cinco ojos con diagnóstico de OCVL fueron sometidos a un procedimiento de sondaje durante los años 2005-2015. Se excluyó únicamente a un paciente por presentar síndrome de Down, por lo que 184 fueron incluidos en el estudio. El rango de edad fue de 11-36 meses con una mediana de 17 meses. Hubo un paciente menor de 12 meses y dos mayores de 36 meses. Debido al carácter retrospectivo del estudio, no se tiene la información de por qué en estos tres pacientes no se cumplió el protocolo establecido. El 66,42% fue del género masculino. La presentación fue unilateral en el 48,1% de la población y, en un 51,8%, fue bilateral. El 25,54%

(47 ojos) fue excluido del análisis estadístico por haber abandonado el seguimiento posoperatorio tras haber realizado el procedimiento, por lo que un total de 137 ojos fueron analizados. Se obtuvo una tasa de éxito total del 85,4% (117 ojos), dentro de la cual el 2,92% obtuvo el éxito parcialmente y solo el 14,6% (20 ojos) tuvo un resultado fallido; de estos, el 90% (18 ojos) obtuvo éxito con intubación de la vía lagrimal. En 2 casos, el tratamiento con intubación no fue suficiente para resolver el cuadro y fue necesario realizar un procedimiento de dacriocistorrinostomía. En la *Tabla 1*, se resumen los resultados.

DISCUSIÓN

El diagnóstico correcto de la OCVL, como su adecuado manejo, es de importancia, ya que, a pesar de ser una patología con poca morbilidad, no está exenta de complicaciones, como dacriocistitis, celulitis orbitaria, fístula lagrimal, anisometropía y ambliopía.⁹ Además, representa preocupación y ansiedad en los padres y familiares del paciente,^{1,8} y el pediatra, comúnmente, es el primero en ser consultado.

El momento ideal para el sondaje es un tema de preocupación y controversia en el manejo de pacientes con diagnóstico de OCVL. Por un lado, existe la posibilidad de la resolución espontánea con el manejo conservador adecuado y, por el otro, el éxito del sondaje en la obstrucción persistente ha sido bien demostrado.^{9,10} Algunos lo realizan en el consultorio, en pacientes de entre 6 y 12 meses, con un éxito de hasta el 82%;^{7,11} sin embargo, debido a la alta tasa de resolución espontánea durante el primer año, es recomendable realizarlo después de esta edad y bajo anestesia general. Esto permite un procedimiento más seguro y una maniobra más gentil, ya que el paciente está adecuadamente inmovilizado.⁸ El éxito del sondaje en pacientes mayores de 13 meses tiene una tasa de éxito del

85%;^{4,11} incluso, en pacientes mayores de 2 años, se ha obtenido un éxito del 52%.¹² Actualmente, no hay un consenso de cuál es la edad ideal para realizar el sondaje, pero se cree que hay mayor probabilidad de una obstrucción compleja a mayor edad y, por lo tanto, una menor tasa de éxito con el sondaje.^{5,13} En 2005, un estudio retrospectivo realizado en 84 pacientes mayores de 13 meses que fueron sometidos a sondaje obtuvo un 88% de éxito y, al correlacionar los grupos de edad con el éxito, existió una diferencia estadísticamente significativa.¹¹ Además, en 2013, en un estudio prospectivo sobre el manejo de la obstrucción de la vía lagrimal en pacientes de hasta 36 meses de edad, el éxito fue del 66%.¹² Recientemente, en una serie retrospectiva de 2017, se obtuvo un éxito con el sondaje de 77,3% y, aunque observaron que el éxito disminuía en pacientes mayores de 4 años, el resultado no fue estadísticamente significativo.¹ A pesar de demostrar que no había relación del éxito con la edad, cuándo realizar el sondaje continuaba siendo controversial.^{1,4,12} El estudio actual demostró un éxito total del 85%, similar a varios estudios reportados.

Otros datos, como el género, fueron correlacionados. Se describió cierta tendencia al éxito en el género femenino;¹ sin embargo, las diferencias entre género no fueron significativas, así como lo mostró este estudio. La presentación bilateral fue catalogada como factor de riesgo para falla del sondaje. En un estudio prospectivo de 84 pacientes, se obtuvo un éxito total con el sondaje en el 54% y la presentación bilateral se correlacionó con un mayor riesgo de falla del sondaje ($p=0,007$).¹¹ Fue contrario a nuestro estudio, en el que se encontró que la presentación unilateral o bilateral no tuvo relación con la falla del sondaje ($p=0,33$).

Existieron varias limitaciones en el presente estudio: el carácter retrospectivo, que no se clasificó a los pacientes según el tipo de obstrucción (membranosa/compleja), por lo que no se pudo saber con exactitud la causa de los tratamientos fallidos, que no se incluyó un análisis de éxito con la edad y que los procedimientos fueron realizados por diferentes cirujanos.

CONCLUSIÓN

La OVCL es una patología que, con el adecuado manejo conservador inicial, tiene una alta tasa de resolución y, aunque el tiempo ideal para realizar el sondaje sigue siendo una controversia, en el presente estudio, se observó

Tabla 1. Porcentaje de éxito del sondaje según el género y la presentación

Características	N (ojos)	Éxito N (%)	p
Total	137	117 (85,40%)	N/A
Género			
Femenino	46	41 (89,13%)	0,27
Masculino	91	76 (83,52%)	
Presentación			
Unilateral	66	60 (90,91%)	0,06
Bilateral	71	57 (80,28%)	

N/A: no aplica.

que, en todo paciente mayor de 12 meses de edad con persistencia de obstrucción de la vía lagrimal, el sondaje como primera opción de tratamiento quirúrgico tuvo una tasa alta de éxito. ■

REFERENCIAS

1. Beato J, Mota A, Gonçalves N, et al. Factors predictive of success in probing for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2017;54(2):123-7.
2. Bhandari S, Sengupta S, Yadalla D, et al. Factors affecting treatment outcome in congenital nasolacrimal duct obstruction: A retrospective analysis from South India. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(10):759-62.
3. Robb R. Nasolacrimal duct obstruction in children. *AAO Focal Points* 2004;22(8):1-10.
4. Perveen S, Rasool A, Rashid Set al. Success Rate of Probing for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction at various ages. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9(1):60-9.
5. Ali M, Kamal S, Gupta A, et al. Simple vs complex congenital nasolacrimal duct obstructions: etiology, management and outcomes. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5(2):174-7.
6. MacEwen C, Young D. Epiphora during the first year of life. *Eye (Lond)* 1991;5(Pt 5):596-600.
7. Maheshwari R. Results of Probing for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction in Children Older than 13 Months of Age. *Indian J Ophthalmol* 2005;53(1):49-51.
8. Takahashi Y, Kakizaki H, Chan W, et al. Management of Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction. *Acta Ophthalmol* 2010;88(5):506-13.
9. Kipp M, Kipp MJr, Struthers W. Anisometropia and amblyopia in nasolacrimal duct obstruction. *J AAPOS* 2013;17(3):235-8.
10. Schellini SA, Ribeiro SCF, Jaqueta E, et al. Spontaneous Resolution in Congenital Nasolacrimal Obstruction After 12 months. *Semin Ophthalmol* 2007;22(2):71-4.
11. Cha D, Lee H, Park M, et al. Clinical Outcomes of Initial and Repeated Nasolacrimal Duct Office-Based Probing for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction. *Korean J Ophthalmol* 2010;24(5):261-6.
12. Eshragi B, Fard M, Masomian B, et al. Probing for congenital nasolacrimal duct obstruction in older children. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013;20(4):349-52.
13. Napier M, Armstrong D, McLoone S, et al. Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction: Comparison of Two Different Treatment Algorithms. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2016;53(5):285-91.



SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA
DIRECCIÓN DE CONGRESOS Y EVENTOS



SEMANA DE CONGRESOS Y JORNADAS NACIONALES 2018

23, 24, 25, 26 Y 27 de abril de 2018
Panamericano Buenos Aires Hotel & Resort
Carlos Pellegrini 551 - Ciudad de Buenos Aires

8° Congreso Argentino de Neumonología Pediátrica
7° Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica
9° Congreso Argentino de Lactancia Materna
3° Congreso Argentino de Discapacidad en Pediatría
1° Jornada Nacional de Cardiología Pediátrica
1° Jornada Nacional de Reumatología Pediátrica
1° Jornada Nacional de Cuidados Paliativos

1° Jornada Nacional DOHaD - SAP "Origen de la Salud y Enfermedad en el Curso de la Vida"
Jornada Nacional de Pediatría Social
6° Encuentro Nacional de Epidemiología Pediátrica
Curso: Incontinencia Urinaria / Enuresis / Disfunciones Vesicales

INFORMES E INSCRIPCIÓN
Sociedad Argentina de Pediatría - Entidad Matriz
Av. Coronel Díaz 1971 * (1425) Ciudad de Buenos Aires
Tel: (011)-48218612 / Fax: (011)-4821-8612 Interno 101
E-mail: congresos@sap.org.ar * Web Site: www.sap.org.ar

Prueba de concordancia de *script*: primera experiencia en pediatría de alcance nacional

Script Concordance Test: first nationwide experience in pediatrics

Dra. Magalí Hamui^{a,e}, Dr. Juan P. Ferreira^{b,e}, Dra. Milagros Torrents^{b,e},
Dr. Fernando Torres^{c,e}, Dr. Mariano Ibarra^e, Dra. María F. Ossorio^e, Dr. Luis Urrutia^d
y Dr. Fernando Ferrero^{c,e}

RESUMEN

La prueba de concordancia de *script* es una herramienta adecuada para evaluar el razonamiento clínico.

Se describe la primera experiencia de aplicación de esta prueba a nivel nacional en residentes de Pediatría, utilizando internet, en tiempo real.

Participaron 268 residentes de 3.º año correspondientes a 56 sedes. La duración promedio del examen fue $46,1 \pm 27,1$ minutos, y se obtuvo un puntaje promedio de $65,3 \pm 7,47$ (sobre 100). Una encuesta posterior mostró una limitada satisfacción de los participantes.

Esta experiencia muestra la factibilidad de la propuesta y su aplicabilidad en la formación de posgrado en Pediatría a nivel nacional.

Palabras clave: educación de posgrado en Medicina, internado y residencia, evaluación educacional.

ABSTRACT

TheScriptConcordance Test is a suitable test for assessing clinical reasoning in postgraduate medical education. We present the first nationwide, real-time, web-based experience of a Script Concordance Test administered to 3rd year pediatric residents.

The test was administered to 268 residents (postgraduate year 3), from 56 different programs, requiring 46.1 ± 27.1 minutes to complete it, and scoring 65.3 ± 7.47 points. A later survey showed limited satisfaction from participants.

This experience showed that this kind of test is feasible in this setting.

Key words: education, medical, graduate, internship and residency, education measurement.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e151>

- Consejo de Acreditación de Espacios de Formación, Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad de Buenos Aires.
- Grupo de Trabajo de Pediatras en Formación, Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad de Buenos Aires.
- Secretaría de Educación Continua, Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad de Buenos Aires.
- Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan", Ciudad de Buenos Aires.
- Docencia e Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Magalí Hamui,
magalihamui@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 16-5-2017
Aceptado: 10-8-2017

Cómo citar: Hamui M, Ferreira JP, Torrents M, et al. Prueba de concordancia de *script*: primera experiencia en pediatría de alcance nacional. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e151-e155.

INTRODUCCIÓN

Frente a un paciente o caso determinado, el médico pone en juego su razonamiento clínico. Este razonamiento del profesional experto incluye la activación automática y no analítica de redes de conocimientos, que contienen datos clínicos relevantes de experiencias pasadas, en los cuales puede reconocer patrones que le ayudan a resolver la situación actual.¹

La teoría de *script* se fundamenta en la existencia de estas redes conceptuales, cuya complejidad va creciendo con la experiencia para comprender, transformar, categorizar y actuar frente a una situación clínica determinada.^{2,3}

Evaluar este razonamiento clínico es difícil con los modelos aplicados habitualmente en la formación profesional.⁴

La prueba de concordancia de *script* (PCS) (en inglés, *Script Concordance Test –SCT–*), descrita por Charlin y colaboradores en 1998,⁵ es un instrumento de evaluación destinado a medir el razonamiento médico.³ Se basa en comparar, frente a un caso específico, el desempeño del razonamiento clínico de los evaluados con el desarrollado por expertos.²

La PCS comprende 4 partes.³ Comienza con una viñeta clínica en la cual se presenta al evaluado el paciente o situación clínica por considerar. Luego se establece una hipótesis diagnóstica, terapéutica o de estudios complementarios, relacionada con la situación clínica descrita en la mencionada viñeta. A continuación, se da nueva información sobre el caso que pueda tener impacto sobre la hipótesis. Finalmente, se solicita que el evaluado establezca

cuánto piensa que la nueva información modifica la hipótesis inicial, utilizando clásicamente para ello una escala tipo Likert de cinco opciones (Tabla 1).

El núcleo de la PCS es que, ante una misma situación clínica no bien definida (viñeta), el médico considere varias hipótesis diagnósticas, de estudios complementarios o terapéuticas; que ante cada hipótesis se le ofrezca un “nuevo dato” y que, relacionando la viñeta con el nuevo dato, responda si esto hace la hipótesis inicial más o menos probable. Esto obliga al participante a incluir muchos parámetros en su decisión, lo que refleja la complejidad de las decisiones clínicas en contextos de incertidumbre.

Para asignar un puntaje a las diferentes opciones de respuesta, se requiere la participación previa de expertos, por lo general, más de 10 e, idealmente, 20. El puntaje que se asigna a cada opción dentro de cada pregunta depende de la cantidad de expertos que hayan elegido esa opción (Tabla 2). De esta forma, puede haber más de una respuesta correcta, aun con diferente puntaje. El puntaje del examen refleja el grado de concordancia con el panel de expertos.⁶

La PCS ha sido utilizada en diferentes especialidades –oncología,⁷ otorrinolaringología,⁸ urología,⁹ ginecología⁵– y niveles de formación profesional –grado,¹⁰ posgrado¹¹ y educación continua¹²–.

Nuestro objetivo fue describir la experiencia en este tipo de evaluación administrada a médicos residentes de Pediatría de 3^{er} año en Argentina.

Experiencia nacional en pediatría

En marzo de 2016, el Grupo de Pediatras en Formación de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) decidió efectuar una experiencia nacional sobre la aplicación de una PCS a médicos residentes de Pediatría de Argentina.

La planificación, desarrollo y administración de la evaluación llevó más de 12 meses. Se confeccionó una PCS que incluyó 10 casos clínicos, cada uno con su viñeta y tres hipótesis. Ante cada hipótesis, se ofreció un nuevo dato y los residentes debían responder si el nuevo dato, en el contexto del caso clínico, confirmaba, reforzaba, no modificaba, debilitaba o descartaba la hipótesis.

Los casos fueron preparados por tres profesionales con trayectoria en educación médica. Para confeccionar este examen, se solicitó la colaboración de 20 pediatras certificados con diferentes años de experiencia a partir de los cuales se obtuvieron las respuestas consideradas como punto de referencia. Se confeccionó el examen teniendo en cuenta que estaría dirigido a residentes de Pediatría de 3^{er} año.

Se evaluó la confiabilidad del instrumento mediante el cálculo del coeficiente alfa de

Tabla 1. Ejemplo de pregunta de una prueba de concordancia de script (adaptado de Carrière Bet al. *Ann Emerg Med* 200;53(5):647-52)

Una niña de 3 años es llevada a un Servicio de Urgencias por presentar importante sialorrea, movilidad cervical limitada y fiebre de más de 24 horas de evolución. Del interrogatorio a los padres no surge antecedente de traumatismo reciente ni de obstrucción por cuerpo extraño.^[a]

Si ud. piensa en... ^[b]	Y después se le informa... ^[c]	Esta hipótesis se torna... ^[d]				
Epiglotitis	Vacunación al día contra <i>Haemophilus influenzae</i> B	-2	-1	0	+1	+2
Absceso retrofaríngeo	Radiografía cervical lateral con ensanchamiento de tejidos blandos prevertebrales	-2	-1	0	+1	+2

-2: descartada o casi descartada. -1: menos probable. 0: ni más ni menos probable. +1: más probable. +2: confirmada o casi confirmada. Componentes de la prueba de concordancia de script:

[a] Viñeta clínica (descripción del caso). [b] Hipótesis diagnóstica. [c] Nueva información. [d] Respuesta.

Tabla 2. Ejemplo de puntuación de una prueba de concordancia de script

Opciones	A	B	C	D	E
Número de miembros del panel de expertos (20) que eligieron esta opción	0	0	4	10	6
Número de miembros del panel que eligieron esta opción dividido por la cantidad de expertos que eligió la opción más seleccionada	0/10	0/10	4/10	10/10	6/10
Puntaje asignado a cada opción de la pregunta	0	0	0,4	1	0,6

Adaptado de Lubarsky S et al. *Med Teach* 2013;35:184-193.

Cronbach,¹³ y se obtuvo un valor de 0,49. A pesar de tratarse de un valor limitado, se decidió continuar con la prueba por ser una experiencia en la que se pretendía poner a punto toda la metodología.

La evaluación fue cargada en la plataforma que el Consejo de Evaluación Profesional de la SAP utilizaba para exámenes de certificación profesional a distancia.

Se invitó a participar a todas las residencias de Pediatría acreditadas por el Consejo de Acreditación de Espacios de Formación (CAEF) de la SAP, aclarando que la participación era voluntaria, tanto para las instituciones como para los residentes de cada una de ellas y limitada a los médicos residentes de 3^{er} año.

Toda la actividad fue coordinada por el Grupo de Pediatras en Formación y acompañada desde la Secretaría de Educación Continua y el CAEF de la SAP, contando con la autorización y apoyo de la Comisión Directiva de la Institución.

Se estableció que la prueba se desarrollaría en una misma jornada, con una ventana de 3,5 horas para acceder a ella. En los días previos, se enviaron instrucciones detalladas y ejemplos de la prueba a los responsables de los programas de residencia participantes para que

las distribuyeran entre sus médicos residentes. Los participantes debían registrarse previamente en el portal de la SAP (https://www.sap2.org.ar/i2/olvido_cs.php) para poder ingresar a la plataforma que contenía la evaluación.

Desarrollo de la prueba

La prueba se llevó a cabo el 9/11/2016, con el acceso habilitado entre las 8.30 y las 12.00 horas.

Se inscribieron 311 residentes de 3^{er} año de 56 sedes de residencia, y realizó el examen el 86,17% de los inscritos (268 residentes). De los 43 residentes inscritos que no completaron la prueba, únicamente uno comenzó el examen, pero no lo finalizó; los 42 restantes no se conectaron. Participaron residentes de todas las regiones que componían la SAP (Tabla 3).

La duración promedio del examen fue de 46,1 minutos \pm 27,1 minutos. El puntaje promedio obtenido en el examen fue de 65,3 \pm 7,47 puntos (sobre un máximo de 100).

Respecto a los que no se conectaron, al indagar los motivos (por reporte de los responsables de programa), los personales, vacaciones y falla en la comunicación de la fecha del examen por parte del coordinador de la residencia fueron los más frecuentes.

Luego de la prueba, se invitó a los participantes a contestar una encuesta de satisfacción de usuario. Esta indagó sobre 6 aspectos de la actividad y fue respondida por 108 sujetos (Tabla 4).

Los resultados de la prueba fueron devueltos a cada responsable de programa de residencia respectivo, y se identificó a los sujetos exclusivamente por su número de documento. La información de los resultados obtenidos por cada residente quedó a cargo de los respectivos responsables de programa.

Con los resultados de los participantes en la evaluación, se volvió a evaluar la confiabilidad del instrumento, y se obtuvo un coeficiente alfa de Cronbach de 0,29. La confiabilidad de los 30 ítems utilizados en esta evaluación fue descrita

TABLA 3. Participantes en el prueba de concordancia de script por región de la Sociedad Argentina de Pediatría*

Región
Patagónica Andina
Patagónica Atlántica
Pampeana Sur
Noreste
Litoral
Noroeste
Pampeana Norte
Metropolitana
Centro-Cuyo
Total

* Descripción de las regiones disponible en <http://www.sap.org.ar/sap/regiones.html>.

TABLA 4. Prueba de concordancia de script. Resultados de la encuesta de satisfacción de los participantes

	Mucho	Algo	Ni mucho ni poco	Poco	Nada
Dificultad para registrarse	6,5%	9,3%	23,1%	25%	36,1%
Dificultad para conectarse	2,8%	8,3%	15,7%	34,3%	38,9%
Más difícil que opción múltiple	21,3%	38%	27,8%	9,3%	3,7%
Menos interesante que opción múltiple	20,4%	21,3%	23,1%	15,7%	19,4%
Interfirió con actividades de la residencia*	26,9%			38,9%	34,3%
Satisfacción con la participación	9,3%	14,8%	33,3%	18,5%	24,1%

* Se utilizaron solo 3 categorías.

como mala en 3 de ellos, regular en 9 y buena en 18. Se procedió a calcular la cantidad de ítems (o hipótesis) necesarios para alcanzar un valor de confiabilidad aceptable, y se estimó que, si se aumentaran a 180 ítems (equivalente a 60 casos), se conseguiría un valor del coeficiente alfa de Cronbach aceptable (0,71).

DISCUSIÓN

Se llevó a cabo la primera experiencia de implementación de una evaluación para residentes avanzados de Pediatría a nivel nacional, por internet y en tiempo real. Para ella, se utilizó una herramienta que, hasta donde se sabe, es la primera vez que se emplea en esta magnitud en Argentina.

Debido a que la PCS evalúa razonamiento médico, se eligió esta población (residentes de 3^{er} año) para aplicarla por encontrarse en un momento en el que se esperaba que hubieran alcanzado cierto nivel en esa aptitud.

En la formación médica, son diversas las competencias para alcanzar y variados los escenarios de aprendizaje para recorrer, por lo que las modalidades de evaluación deben ser diferentes para adecuarse a ellos. La modalidad de evaluación utilizada en esta experiencia no sustituye otros instrumentos de evaluación,⁶ sino que complementa las herramientas de que disponen los formadores.

Considerando que el CAEF reconoce 117 sedes de residencia de Pediatría acreditadas,¹⁴ y que estas podrían contar con un número aproximado de 500 residentes por cada año de formación, haber contado con 268 residentes de 56 sedes marca la representatividad de la experiencia.

La opinión de los participantes también fue evaluada. La encuesta administrada luego del examen mostró que no hubo problemas técnicos trascendentes, un limitado grado de satisfacción y que la evaluación no había interferido significativamente con las demás actividades de la residencia.

Si bien esta modalidad de evaluación ya ha sido utilizada en el posgrado inmediato,¹¹ incluso por vía electrónica,⁹ esta fue la primera vez que se ofreció una evaluación a todos los residentes de Pediatría del país, utilizando una herramienta novedosa, a través de internet y en tiempo real.

Al igual que en otras experiencias reportadas, el tiempo necesario para completar la evaluación fue inferior a una hora y el puntaje promedio obtenido por los alumnos se ubicó entre 60 y 70 puntos (sobre 100).^{11,15}

Las limitaciones que surgen de la acotada experiencia de los redactores en este particular tipo de evaluación y el potencial sesgo que implica utilizar un relativamente bajo número de casos son elementos que pueden resolverse con la profundización de la experiencia. De igual forma, la mayor parte de los inconvenientes logísticos presentados fueron resueltos y aquellos que no lo fueron pueden más fácilmente ser considerados en próximas ediciones.

La experiencia ha mostrado la factibilidad de la propuesta y abre el camino para establecer otras instancias de evaluación conjunta que, junto con el establecimiento de perfiles profesionales específicos,¹⁶ colaboren para establecer un estándar mínimo en la formación de los futuros pediatras. ■

Agradecimientos

A los expertos y a los responsables de los programas de residencia que participaron de la experiencia por su desinteresada colaboración.

A la Dra. Lucrecia Arpi por la revisión crítica del manuscrito y sus oportunos aportes.

REFERENCIAS

1. Norman G. Building on experience--the development of clinical reasoning. *N Engl J Med* 2006;355(21):2251-2.
2. Charlin B, Roy L, Brailovsky, C, et al. How to build a script concordance test to assess the reflective clinician. *Teach Learn Med* 2000;12(4):189-95.
3. Bogado J. Test de Concordancia Script (TCS). *Rev Educ Cienc Salud* 2010;7(2):109-11.
4. Lubarsky S, Dory V, Duggan P, et al. Script concordance testing: From theory to practice: AMEE guide No. 75. *Med Teach* 2013;35(3):184-93.
5. Charlin B, Brailovsky C, Leduc C, et al. The Diagnosis Script Questionnaire: A New Tool to Assess a Specific Dimension of Clinical Competence. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 1998;3(1):51-8.
6. Fournier JP, Demeester A, Charlin B. Script concordance tests: guidelines for construction. *BMC Med Inform Decis Mak* 2008;8:18.
7. Lambert C, Gagnon R, Nguyen D, et al. The script concordance test in radiation oncology: validation study of a new tool to assess clinical reasoning. *Radiat Oncol* 2009;4:7.
8. Kania RE, Verillaud B, Tran H, et al. Online script concordance test for clinical reasoning assessment in otorhinolaryngology: the association between performance and clinical experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137(8):751-5.
9. Sibert L, Darmoni SJ, Dahamna B, et al. On line clinical reasoning assessment with Script Concordance test in urology: results of a French pilot study. *BMC Med Educ* 2006;6:45.
10. Talvard M, Olives JP, Mas E. Évaluation des étudiants en médecine lors de leur stage en gastro-entérologie pédiatrique par un test de concordance de script. *Arch Pediatr* 2014;21(4):372-6.

11. Carrière B, Gagnon R, Charlin B, et al. Assessing clinical reasoning in pediatric emergency medicine: validity evidence for a Script Concordance Test. *Ann Emerg Med* 200;53(5):647-52.
12. Ruiz JG, Tunuguntla R, Charlin B, et al. The script concordance test as a measure of clinical reasoning skills in geriatric urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(11):2178-84.
13. Bland JM, Altman DG. Cronbach's alpha. *BMJ* 1997;314(7080):572.
14. Sociedad Argentina de Pediatría. Listado de Residencias de Clínica Pediátrica y de Especialidades Pediátricas acreditadas. Actualización de marzo de 2016. [Acceso: 14 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/caef/ListadoResidenciasAcreditadas2016.pdf>.
15. Iravani K, Amini M, Doostkam A, et al. The validity and reliability of script concordance test in otolaryngology residency training. *J Adv Med Educ Prof* 2016;4(2):93-6.
16. Argentina. Ministerio de Salud. Marco de referencia para la formación en residencias médicas, especialidad pediatría. 2010. [Acceso: 12 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/residencias/images/stories/descargas/acreditaciones/adjuntos/pediatrica.pdf>.

Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento

Food allergy in children: recommendations for diagnosis and treatment

Comité Nacional de Alergia

RESUMEN

La alergia alimentaria surge de una respuesta inmune específica inducida por la exposición a un alimento. Su prevalencia se incrementó exponencialmente en países occidentales. Es la primera causa de anafilaxia en la infancia.

Las proteínas más frecuentemente involucradas en niños son las de la leche de vaca y el huevo, y, en adultos, los mariscos. El maní tiene igual frecuencia en ambos grupos.

Sus manifestaciones clínicas y metodología de estudio se hallan en directa relación con la fisiopatogenia de la enfermedad.

La historia clínica detallada, pruebas cutáneas de lectura inmediata, test de parche y provocación oral son fundamentales para arribar a un diagnóstico certero, que evitará exclusiones innecesarias o exposiciones que conllevan riesgo de vida.

Su tratamiento se basa en la evitación correcta del alimento responsable, incluidos los alérgenos ocultos, y en la educación del paciente, la familia y los cuidadores para mantener una buena calidad de vida.

Palabras clave: *alergia a alimentos, alergia a proteína de leche de vaca, anafilaxia, dieta de eliminación.*

ABSTRACT

Food allergy arises from a specific immune response induced by food exposure. It is the first cause of anaphylaxis in childhood. Its prevalence increased exponentially in western countries.

The proteins most frequently involved in infants are cow's milk and hen's egg; and in adults, seafood. Peanuts have the same frequency in both groups.

The clinical manifestations and methodology of study are directly related to the pathophysiology of the disease. Clinical history, skin prick test, patch test, and food oral challenge are essential to arrive at a correct diagnosis, that will avoid unnecessary exclusions or exposures that carry life risk.

The treatment is based on the correct avoidance of responsible food (considering hidden allergens), besides patient and their care giver's education, to maintain a good quality of life.

Key words: *food allergy, cow's milk protein, anaphylaxis, elimination diet.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.S1>

Cómo citar: Comité Nacional de Alergia. Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2018;116 Supl 1:S1-S19.

*Texto completo como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría,
en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")*

Resolución del caso presentado en el número anterior

Pitiriasis liquenoide

Pityriasis lichenoides

Dra. María J. Ferretti^a, Dr. Diego Amoedo^a, Dra. Rocío Delgué^a y Dra. Javiere González Velardo^a

CASO CLÍNICO

Un paciente de 13 años de edad previamente sano consulta por un exantema generalizado de una semana de evolución, afebril, con antecedentes de un episodio de faringitis 20 días atrás, tratado con amoxicilina-clavulánico durante una semana.

Presenta pápulas y placas eritematosas, no confluentes, algunas con costra hemática y otras con descamación superficial que comprometen el tronco, los miembros, las palmas y las plantas, aisladas en la cara (Figuras 1 y 2). Sin compromiso de mucosas. Niega prurito o dolor.

Los resultados del análisis de laboratorio fueron: hemograma: 11900/mm³ (neutrófilos: 43%; linfocitos: 46%; monocitos: 10%); hemoglobina: 13,4 g/dl; plaquetas: 403000/mm³; tiempo de protrombina: 101%; tiempo de tromboplastina parcial activada: 37". Serologías: *Toxoplasma* IgM -, IgG -; citomegalovirus IgM -, IgG +; virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) -; virus de Epstein-Barr EBNA + IgG +; sífilis -; *Mycoplasma* IgM +, IgG +; parvovirus IgM -; varicela IgG +; hisopados con flora habitual.

Frente al diagnóstico clínico planteado, se realiza una biopsia cutánea por *punch*. Informe: "Las secciones histológicas muestran piel revestida por epidermis que evidencia acantosis con elongación irregular de las redes de cresta e hiperqueratosis. Presenta queratinocitos con cambios nucleares reactivos, áreas de espongirosis, degeneración vacuolar de la capa basal y presencia de cuerpos apoptóticos dispersos. A nivel de la dermis papilar y reticular se observa moderado infiltrado inflamatorio linfohistiocitario, de localización intersticial, perivascular y perianaxial, con frecuente exocitosis transepitelial. Acompaña

además aislados melanófagos. Capa córnea con movilización de polimorfonucleares. Diagnóstico: hallazgos histomorfológicos compatibles con pitiriasis liquenoide crónica".

Pitiriasis liquenoide

La pitiriasis liquenoide (PL) es una enfermedad cutánea inflamatoria, adquirida, infrecuente, de etiopatogenia desconocida.¹ Se caracteriza por la aparición de lesiones papuloescamosas persistentes que se presentan en brotes, de distribución difusa, habitualmente, central. Afecta, sobre todo, al tronco, la raíz de los miembros y los pliegues flexores. La afectación facial y de mucosas es rara. Las lesiones son, por lo general, asintomáticas y sin afectación extracutánea, y puede existir, en ocasiones, prurito, ardor o fiebre.

Según su velocidad de instalación, apariencia y duración de las lesiones, se clasifica de la siguiente manera:

1. forma aguda, pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA),
2. forma crónica (PLC),
3. variante ulceronecrotica febril.²

Muchos pacientes desarrollan cuadros intermedios entre las dos primeras formas, y son consideradas, en la actualidad, como dos polos de un mismo proceso cutáneo.

Afecta, principalmente, a niños y adultos jóvenes con leve predominio en varones.

Si bien su incidencia es desconocida, se estima en 1/2000 habitantes y es mayor en los meses de otoño e invierno.²

Su presentación en brotes sugiere como etiología posible fenómenos de hipersensibilidad frente a drogas o infecciones en pacientes susceptibles. Actualmente, se piensa que la PL es una enfermedad linfoproliferativa provocada por un estímulo antigénico. Se la ha asociado a infección por VIH, *Toxoplasma gondii*, portación faríngea de *Streptococcus*, parvovirus B19, varicela zóster, entre otros.^{2,3} En el caso de nuestro paciente, el resultado de las serologías reveló infección reciente por *Mycoplasma*.

La forma aguda o PLEVA se caracteriza por la aparición súbita de pápulas eritematosas o eritematogrisáceas de 3-5 mm de diámetro, que suelen estar cubiertas por escamas finas y pueden unirse y formar placas, con polimorfismo lesional. Al progresar la enfermedad, aparecen vesículas y/o pústulas sobre dichas pápulas que se vuelven umbilicadas

a. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

Correspondencia:
Dra. María J. Ferretti: pecheferretti_82@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-6-2017
Aceptado: 5-7-2017

y evolucionan hacia necrosis hemorrágica, por lo que adquieren un aspecto de lesiones purpúricas y costrosas que, al removerse, revelan úlceras necróticas. Estas lesiones necróticas se curan en varias semanas y dejan parches atróficos hipopigmentados o cicatrices varioliformes. Las exacerbaciones agudas son frecuentes y la enfermedad puede presentar brotes durante varios años.

Estas lesiones pueden producir ligero prurito o quemazón y se distribuyen en el tronco, los muslos y el tercio superior de los brazos, y respetan, generalmente, las palmas, las plantas y el cuero cabelludo.

La presencia de síntomas sistémicos es muy infrecuente. En el inicio del cuadro, podrían aparecer fiebre, astenia, artralgias y mialgias.^{1,2,4}

En la histología, se evidencia una importante afectación de la pared vascular con infiltrados linfocitarios perivasculares, edema del endotelio y la dermis superficial y escasa extravasación de eritrocitos. Es característica la necrosis focal de los queratinocitos con disqueratosis, y puede haber también balonización de queratinocitos, vesiculización intraepidérmica y un infiltrado inflamatorio denso con migración de linfocitos y eritrocitos a la epidermis. Estos linfocitos T epidérmicos tienden a expresar, principalmente, el marcador CD8.²

El diagnóstico es clínico y se confirma con la histología.

La *forma crónica o PLC* se presenta como una erupción, generalmente, monomorfa y asintomática de pápulas eritematosas y descamativas de 2-5 mm de diámetro, no confluentes, sin necrosis ni cicatriz. Estas pápulas se van oscureciendo hasta desaparecer en dos o tres semanas y dejan una mácula hiper- o hipopigmentada que persiste unos meses hasta desaparecer. Al tratar de despegar la escama adherida, se separa en bloque sin provocar sangrado, lo que se conoce como signo de la "escama en oblea". La enfermedad evoluciona con exacerbaciones frecuentes y largos períodos de remisión, y coexisten, entonces, lesiones en diferentes estadios evolutivos.^{1,2}

La anatomía patológica revela un infiltrado moderado en la dermis papilar con paraqueratosis compacta, acantosis leve y exocitosis intraepidérmica de células mononucleares. La capa granular se encuentra conservada y hay ausencia de necrosis o degeneración de queratinocitos. La inmunohistoquímica muestra un infiltrado celular con predominio de células T y un número variable de macrófagos y células de Largenhans. A diferencia de la PLEVA, los linfocitos T epidérmicos son esencialmente del fenotipo CD4.²

La tercera forma de presentación es la *enfermedad de Mucha-Habermann ulceronecrotica febril* y representa una urgencia dermatológica. Esta variante es extremadamente rara y puede presentarse aislada o como complicación de las otras dos formas. Se manifiesta con lesiones purpúricas de instalación súbita con afectación del estado general, fiebre y compromiso

de mucosas. Evolucionan de modo agresivo a la formación de úlceras necróticas. El cuadro puede complicarse con falla multiorgánica y alcanza una letalidad del 25%.²

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad. Si se presentan síntomas acompañantes, como prurito o dolor, se pueden utilizar corticoides tópicos, analgésicos y antihistamínicos. El tratamiento incluye el uso de antibióticos. Los más utilizados son los macrólidos, seguidos de las tetraciclinas, con resultados variables. La mejoría clínica se evidencia a las 2-3 semanas. Se desconoce el mecanismo de acción, pero se cree que actúan inhibiendo la quimiotaxis de los monocitos.

La fototerapia es otra opción terapéutica. Se han reportado excelentes resultados con fototerapia UVB, con menor registro de efectos adversos a corto plazo con UVB de banda angosta. La fototerapia UVA (340-400 nm) también ha demostrado altos niveles de eficacia y tolerabilidad.

Entre las nuevas terapias, se ha reportado un caso tratado exitosamente con oxígeno hiperbárico con evidente mejoría al finalizar el primer ciclo de diez sesiones de 1 hora a 2 atmósferas de presión.

El uso de tacrolimus tópico (0,1-0,03%) también tuvo resultados satisfactorios, pero se observó recidiva en algunos casos, como formas más leves.^{2,3,5}

Debido a la relación descrita entre PLEVA, PLC, micosis fungoide, papulomatosis linfomatoide y el riesgo de posible transformación maligna a linfoma cutáneo de células T, es muy importante el seguimiento dermatológico prolongado de los pacientes con eventual biopsia de lesiones dudosas. Sin embargo, hay quienes consideran que su asociación es inexistente.⁴ ■

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Mariana Natri, coordinadora del Servicio de Bajo Riesgo, y a la Dra. Eliana Cella, médica asistente del Servicio de Dermatología, del Hospital Garrahan, por su colaboración en la lectura del artículo.

REFERENCIAS

- Mássimo JA, Máximo I. Pitiriasis liquenoide. *Rev Hosp Niños B Aires* 2008;50(227):84-8.
- Zegpi MS, Ruiz F, Porras N. Pitiriasis liquenoide: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr* 2015;86(2):121-5.
- Bordel Gómez MT, Santos Durán JC, Sánchez Estella J, et al. Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (enfermedad de Mucha-Haberman). *An Pediatr (Barc)* 2007;66(1):98-100.
- Sciancalepore GP, Cigna ML, Yarza ML, et al. Pitiriasis liquenoide: estudio retrospectivo clínico epidemiológico de 49 paciente pediátricos. *Rev Argent Dermatol* [Internet] 2013;94(1). [Consulta: 10 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2013000100002>.
- Gil Sáenz FJ, Durán Urdaniz G, Ros Martín C, et al. Exantema purpúrico de larga evolución: pitiriasis liquenoide. *An Pediatr (Barc)* 2015;82(5):e226-7.

Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 2 años de edad, sin antecedentes patológicos de relevancia. Consultó por presentar placas eritematosas urticarianas de varios centímetros de diámetro generalizadas que duraban varios días, y se observó edema de manos y compromiso del pabellón auricular con eritema y edema (Figura 1), sin fiebre ni otros síntomas al inicio del cuadro. Las lesiones evolucionaban con tinte purpúrico. No tenía antecedentes de infecciones, inmunizaciones ni medicaciones. Se le indicaron 0,5 mg/kg/día de cetirizina y 0,09 mg/kg/día de betametasona por 5 días. Tuvo mejoría clínica. Al suspender el corticoide, recurrieron las lesiones con fiebre, pero mantuvo buen estado general. Se le solicitó un análisis de laboratorio, que reveló leucocitosis: 20 400/mm³ con eosinofilia del 20%; proteína C reactiva (PCR): 4,75 mg/L; velocidad de sedimentación globular (VSG): 22 mm/h; creatinina: 0,6 mg/dl; análisis de orina

con 2 hematíes por campo. Se le volvió a indicar betametasona por una semana, pero persistieron las lesiones, razón por la cual se le realizó una biopsia de piel con estudio histopatológico e inmunofluorescencia.

La histopatología mostró epidermis hiperplásica con leve hiperqueratosis, de leve a moderado infiltrado inflamatorio perivascular con aislados eritrocitos extravasados y filetes nerviosos prominentes con moderada fibrosis.

El episodio duró 3 semanas. Fue controlada por 1 año sin recidiva de las lesiones.

¿Cuál es su diagnóstico?

- Urticaria gigante
- Urticaria vasculitis
- Edema hemorrágico agudo del lactante
- Enfermedad de Kawasaki incompleto
- Púrpura de Schönlein-Henoch

FIGURA 1. Clínica de la paciente



Placas urticarianas en el tronco, los miembros y el rostro. Se destaca el edema de manos, eritema y edema en el pabellón auricular

Para poder votar ingrese a: <http://www.sap.org.ar/archivos>

EUR J PEDIATR 2017 Jun;176(6):697-704

Talla adulta luego del crecimiento puberal espontáneo o el tratamiento con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, en niñas con pubertad temprana: meta-análisis

Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis.

Bertelloni S, Massart F, Miccoli M, Baroncelli GI.

Resumen

La pubertad temprana fue definida como el comienzo de la pubertad en el límite inferior del rango normal; puede ser causa de preocupación con respecto al posible deterioro de la talla adulta. Este estudio muestra datos de un meta-análisis sobre la talla adulta después del crecimiento espontáneo o del tratamiento con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en niñas con pubertad temprana.

Se realizó una búsqueda computarizada de las publicaciones entre 1980 y el 30 de junio de 2016. Se consideraron solo los artículos en idioma inglés. Se seleccionaron 8 artículos (483 casos). En niñas no tratadas (n: 300) la talla adulta predicha al comienzo del seguimiento (zDE -0,559; IC95% -1,110 a 0,001; P= 0,050) fue cercana a la talla media parental (zDE -0,557; IC95% -0,736 a -0,419; P < 0,0001) y a la talla adulta (zDE -0,663; IC95% -0,803 a -0,524; P < 0,0001).

En niñas tratadas con el análogo de GnRH (n: 183), la talla predicha antes de comenzar el tratamiento fue ligeramente inferior (zDE -0,939; IC95% -1,401 a -0,477; P < 0,0001) vs. talla media parental (zDE -0,678; IC95% -0,942 a -0,414; P < 0,0000), pero la talla adulta fue cercana a la talla media parental (zDE -0,604; IC95% -0,877 a -0,338; P < 0,0000).

Conclusión. Las niñas con pubertad temprana alcanzan espontáneamente su talla media parental y el análogo de la GnRH no cambia mayormente el crecimiento. Los resultados pueden estar afectados por diferencias entre los estudios seleccionados tanto en la definición de pubertad temprana, como en criterios de inclusión, duración del tratamiento, edad al suspenderlo y definición de talla adulta.

Comentario

Qué se sabe: la pubertad temprana representa la principal causa de consulta en endocrinología pediátrica por la preocupación tanto de los profesionales como de los padres. El tratamiento con un análogo de la GnRH a veces es un intento de mejorar la talla adulta.

Qué es lo nuevo: las niñas con pubertad temprana tratadas o no con un análogo de la GnRH alcanzan tallas adultas similares. La talla adulta fue consistente con la talla media parental en niñas con pubertad temprana tratadas o no con un análogo de la GnRH.

• ¿Qué se sabe del tema o cuáles son sus principales características?

• ¿Qué agrega o qué destaca el trabajo que se comenta?

La pubertad precoz se define como la aparición de botón mamario antes de los 8 años de edad. Sin embargo, la pubertad temprana no está tan bien definida y es aquella que comienza entre los 8-10, 7,5-8,5, 8-9, 6-8 años según los diferentes autores. Estas niñas pueden alcanzar el estadio 4 de Tanner antes de los 10 años, y no a la edad normal de $11,9 \pm 1$ años, lo que lleva a problemas psicosociales y según algunos, a una talla más baja.

Este estudio realiza un meta-análisis de artículos previamente publicados entre 1980 y el 30 de junio del 2016 que evalúan la talla final de niñas con pubertad temprana no tratadas y tratadas con un análogo de GnRH.

Los criterios de elección fueron mujeres entre 7 y 10 años, con edad ósea avanzada más de 1 año con respecto a la cronológica, seguidas hasta su talla adulta, sin patología agregada, no tratadas y tratadas con 3,75 mg de un análogo de GnRH por al menos 1 año. Se seleccionaron: 1) 7 estudios de niñas que no fueron tratadas (303 niñas) y que iniciaron su pubertad entre los 7 y 10 años de edad, solo 2 de ellos aleatorizados. La talla adulta alcanzada varió entre 154 y 158,6 cm, muy parecida a la talla genética 153,1 y 161,7 cm. 2) 6 estudios de niñas tratadas con el análogo de GnRH por lo menos durante 1,5 años y que alcanzaron una talla adulta de 154 a 159,6 cm, con talla media parental entre 154,4 y 160,2 cm. La talla final de estas niñas se correlaciona con la talla al diagnóstico y la talla genética. Como conclusión los autores concluyen que el tratamiento debe recomendarse solamente cuando la edad de la menarca y los problemas psicosociales son el motivo de la preocupación.

El efecto del tratamiento con GnRH sobre la ganancia de talla adulta es difícil de valorar. La crítica a estos trabajos es que el efecto del tratamiento sobre

la ganancia de talla se ha analizado comparando la talla adulta alcanzada con la altura predicha al inicio de tratamiento existiendo pocos trabajos con casos control. La predicción de talla según las tablas de Bayley y Pinneau ha sido validada para niños normales; en pacientes con edad ósea avanzada existe una sobreestimación de 3,7-5,9 cm de la altura predicha aun utilizando las tablas de edad ósea avanzada.^{1,2}

Por otro lado, en aquellas niñas nacidas con restricción del crecimiento intrauterino, la pubertad suele ser no solo temprana sino rápida, restringiendo la ganancia de talla durante el empuje puberal.³ Asimismo existen otros casos de pubertad rápida sin causa subyacente y que potencialmente podrían beneficiarse con el tratamiento.^{4,5}

Dra. Titania Pasqualini

Departamento de Pediatría

Sección Endocrinología, Crecimiento y Desarrollo

Hospital Italiano de Buenos Aires

Referencias

1. Bar A, Linder B, Sobel EH, et al. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr* 1995;126(6):955-8.
2. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, et al. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res* 1997;47(2):54-61.
3. Verkauskienė R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2013;80(2):69-77.
4. Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(5):759-66.
5. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000;137(6):819-25.

ARCH DIS CHILD 2017 Jul 13

Niños con condiciones que limitan la vida en unidades de cuidados intensivos pediátricos: un estudio de vinculación de datos en una cohorte nacional

Children with life-limiting conditions in paediatric intensive care units: a national cohort, data linkage study

Fraser LK, Parslow R.

Resumen

Objetivo. Determinar cuántos niños ingresan a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con condiciones que limitan la vida (CLV) y su evolución posterior.

Diseño. Cohorte nacional, estudio de vinculación de datos.

Escenario. UCIPs en Inglaterra

Pacientes. Niños admitidos a UCIP en el Reino Unido (01/01/2004 al 31/03/2015) fueron identificados en la base de datos de la Red de Auditoría de Cuidados Intensivos Pediátricos. La vinculación con las estadísticas de los episodios hospitalarios permitió identificar a los niños con CLV usando la lista codificada de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10).

Medida de resultado principal: se llevó a cabo una regresión logística de efectos aleatorios para evaluar riesgo de muerte en UCIP.

Resultados. El 57,6% (n= 89 127) de las admisiones a UCIP y 72,90% (n= 4821) de las muertes en UCIP ocurrieron en un individuo con CLV. La tasa cruda de mortalidad en UCIP fue 5,4% para aquellos con CLV y 2,7% para aquellos sin CLV. En un modelo ajustado los niños con CLV tuvieron 75% más riesgo de morir en UCIP que aquellos sin CLV (OR 1,75; (IC 95% 1,64 a 1,87). A pesar de que la tasa de supervivencia al año del alta fue 96%, los niños con CLV tuvieron 2,5 veces más riesgo de morir en ese año que los niños sin CLV (OR 2,59; (IC 95% 2,47 a 2,71).

Conclusiones. Los niños con CLV representan una gran proporción de la población de UCIP.

Existe una oportunidad de integrar los servicios de cuidados paliativos pediátricos especializados con el cuidado crítico en pediatría para permitir la elección del lugar de atención para estos niños y sus familias.

Comentario

Condiciones que limitan la expectativa de vida (CLV), condiciones que amenazan la vida (CAV), condiciones crónicas complejas (CCC), niños dependientes de ventilación mecánica prolongada, niños dependientes de tecnología; son varias de las diversas conceptualizaciones construidas para tratar de abordar el cambio epidemiológico que enfrentan las terapias intensivas pediátricas pero también la pediatría en general: el incremento de la incidencia de enfermedades crónicas, complejas y graves en la población pediátrica y su influencia en los procesos y resultados de la atención de estos niños en todos los niveles de cuidado.

En este estudio, Fraser y col.¹ intentaron determinar qué proporción de los ingresos a UCIP corresponde a pacientes con CLV en Inglaterra y cuál era su evolución al egreso y al año después.

Los autores encontraron que los pacientes con CLV tenían mayor tiempo de internación, el doble de mortalidad en UCIP (5,4% vs. 2,7%) y mayor mortalidad al año de egreso, en un vasto análisis de 102 722 pacientes y 154 667 ingresos a UCIP entre enero de 2004 y marzo de 2015.

Desde la perspectiva de la gestión, los pacientes con CLV representaron el 57,6% de las internaciones, 72% de los días-paciente, más del 80% de los pacientes con una estadía mayor a 14 días, el 73% de los óbitos en UCIP y el 87% de las muertes después del alta y dentro del año de egreso.

Aun con falta de datos oficiales y publicaciones argentinas, podemos estimar que algo parecido pasa en nuestro país. Igual que en los países desarrollados, vemos que la mortalidad general en UCIP viene disminuyendo con el paso de los años^{2,3} y en datos no publicados de nuestra UCIP hallamos que el 61% de los pacientes ventilados más de 24 h presentaban alguna CCC.

Este cambio demográfico exige ajustes en todos los niveles de atención, desde el intensivista individual que debe enfrentar nuevos desafíos clínicos, psicológicos, morales y sociales, la microgestión, a nivel de las UCIP individuales, por ejemplo aumentando la integración con los servicios de cuidados paliativos, la mesogestión hospitalaria, para alinear y financiar eficientemente todo el proceso de atención en el hospital y los niveles de macrogestión, que deben diseñar políticas que logren que estos niños maximicen su potencial y calidad de vida, con equidad, justicia distributiva y eficiencia.

Dr. Jorge Selandari

UCIP. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"
Pediatría y UCIP. Sanatorio Güemes

Referencias

1. Fraser LK, Parslow R. Children with life-limiting conditions in paediatric intensive care units: a national cohort, data linkage study. *Arch Dis Child*. 2017. [Epub ahead of print].
2. Datos pediátricos de Programa Nacional de Calidad de Atención de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI-Q) [Consulta: 20 de agosto de 2017] Disponible en: <http://www.hardineros.com.ar/satiq/site/novedades/74>

N ENGL J MED 2017 JUL 27;377(4):329-337.

Ventilación en niños prematuros extremos y función respiratoria a los 8 años de edad

Ventilation in extremely preterm infants and respiratory function at 8 years

Doyle LW, Carse E, Adams AM, Ranganathan S, Opie G, Cheong JLY; Victorian Infant Collaborative Study Group.

Resumen

Introducción. La asistencia respiratoria de los niños prematuros extremos (< 28 semanas de gestación) se ha convertido en menos invasiva, pero no se sabe si dichos cambios en la atención se asocian con mejor función pulmonar a corto o largo plazo. El objetivo fue comparar los cambios a través del tiempo en el uso de ventilación asistida y oxigenoterapia durante el periodo neonatal y la función pulmonar a los 8 años de edad en niños nacidos prematuros extremos.

Métodos. Estudio longitudinal de seguimiento de todos los niños prematuros extremos sobrevivientes, nacidos en Victoria, Australia, en tres periodos –años 1991 y 1992 (225 niños), 1997 (151 niños) y 2005 (170 niños). Los datos perinatales se registraron en forma prospectiva; incluyeron la duración y el tipo de asistencia respiratoria administrada, la duración de la oxigenoterapia y los requerimientos de oxígeno a las 36 semanas de edad. El flujo espiratorio se midió a los 8 años de edad y los valores se convirtieron a puntaje Z para la edad, la talla, el grupo étnico y el género.

Resultados. La duración de la asistencia respiratoria aumentó sustancialmente en el tiempo, con un incremento importante en la duración de la presión positiva continua nasal. A pesar del mayor uso de ventilación menos invasiva, aumentó la duración de la oxigenoterapia y la frecuencia de dependencia de oxígeno a las 36 semanas, y el flujo espiratorio fue peor en 2005 comparado con los periodos anteriores. La diferencia media en los puntajes Z para la relación entre volumen espiratorio forzado en 1 segundo y la capacidad vital forzada, en los periodos 2005 vs. 1991-1992 fue -0,75 (intervalo de confianza [IC] 95% -1,07 a -0,44; P <0,001), y para 2005 vs. 1997 la diferencia media fue -0,53 (IC 95% -0,86 a -0,19; P= 0,002).

Conclusiones. Aunque a través de los años, aumentó en forma sustancial el uso de ventilación menos invasiva después del nacimiento, no

se produjo un descenso significativo en la dependencia de oxígeno a las 36 semanas ni mejoras importantes en la función pulmonar en la infancia.

Comentario

Este es un estudio de seguimiento muy bien organizado de 3 cohortes de prematuros extremos (definidos como menores de 1000 g de peso al nacer y/o menores de 28 semanas de edad gestacional), hasta los 8 años de edad.

La baja deserción genera admiración y envidia (7% para la cohorte de 1991-1992, 6% para la de 1997 y un poco más alta, 14% en la de 2005), y por lo completo y preciso de los datos. Por otro lado representan casi la totalidad de esos niños nacidos en la región (Victoria, Australia).

Los autores del presente trabajo habían publicado previamente otros estudios que mostraron déficits en la función pulmonar en la infancia en prematuros extremos nacidos en la década del 90.^{1,2} En ese período se utilizaba mucho menos la presión positiva continua (CPAP) nasal y prácticamente no se usaba la ventilación no invasiva (vía nasal). El objetivo del presente estudio fue evaluar el impacto de diferentes formas de apoyo respiratorio en la función pulmonar de prematuros extremos al llegar a la edad escolar.

La hipótesis de los autores era que con la tendencia actual a métodos más "suaves" de ventilación y menor frecuencia o duración de ventilación por vía endotraqueal, la función respiratoria a largo plazo sería mejor. Para ello evaluaron la función pulmonar de prematuros extremos nacidos en 2005 cuando llegaron a la edad de 8 años en forma similar a los estudios anteriores.

Los autores confirmaron que la cohorte de 2005 había recibido mucho menos tiempo de ventilación por tubo endotraqueal (prácticamente la mitad) que los niños nacidos en 1991-1992 y en 1997. Sin embargo el tiempo de exposición a algún tipo de asistencia respiratoria (CPAP + asistencia respiratoria mecánica) fue mayor en 2005 y además recibieron oxígeno en forma más prolongada.

Al contrario de lo esperado, la función pulmonar a los 8 años no sólo no era mejor en la cohorte de 2005, sino que tendía a demostrar una mayor frecuencia de obstrucción de la vía aérea en las pruebas de función pulmonar, un antecedente que podría asociarse a enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Estos hallazgos demuestran que muchas de las cosas que asumimos basadas en la fisiología o en el sentido común pueden no ser ciertas. Sin embargo, y antes de aceptar totalmente los resultados y extrapolarlos a lo

que está ocurriendo con nuestros pacientes actuales, debemos reconocer ciertas limitaciones del presente estudio: los estudios de cohorte no demuestran causa efecto; la supervivencia para estos prematuros extremos en 1991 era claramente menor que en 1997 y 2005 por lo que podrían haber muerto muchos de los niños con peor enfermedad pulmonar. Por otro lado los niños en la cohorte de 2005 fueron tratados con más frecuencia con surfactante a pesar del mayor uso de CPAP lo que sugiere que podrían haber tenido una enfermedad pulmonar más grave.

Muchos otros estudios aleatorizados sugieren menor displasia broncopulmonar y mejor pronóstico general con el uso de CPAP precoz.³ Sin embargo, es posible que la liberación del uso de CPAP y su uso prolongado no sean tan beneficiosos como imaginábamos. Desgraciadamente no parece esperable que podamos tener una respuesta a corto plazo en relación a esta duda, dado que es poco probable que puedan desarrollarse nuevos estudios aleatorizados para comparar los métodos "antiguos" y los actuales para apoyo respiratorio de prematuros extremos, y menos aun con un seguimiento tan prolongado y de alta calidad como para aclarar nuestras incógnitas.

Dr. Néstor Vain

Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires

Referencias

1. Doyle LW, Anderson P, Callanan C, et al. Respiratory function at age 8-9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991-1992. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(6):570-6.
2. Hacking DF, Gibson AM, Robertson C, et al. Respiratory function at age 8-9 after extremely low birthweight or preterm birth in Victoria in 1997. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(5):449-55.
3. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD001243.

PEDIATRIC 2017 AUG;140(2). pii:e20163245.

Pérdida del padre y longitud de los telómeros

Father loss and child telomere length

Mitchell C, McLanahan S, Schneper L, Garfinkel I, Brooks-Gunn J, Notterman D.

Resumen

Antecedentes y objetivos. La pérdida del padre durante la infancia tiene consecuencias

negativas en la salud y el comportamiento, pero las consecuencias biológicas son todavía desconocidas. Nuestro objetivo fue examinar como la pérdida del padre se asocia con la función celular estimada por la longitud de los telómeros.

Métodos. Los datos provenían del seguimiento de 9 años del Estudio de Familias Frágiles y Bienestar Infantil, un estudio de cohorte desde el nacimiento en 20 ciudades grandes de EEUU (N= 2420). Las medidas de resultado principales fueron: longitud del telómero en saliva (sTL), reporte materno de la pérdida del padre, y polimorfismos en genes relacionados con señalamiento serotoninérgico y dopaminérgico.

Resultados. A los 9 años de edad, los niños con pérdida del padre tienen telómeros significativamente más cortos (14% de reducción). La muerte del padre tenía la mayor asociación (16 %), seguida por el encarcelamiento (10 %) y la separación y/o divorcio (6 %). Las modificaciones en los ingresos parcialmente influyeron en estas asociaciones (95% en separación y/o divorcio, 30% para el encarcelamiento y 25 % para la muerte). Los efectos son 40% mayores en varones y 90% mayores en niños con alelos de los genes transportadores de serotonina más reactivos en comparación con aquellos con alelos menos reactivos. No se encontraron diferencias por edad al momento de la pérdida del padre o la raza/etnia del niño.

Conclusiones. La pérdida del padre tiene una asociación significativa con sTL en los niños, y es el mayor efecto. Los ingresos económicos explican la mayor parte de la asociación entre el sTL en los niños y separación y/o divorcio, pero mucho menos de la asociación con encarcelamiento o muerte. Esto subraya el importante rol del padre en el cuidado y desarrollo de los niños y apoya la evidencia sobre el fuerte efecto negativo del encarcelamiento del padre.

Comentario

La pérdida del padre durante la niñez, por motivos como su muerte, la separación de los cónyuges o la prisión, tiene efectos negativos sobre la salud física y psicológica de las personas. En el estudio de Mitchell et al. se analizó la relación entre la pérdida del padre durante la niñez y ciertas características biológicas de los procesos de salud y enfermedad, incluyendo la longitud de los telómeros y la acción de genes involucrados en la señalización serotoninérgica y dopaminérgica. La pérdida del padre se asoció con

menor longitud de los telómeros en niños de 9 años, especialmente en casos de muerte (hasta 16% de reducción con respecto a los controles). El efecto fue mayor cuando además de la pérdida se producían cambios considerables en la situación económica de la familia (principalmente en casos de separación), en varones (40% mayor impacto en comparación con las niñas) y cuando en los genes analizados se identificaron variantes asociadas con mayor reactividad al ambiente (90% mayor gravedad). La edad de los niños al momento de la pérdida y el grupo étnico no modificaron significativamente los hallazgos.

Los telómeros son fragmentos de ADN repetitivo presentes en los extremos de los cromosomas, y funcionan como factores de protección durante las divisiones celulares. El envejecimiento se correlaciona con menor actividad de la telomerasa, enzima que mantiene la longitud de estas estructuras, y acortamiento de los telómeros. Cuando los telómeros son excesivamente cortos la célula detiene su división y se inicia su senescencia. El estrés crónico, además de factores como el tabaquismo, la mala calidad del sueño, la enfermedad mental o el menor nivel socioeconómico, se asocia con acortamiento acelerado de los telómeros y envejecimiento celular prematuro, lo que puede repercutir negativamente sobre la salud de los individuos, con mayor morbimortalidad. En el presente estudio se halló que la pérdida del padre durante la niñez es un factor importante relacionado con el acortamiento de los telómeros. Este fenómeno probablemente afecte la salud posterior de los niños, por lo que podría ser usado como un biomarcador de riesgo y eventualmente permitiría diseñar estrategias preventivas.

Dr. Sebastián Menazzi
Hospital Carlos G. Durand

Referencias

- Mitchell C, Hobcraft J, McLanahan SS, et al. Social disadvantage, genetic sensitivity, and children's telomere length. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(16):5944-9.
- Shalev I, Entringer S, Wadhwa PD, et al. Stress and telomere biology: a lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(9):1835-42.
- Marioni RE, Harris SE, Shah S, et al. The epigenetic clock and telomere length are independently associated with chronological age and mortality. *Int J Epidemiol.* 2016;45(2):424-32.
- Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging. *Physiol Rev* 2008;88(2):557-79.
- Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, et al. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch* 2010;459(2):259-68.

JAMA PEDIATR. 2017 AUG 1;171(8):788-797.

Asociación entre uso inicial de cigarrillo electrónico y ulterior consumo de cigarrillo entre adolescentes y adultos jóvenes

Association between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis

Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, et al.

Resumen

Importancia. La implicancia para salud pública de los cigarrillos electrónicos dependen, en parte, de que los cigarrillos electrónicos afecten el riesgo de fumar cigarrillos

Objetivo. Llevar a cabo una revisión sistemática y meta-análisis de estudios longitudinales que evalúen el uso inicial de cigarrillos electrónicos y ulterior consumo de tabaco.

Fuente de datos. Entre el 7 y el 17 de febrero de 2017 se buscaron datos en PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, los abstracts de la 22ª reunión anual de la *Society for Research on Nicotine and Tobacco* (2016), de la 37ª reunión anual de la *Society of Behavioral Medicine* (2016) y de la conferencia del *National Institute Health Tobacco Regulatory Science Program* (2016). La búsqueda incluyó términos indexados y palabras para capturar conceptos asociados a cigarrillo electrónico y cigarrillos tradicionales en artículos publicados a la fecha de la búsqueda.

Selección de estudios: longitudinales que reportaran odds ratios para inicio del consumo de cigarrillo asociado con el uso de cigarrillo electrónico en cualquier momento, o consumo de cigarrillo en los últimos 30 días asociado con uso de cigarrillo electrónico. La búsqueda arrojó 6959 estudios, de los cuales 9 cumplían los criterios de inclusión (17389 adolescentes y adultos jóvenes)

Extracción de datos y síntesis. La calidad de los estudios y el riesgo de sesgo fue evaluada usando la escala de Newcastle-Ottawa y la herramienta de Riesgo de Sesgo en Estudios No-aleatorizados. Los datos fueron agrupados usando meta-análisis de efectos aleatorios.

Resultados. En los 17389 adolescentes y adultos jóvenes, las edades oscilaron entre 14 y 30 años, 56% eran mujeres. Las probabilidades de inicio del consumo de cigarrillo fueron 34,4% para

los que al inicio habían usado cigarrillo electrónico y 7,9% para los que nunca lo habían usado. Las probabilidades acumuladas de consumo de cigarrillo en los últimos 30 días durante el seguimiento fueron de 21,5% para los que habían usado cigarrillo electrónico en los últimos 30 días al inicio y 4,6% para los que no lo habían hecho.

Luego de ajustar por factores demográficos, psicosociales y conductuales de riesgo para el consumo de cigarrillo, el odds ratio acumulado para ulterior inicio del consumo de cigarrillo fue 3,62 (IC 95% 2,42-5,41) para los que alguna vez habían usado cigarrillo electrónico en relación a los que nunca lo habían hecho, y el odds ratio acumulado para el consumo de cigarrillo a los 30 días fue 4,28 (IC 95%, 2,52-7,27) para los que habían usado cigarrillo electrónico en los últimos 30 días al inicio comparados con los que no lo hicieron. Se observó una moderada heterogeneidad entre los estudios ($I^2=60,1\%$).

Conclusiones. El uso de cigarrillo electrónico se asoció con mayor riesgo de ulterior inicio del consumo de cigarrillo y consumo de cigarrillo en los últimos 30 días. Una sólida reglamentación del cigarrillo electrónico puede potencialmente frenar su uso entre los jóvenes y posiblemente limitar la carga de tabaquismo en el futuro.

Comentario

El cigarrillo electrónico (e-cig) surgió como un dispositivo para liberar nicotina sin las miles de sustancias tóxicas que se generan al fumar un cigarrillo común. Sin embargo, diversos estudios muestran que su uso no es inocuo y que genera daños en varios órganos.¹ A pesar de que la Organización Mundial de la Salud no recomienda su uso, éste ha aumentado en casi todos los países gracias a una importante estrategia de marketing.

En nuestro país, ANMAT emitió una resolución en el año 2011 prohibiendo la importación, comercialización, publicidad y promoción de los e-cigs en todo el territorio nacional.² Lamentablemente esto no se cumple y los e-cigs, que se suelen vender con sabores atractivos para los jóvenes (chocolate, banana split, chicle, etc), están al alcance de todos, a precios muy accesibles.

Soneji y colaboradores llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de 9 estudios longitudinales, todos ellos en Estados Unidos, para evaluar la relación entre el consumo de e-cig y el consumo de cigarrillos comunes en jóvenes no fumadores al inicio. Los resultados demuestran que el consumo de e-cigs es un factor de riesgo importante para el inicio del consumo (OR: 3,62 IC 95% 2,42-5,41) y para el

consumo en los últimos 30 días (OR: 4,28 (IC 95 2,52-7,27) de cigarrillos comunes independientemente de otros factores de riesgo demográficos, psicosociales y conductuales asociados con el consumo de cigarrillos comunes.

En Estados Unidos, la encuesta en estudiantes secundarios de 2016 mostró por primera vez una prevalencia de consumo de e-cigs mayor que la de cigarrillos comunes, tanto en estudiantes de la escuela media como en los de la secundaria.³ Este dato alarmante podría revertir el descenso en el consumo de cigarrillos en jóvenes que se observa desde finales de los años 90.⁴

En Argentina, un estudio longitudinal realizado en más de 3000 adolescentes de Buenos Aires, Córdoba y Tucumán mostró que la prevalencia de haber probado un e-cig pasó del 1,8% en 2014 al 7,6% en 2015.⁵ Frente a estos datos sería importante que los pediatras comiencen a interrogar, registrar y advertir acerca del consumo de e-cig durante las consultas con adolescentes.

Dra. Paola Morello

Investigadora

Centro de Estudios de Estado y Sociedad (CEDES)

Referencias

1. Pisinger C, Dossing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med.* 2014;69: 248-60.
2. Disposición 3226/11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Buenos Aires, 5 de mayo de 2011. [Consulta: 29 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/tabaco/images/stories/institucional/pdf/disposicion-anmat-ce.pdf>
3. Jamal A, Gentzke A, Hu SS, et al. Tobacco use among middle and high school students—United States, 2011–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(23):597-603.
4. U.S. Department of Health and Human Services. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2016.
5. Morello P, Perez A, Peña L, et al. Prevalence and predictors of e-cigarette trial among adolescents in Argentina. *Tob Prev Cessation* 2016;2:80.

AÑO XIV

ENERO DE 1943

TOMO XIX. Nº 1

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

SOBRE LA PATOGENESIS Y CLINICA DE LA NEUMONIA
PRODUCIDA POR EL KEROSENE

POR LOS DOCTORES

ERICH NASSAU y S. ROSENBAUM

del Central Hospital from Sick-found of Jewish Workers
Affulah, Palestina

Queremos informar sobre una enfermedad la cual, según las referencias publicadas en la literatura en los últimos 10 años, aparentemente es desconocida o tal vez olvidada en los otros países. Se trata de una afección producida por la absorción de kerosene, usado muy a menudo en este país y que el niño puede llegar a ingerir y como consecuencia, así lo queremos demostrar, produce una enfermedad característica.

Sólo Waring ("Amer Journal M. Soc.", tomo 185, 1933), y Nunn y Martin ("J. A. M. A.", tomo 103, I, 1934), informan sobre una mayor frecuencia en las enfermedades del pulmón en los niños, producidas a consecuencia de envenenamientos con benzina y kerosene. Según los informes de los autores citados se produjeron enfermedades del pulmón en forma de violentas bronquitis o neumonía en una tercera parte de los niños que habían ingerido kerosene. En muchos de los enfermos se manifestaron síntomas nerviosos, seguramente como consecuencia de una reabsorción rápida de los productos tóxicos del kerosene a través de las sensibles paredes alveolares. Como las enfermedades allí relatadas en lo que se refiere al pronóstico y a la evolución clínica concuerdan sólo en parte con nuestras observaciones, creemos tener motivos suficientes para informar sucintamente sobre la afección observada. Tal vez los diferentes derivados del petróleo, ya que es éste complicadamente compuesto, producen diferentes formas de enfermedad en uno u otro país.

Los escasos informes de la literatura toxicológica acerca del petróleo y sus derivados, se basan especialmente en las experiencias de los distritos petrolíferos de los Estados Unidos de Norte América. Se refieren a envenenamientos producidos por el petróleo, cuando éste fué bebido, ya sea con fines de suicidio o por accidente o empleado como recurso terapéutico.

El aire saturado con gases de petróleo al parecer no tiene, según dichos informes, consecuencias perjudiciales para los obreros trabajando al aire libre en tales yacimientos. En talleres cerrados se producen después de un período más o menos largo, enfermedades de la piel, bronquitis catarral crónica, anemia y dispepsias. La absorción de grandes cantidades de petróleo puede producir fuertes envenenamientos. Se presentan dolores de garganta y vientre, vómitos, gastroenteritis y últimamente, pérdida de conocimiento en forma de una profunda narcosis. Pero aún cuando los adultos habían bebido casi un litro de kerosene, no se produjo ningún caso de muerte, pero a estos casos toxicológicamente conocidos, no queremos referirnos aquí. No se nos han presentado hasta ahora y según la experiencia sobre animales, que se relata más adelante no son al parecer la regla después de la absorción de kerosene.

Como consecuencias de la ingestión casual de kerosene en cantidades ínfimas o mayores, en una parte de los niños se presenta una enfermedad aguda de los órganos respiratorios, de la cual no nos informan los libros de toxicología. Queremos referirnos a continuación sobre los caracteres clínicos y la patogénesis de estos cuadros, basándonos en cinco observaciones propias

En todos los casos el kerosene fué bebido por accidente. De los cinco enfermos que se presentaron durante los últimos dos años en nuestra sala de niños, el kerosene fué bebido en el primer caso en un almacén en el cual se visitó un depósito durante un paseo donde el niño encontró una lámpara de kerosene sin mecha, en el segundo y tercer caso, el niño había encontrado la botella de kerosene que estuvo al alcance de sus manos, en el cuarto caso el niño bebió de la canilla de un tambor que se encontraba cerca de la canilla de agua, y el quinto, bebió de un recipiente que contenía kerosene.

Los enfermos eran niños pequeños, cuya edad oscilaba entre los diez y los dos años y medio. Por coincidencia todos los casos se presentaron en los meses de mayo a noviembre (un caso en mayo, dos en junio, uno en setiembre y uno a principios de noviembre), que son los meses calientes en este país, durante los cuales es grande el deseo de los niños de beber todo lo que esté a su alcance. La cantidad del kerosene bebido era generalmente sólo algunos centímetros cúbicos. Pero también estas pequeñas cantidades fueron suficientes para determinar una enfermedad característica.

La primer etapa de la enfermedad se presentó en todos los niños inmediatamente después de haber bebido kerosene, un violento acceso de tos, que a veces pasó en seguida, de modo que no se hizo necesaria la presencia del médico. En otros duró esta tos hasta dos horas. Una parte de los niños trató de escupir los restos del kerosene que habían ingerido. Después de esta primera faz de la enfermedad, durante la cual se trató de sacar el kerosene bebido por medio de lavados gástricos (tres veces) y

por medio de grandes cantidades de leche (una vez), se presentó un corto período de descanso de algunas horas, pasado el cual reaparecieron las molestias que volvieron a presentarse después de 4 a 8 horas. Los niños sufrían dolores localizados en el vientre o en el tórax, intraquietud, respiración tipo Stockes, insomnio (en tres casos a la llegada de la noche) Después de pocas horas, los niños se agravaron, estaban muy postrados y daban la impresión de tener una enfermedad gravísima.

En este estado entra el niño en *la segunda faz de la enfermedad*. 8 a 12 horas después de haber bebido kerosene, se presenta temperatura que se inicia con 38°, elevándose paulatinamente. El examen clínico no denuncia ningún hallazgo objetivo. La revisión en algunos mostró una garganta inflamada. Disnea, respiración tipo Stockes y cianosis que se presentaron precozmente e indicaron la localización de la enfermedad en el aparato respiratorio. En este estado (vale decir, 18 a 24 horas después de haber bebido el kerosene), ingresan los niños al hospital.

El transcurso ulterior de la enfermedad que se presenta a consecuencia de la ingestión de kerosene, fué tan uniforme, que es posible presentar en conjunto el cuadro de la enfermedad

La tercera etapa de la enfermedad es la de un proceso pulmonar agudo febril del tipo infiltrativo, caracterizado por una serie de hechos típicos. En todos los enfermos se notó en seguida un marcado rubor de la piel, que aumentó en algunos hasta tener el aspecto de rash. La causa de este rubor era (como se halló en una investigación capiloscópica) una gran dilatación de los vasos capilares del plexo superior y también la congestión de los vasos horizontales de la red capilar inferior. Los enfermos están muy disneicos, la respiración acelerada, muchas veces penosa, como si cada respiración provocara dolores. Otro síntoma característico es la eliminación de abundante esputo espumoso. Este esputo es a veces tan abundante que llega a formar en la boca de los enfermos numerosas burbujas. El transcurso de la fiebre parece característico en la neumonía por kerosene. Todos los niños tienen temperaturas elevadas. La fiebre que llega el segundo día a su punto más elevado, baja entonces en lisis. Todos los enfermos estaban sin temperatura después de los 7 u 8 días. (Ver cuadro N° 1)

Junto con el descenso de la temperatura mejoró el estado general. El rubor de la piel desapareció, la secreción espumosa terminó, el niño que estaba atormentado por los dolores y el malestar, se tranquilizó. Las alteraciones pulmonares que se pudo hallar clínica y radiológicamente, retrocedieron paralelamente con el mejoramiento general.

Estos procesos pulmonares empezaron clínicamente como cuadros infiltrativos de poca extensión. En un comienzo se auscultaron pocos ruidos adventicios que aumentaron a la terminación del proceso. Algunos de los cambios pulmonares se podían identificar roentgenológicamente como procesos lobulares, pero más a menudo como procesos atelectásicos. El

asiento de la afección pulmonar, que se podía comprobar clínica y radiológicamente, era en todos los casos el lóbulo inferior o medio del lado derecho. Además, se encontró en 2 enfermos cambios análogos, una vez en la región del hilio izquierdo y otra vez en el lóbulo superior izquierdo. Las alteraciones tan notables en la radiografía, habían desaparecido después de 12 días a más tardar

Entre otros hechos, se pudo comprobar durante la enfermedad, en tres veces albuminuria, a veces muy intensa en los primeros días del proceso. Además, se encontró cuatro veces marcada urobilinuria. El cuadro hemático mostró ya en el segundo día una leucocitosis. El número de los leucocitos oscilaba entre 10.000 y 20.000 en los distintos enfermos. Por otro lado, la desviación a la izquierda faltó o fué poco pronunciada. Lo notable, no obstante el cuadro de enfermedad grave y la temperatura elevada, fué que los eosinófilos no desaparecieron. La presión sistólica era en los casos que fué investigado ligeramente aumentada. En tres de los niños se encontró valores que alcanzaban 115/17 mg. de mercurio.

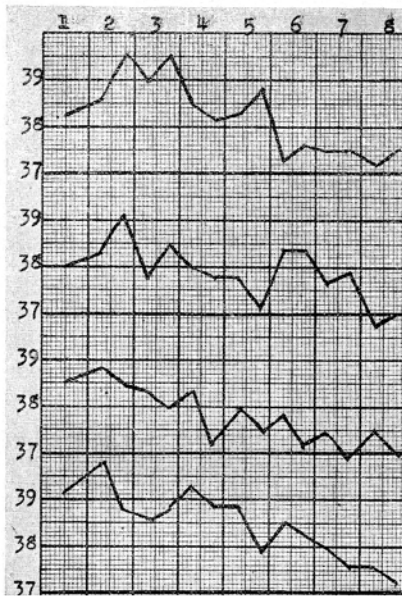
Edad	Accesos de tos	Métodos de eliminación del kerosene	Primeros síntomas generales	Horas a la que aparece la fiebre	Duración de la fiebre	Leucocitosis desviación a la izquierda	Orina
1 año y 9 m.	+	Se administró leche	disnea	12 h.	7 días	16 200 eos. +	album. urobil. +
2 años	++	lavado gástrico	cianosis disnea	6 a 8 horas	8 días	12 000 eos. 4 %	alb. ++ urob. +
2 años	+		Dolores de vientre intranquilid., abatimiento	10 heras	7 días	19 400 eos. 1 %	alb. urobil. +
2 ½ años	+++	lavado gástrico	Resp Stokes dolores en tórax; cianosis	18 horas	7 días	10 200 eos. 4 %	album.
10 mes.	+	lavado gástrico	Ataques dolorosos, intranquilid.	18 horas	6 días	12 000 eos. 4 %	album. -

Acerca de la terapéutica de la enfermedad, poco se puede añadir. No se trató de sacar los restos del kerosene ingerido del estómago. Tres enfermos recibieron Dagenan en dosis corrientes, sin que el transcurso de la enfermedad se hubiera abreviado por ello. La necesidad de este tratamiento en los procesos atelectásicos después de haber ingerido kerosene no la queremos discutir aquí. Por otro lado, es importante el uso de sedativos y narcóticos en los primeros días de la segunda faz de la enfermedad, en que el niño está inquieto y sufre dolores. Por medio de Atropina,

— 7 —

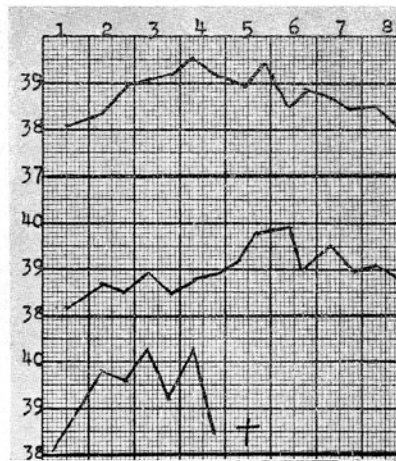
aunque no con éxito decisivo, hemos tratado de disminuir la secreción salival. Se evitó el uso de la Codeína u otros medicamentos similares. Nos parece que la terapéutica indicada es extraer la secreción por medio de un broncoscopio tan pronto como aparecen los primeros síntomas de la enfermedad. Lamentamos tener que confesar que debido a causas ajenas a nuestra voluntad, no estuvimos en condiciones de usar esta terapéutica.

En resumen, se presenta un cuadro clínico, que se podría caracterizar en la siguiente forma más o menos 18 horas después que el niño ha bebido kerosene se presentan síntomas que reflejan el carácter más bien grave de la enfermedad pulmonar



Cuadro 1

Curvas térmicas de cuatro pacientes con neumonía por el kerosene



Cuadro 2

Curvas térmicas de conejos con neumonía experimental por kerosene

Simultáneamente se presenta una temperatura elevada. Como causa de esta temperatura se encuentran procesos infiltrativos o atelectásicos en el tejido pulmonar, de preferencia en el lóbulo inferior derecho y que después de 7 a 8 días comienzan a desaparecer clínica y radiológicamente. El cuadro de la enfermedad se distingue

- 1º Por un rubor de la piel que se puede homologar a un rash.
- 2º Por la producción en gran cantidad de esputos espumosos.
- 3º Por sensaciones sumamente dolorosas a la respiración.

El pronóstico de la enfermedad es favorable.

Todos los casos atendidos (1 en el ambulatorio y 5 internados en la clínica) y dados de alta al cabo de 10 días

¿Cómo se produce este cuadro extraordinario? En primer lugar

se supone que casi con seguridad existe una conexión directa entre el hecho de ingerir kerosene y la aparición de la enfermedad, confirmado por los síntomas de la misma que son siempre idénticos. Ahora bien, se puede responsabilizar al kerosene ingerido los cambios intrapulmonares. Existen las siguientes posibilidades de explicación para la patogénesis de los mismos

1º El kerosene ingerido después de su absorción por el estómago o intestino determina alteraciones del tejido pulmonar, por donde puede eliminarse produciendo secundariamente los cambios del mismo.

2º En el momento de ingerir el kerosene, una parte del mismo puede entrar en las vías respiratorias y determinar. a) por medio de una irritación quimiotóxica, un proceso inflamatorio en los bronquios, o b) penetrando en ciertas ramas bronquiales, una obstrucción seguida de una atelectasia en ciertas zonas del pulmón.

Para aclarar estos puntos hicimos ensayos con animales. A unos pequeños conejos se les administró por medio de una sonda gástrica, bajo narcosis, 5 cm. de kerosene (esta cantidad corresponde a 50 c c en un niño de 15 kg.) Como único resultado en tres experiencias se encontró en los animales falta de apetito durante tres días. No hemos observado trastornos en otros órganos, especialmente en pulmón o una elevación de temperatura no obstante haber registrado la última regularmente por vía rectal. En la segunda serie de ensayos (5 conejos), inyectamos directamente en la tráquea de 1 a 1,5 c c de kerosene teñido con eosina, empleando para ello una aguja fina. Después de 24 horas los animales estaban inquietos y disneicos. Sacrificando los animales en este primer estado de la enfermedad hemos encontrado en uno un 2/3 del lóbulo superior derecho infiltrado e intensamente coloreado con pequeñas ampollas de enfisema, en otro animal sacrificado al tercer día del experimento se encontraron infiltraciones de color lívido en el lóbulo mediano derecho, en un tercero, se observó malestar general, y falta de apetito sin otros síntomas clínicos. En los dos animales restantes se encontraron clínica y radiológicamente, infiltraciones en grandes zonas del pulmón. Ambos animales estaban completamente sanos después de 8 días. Con los animales, en los cuales la autopsia o la radiografía del tórax mostró la existencia de un campo de condensación, se encontró al igual que en los niños enfermos, después de 12 horas temperaturas elevadas de 1,5 a 2º sobre lo normal (35,5º para el conejo)

Para acercarnos más a los hechos que se producen en el niño que bebe por accidente kerosene, hicimos en una tercera serie de ensayos dando de beber a cuatro animales, por medio de una pepita de vidrio, pequeñas cantidades de kerosene (1,5 a 2 c.c.) Los animales tragarón estas cantidades sin dificultad ni resistencia. Y desarrollaron todos ellos procesos pulmonares infiltrativos que se podían apreciar tanto en la radiografía como también si los animales eran sacrificados a tiempo, en la autopsia.

— 9 —

Alrededor de las 24 horas todos los animales empezaron a tener fiebre (39° a 40°), tenían el pelo erizado, estaban miedosos, respirando con difi-

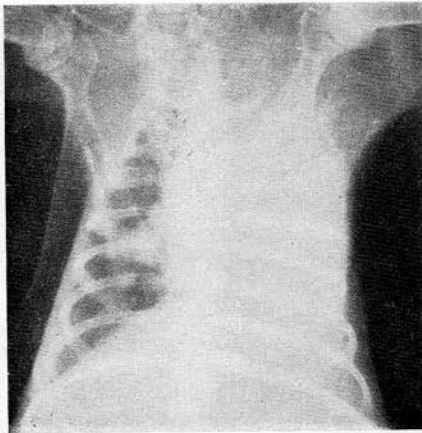


Figura 1

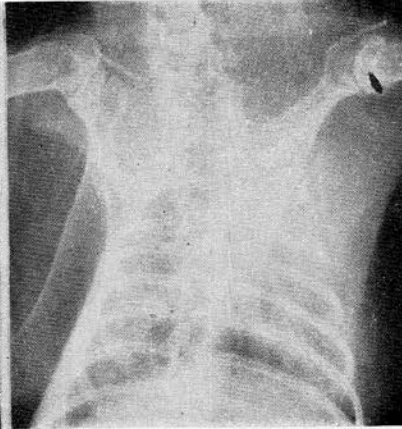


Figura 2

cultad y disneicos. Las ganas de comer habían desaparecido. El período de la enfermedad fué también de 7 a 8 días. Comenzó entonces una convalecencia acompañada de una involución radiológica de los focos.

No murió ningún animal de experiencia por la enfermedad, salvo los que hubiesen sido sacrificados con fines de control anatómico del pulmón. Las alteraciones radiológicas son muy interesantes de seguir (Figs. 1, 2 y 3).

Tres radiografías de un conejo con neumonía experimental por kerosene.



Figura 3

1° Dos días después de la inyección de kerosene. La infiltración al alcanzar su mayor desarrollo.

2° En el quinto día de la enfermedad, empieza la aclaración del proceso.

3° El octavo día de la enfermedad la infiltración está casi desaparecida.

Los intentos de reproducir los cambios pulmonares en forma análoga a lo que sucede en los niños que han bebido kerosene, por medio de

inyecciones intratraqueales o dado a beber el kerosene en pequeñas cantidades, no tuvo éxito en todos los casos. No obstante haber efectuado inyecciones intratraqueales o dado de beber kerosene, quedaron algunos de estos animales sin indicios de enfermedad.

¿A qué conclusiones se llega por medio de estos ensayos?

1º Se puede decir con seguridad los cambios pulmonares después de la ingestión de kerosene, se producen únicamente en el momento en que el mismo alcanza el aparato respiratorio. Desde el estómago o el aparato digestivo el kerosene no produce alteraciones del pulmón, aun tomado en grandes cantidades.

2º Por otro lado, si una parte del kerosene introducido por medio de inyecciones intratraqueales o administrado por vía bucal alcanza a llegar a las vías respiratorias y de allí al pulmón, se producen como consecuencia procesos infiltrativos que, de acuerdo con su localización, a los hallazgos radiológicos y a la fiebre que los acompaña, son muy análogos a los cambios observados en el niño.

Los ensayos hechos en animales para estudiar las consecuencias de la entrada de aceites o grasas en el aparato respiratorio, existen en gran cantidad, pero según nuestra observación de la literatura, no fué aún usado el kerosene en estas investigaciones. No obstante las experiencias sobre aplicación clínica del lipiodol por un lado, y por otro lado de las neumonías por lipoides, que se presentan cuando preparados de parafina, aceite, aceite de hígado de bacalao, grasa de leche, etc., entran en el pulmón de los niños o adultos, demuestran que existen diferencias según sea la grasa empleada

De los resultados de estos ensayos se sabe lo siguiente en 1920 inyectaron Gijesse-Pellisier aceite de oliva en la tráquea de perros y conejos. Resultado infiltración de los alveolos con células mononucleares con grasa fagocitada y células neutrófilas.

En 1922 obtuvieron Cooper y Freer con aceite de chaulmoogra resultados parecidos, pero reacciones más graves, en 1925 las investigaciones de Laughlin con inyecciones de aceite mineral dieron los mismos resultados. El dice que el aceite entra en los alveolos, aunque éste sea usado en pequeñas cantidades por boca o nariz. Pinkerton repitió en 1927 los ensayos con aceite mineral, aceite de hígado de bacalao y leche, con los mismos resultados.

Por otro lado, en lo que se refiere a los interrogantes que plantea la neumonía por kerosene, hay que recordar los ensayos hechos con derivados de la grasa, los cuales fueron reabsorbidos por el intestino, llegando al pulmón para ser eliminados allí, y en parte por los alveolos. Estas grasas se presentaban extracelulares y no causaron ninguna reacción de cuerpo extraño en los alveolos, teniendo distinto comportamiento que el de las grasas aspiradas (Gilbert y Jomier), se demostró la presencia de productos derivados de las grasas (como ácidos grasos, jabones, coleslerina, etc.),

pero nunca las grasas al estado puro. Por lo tanto, no fué posible hallar estas grasas que habían alcanzado las vías respiratorias, al estado puro como sucede con las grasas que por aspiración llegan a las vías aéreas.

Todas las experiencias hechas con animales y los resultados de nuestras investigaciones parecen indicar, que la neumonía por el kerosene en el niño se produce a causa de pequeñas cantidades de kerosene ingeridas, que pasan a la tráquea y los alveolos.

Con esto llegamos a la siguiente conclusión sobre el origen de la neumonía por kerosene en el niño: el kerosene como substancia no irritativa de una fluidez escasa, entra en pequeñas cantidades en las vías respiratorias a causa de la reacción que produce el mal gusto del mismo. El niño se “ahoga”. La consecuencia inmediata es una violenta tos, que trata de eliminar el kerosene de las vías respiratorias. Cuando el éxito de eliminar todo el kerosene no es completo, quedan en los pequeños bronquios, bronquiolos y alveolos, ligeros restos del mismo y provocan allí una respuesta inflamatoria de la mucosa que primeramente es aséptica, con gran eliminación de mucus que se acumulan en los alveolos de determinadas zonas, como consecuencias se cierran con el esputo una parte de los bronquios chicos y medianos determinando una atelectasia. Difícil de explicar es la fiebre que se presentó después de poco tiempo tanto en los niños como en los animales de ensayo. Se supone que también las vías respiratorias, al igual que en el intestino delgado, en alguna forma se mantienen estériles (ya sea mecánicamente, epitelio vibrátil o químicamente bactericidas). Fallan estos mecanismos y la secreción, que se encuentra en los bronquios más finos y en los alveolos, llega a infectarse con las bacterias, que se encuentran en las vías respiratorias superiores, determinando la fiebre.

Sobre los demás procesos determinados por el kerosene que entra en el aparato respiratorio, no podemos decir nada. No sabemos si es eliminado (no fueron encontradas gotas de kerosene en el esputo espumoso), o si es reabsorbido por las paredes alveolares y después dentro del organismo, sigue depositado en las glándulas bronquiales o eliminado por los intestinos o los riñones.

La eliminación por las vías respiratorias es comprobada por el hecho de que la respiración de los niños que han bebido kerosene tiene aún días después un olor característico. Lo segundo se comprueba por las gotas de grasa en las grandes células mononucleares de los alveolos. Tal vez hay que interpretar también el marcado rubor de la piel y la albuminuria de estos enfermos como indicio del proceso de reabsorción en los alveolos.

En resumen Después de la ingestión de kerosene se producen en algunos niños, a causa de una aspiración de ínfimas partes de kerosene en las vías respiratorias, procesos atelectásicos, que son infectados secundariamente y presentan una enfermedad pulmonar infiltrativa de un des-

arrollo característico. Los hechos patogénicos sobre el origen del proceso pulmonar se puede reproducir experimentalmente en animales. Por lo tanto, se está en condiciones de clasificar a la neumonía por el kerosene al lado de las neumonías por aspiración que por el cierre de los bronquios determinan atelectasia. La neumonía por el kerosene tiene cercana analogía con la neumonía lipóidica, que se presenta a causa de la aspiración de parafina en el árbol bronquial, aceite de hígado de bacalao, leche, etc. De ellas se distingue la neumonía por el kerosene, por la falta de un desarrollo crónico del proceso. El kerosene que penetró en las vías respiratorias, al parecer, es pronto eliminado, de manera que se produce solamente una enfermedad aguda que dura aproximadamente una semana.

Resúmenes de trabajos seleccionados publicados en las revistas de las Sociedades de Pediatría del Cono Sur 2016

Selected abstracts of papers published in the journals of the Pediatric Societies of Southern Countries 2016

En la XXII Reunión de Editores de Revistas de Sociedades de Pediatría del Cono Sur, efectuada en Fortaleza, Brasil, el 13 de octubre de 2017, se seleccionaron diez trabajos entre todos los publicados en 2016.

En esta sección los reproducimos por país, según orden alfabético.

Arch Argent Pediatr 2016;114(1):14-22

Abordaje multidimensional de la anemia por deficiencia de hierro en niños menores de dos años de edad del Noreste Argentino. Años 2004-2005

Multidimensional approach to iron deficiency anemia in infants younger than two years old in Northeast Argentina. 2004-2005

Mariana A. Falivene y Gisel L. Fattore

RESUMEN

Introducción. La prevalencia de anemia por déficit de hierro (ADH) es alta en niños menores de dos años, especialmente en poblaciones carenciadas.

Objetivo. Estudiar algunos determinantes sociales y biológicos que se asocian con la ADH en niños de 12 a 23,9 meses de edad de la región del Noreste Argentino durante los años 2004-2005.

Metodología. Diseño transversal. Las variables explicativas fueron organizadas en tres niveles: distal (asistencia alimentaria, necesidades básicas insatisfechas, cobertura médica del jefe de hogar), intermedio (lactancia materna, suplementación con hierro y consumo de hierro) y proximal (estado nutricional, edad gestacional, peso al nacer, edad y sexo). La asociación entre las variables seleccionadas y ADH (Hb < 11 g/dl, ferritina < 12 ng/dl, glóbulos blancos < 15 000/ml) fue examinada con modelos de regresión logística con selección jerárquica de las variables.

Resultados. La falta de asistencia alimentaria [OR 1,85 (1,14; 3,02)] y el consumo inadecuado de hierro [OR 2,60 (1,18; 5,71)] fueron asociados a ADH. Cuanto menor la edad gestacional [OR 0,89 (0,81; 0,97)] y menor la edad en meses [OR 0,90 (0,84; 0,96)], mayor la prevalencia de anemia.

Conclusiones. Este estudio pone en evidencia la estrecha y compleja relación entre los determinantes sociales y una enfermedad altamente prevalente en niños pequeños, como la anemia. Los programas de asistencia alimentaria tendrían un efecto protector sobre la ADH; el consumo de alimentos fortificados mejoraría la ingesta de hierro en los niños menores de dos años de edad. Se resalta, además, la necesidad de realizar evaluaciones del impacto de las políticas sobre la salud de la población.

Palabras clave: anemia ferropénica, factores socioeconómicos, edad gestacional, lactante.

ABSTRACT

Introduction. The prevalence of iron deficiency anemia (IDA) is high among infants younger than two years old, especially in disadvantaged populations.

Objective. To study certain social and biological determinants associated with IDA in children aged 12 to 23.9 months old in Northeast Argentina in the period 2004-2005.

Methodology. Cross-sectional design. Explanatory outcome measures were organized in three levels: distal (food assistance, unmet basic needs, and head of household with medical coverage), intermediate (breastfeeding, iron supplementation, and iron intake), and proximal (nutritional status, gestational age, birth weight, age and sex). The association between selected outcome measures and IDA (Hb < 11 g/dl, ferritin < 12 ng/dl, WBCs < 15 000/ml) was assessed using logistic regression models with hierarchical selection of outcome measures.

Results. Lack of food assistance (OR: 1.85 [1.14, 3.02]) and inadequate iron intake (OR: 2.60 [1.18, 5.71]) were associated with IDA. The prevalence of anemia was higher with a younger gestational age (OR: 0.89 [0.81, 0.97]) and a younger age in months old (OR: 0.90 [0.84, 0.96]).

Conclusions. This study evidences the strong and complex relationship between social determinants and anemia, a disease that is highly prevalent among young children. Food assistance programs may have a protective effect against IDA; consumption of fortified foods may improve iron intake in infants younger than two years old. In addition, emphasis is placed on the need to assess the impact of policies on population health.

Key words: iron deficiency anemia, socioeconomic factors, gestational age, infant.

Texto completo: [ver](#)

Concentración de insulina e índices de insulinosensibilidad en niños y adolescentes sanos

Insulin level and insulin sensitivity indices among healthy children and adolescents

María G. Ballerini, Ignacio Bergadá, María E. Rodríguez, Ana Keselman, Viviana S. Bengolea, Viviana Pipman, Horacio M. Domené, Héctor G. Jasper y María G. Ropelato

RESUMEN

Introducción. Existe escasa información acerca de los valores de referencia de la insulina y de los índices de insulinosensibilidad en pediatría.

Objetivo. Describir la variación de insulina e índices subrogantes de insulinosensibilidad en la etapa pediátrica.

Población y métodos. Variación de la concentración de insulina en ayuno y de los índices subrogantes, como el modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance*; HOMA-IR, por sus siglas en inglés), en niños sanos con la edad, el índice de masa corporal, estadio puberal (EP), la concentración de IGF-I, colesterol total y triglicéridos.

Resultados. Se incluyeron 226 niños sanos (1-18 años). La insulina aumentó con la edad, el índice de masa corporal, el EP, los niveles de IGF-I y triglicéridos ($r = 0,38$; $p < 0,0001$). Los niños prepuberales $> 7,5$ años presentaron mayores valores de insulina [mediana (Pc3 y Pc97) $\mu\text{UI/ml}$: 5,0 (1,7-9,6)] que los prepuberales $\leq 7,5$ años [2,9 $\mu\text{UI/ml}$ (1,3-10,9); $p < 0,01$]. En la pubertad (del EP II al EP V), la insulina fue mayor en las niñas que en los varones [(7,4 (1,8-16,9) versus 5,8 (1,8-12,9); $p < 0,01$]. El índice HOMA-IR aumentó en el grupo prepuberal $> 7,5$ años: 1,1 (0,3-2,0) versus niños $\leq 7,5$ años: 0,6 (0,3-1,4; $p < 0,01$). Los grupos puberales presentaron niveles más elevados de insulina y de HOMA-IR respecto de los niños prepuberales ($p < 0,001$).

Conclusiones. La insulina y el índice HOMA-IR mostraron los cambios fisiológicos conocidos en niños y adolescentes. Valores de insulinemia en ayuno de 10 $\mu\text{UI/ml}$ en prepúberes y 17 $\mu\text{UI/ml}$ y 13 $\mu\text{UI/ml}$ en niñas y niños púberes respectivamente pueden ser considerados como valor límite aceptable en niños sanos. HOMA-IR $> 2,0$ y $> 2,6$ en prepúberes y púberes, respectivamente, podrían alertar a los pediatras sobre un posible estado de insulinoresistencia.

Palabras clave: pediatría, insulina, rangos de referencia, resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Introduction. Information on insulin reference values and insulin sensitivity indices in the field of pediatrics is scarce.

Objective. To describe insulin range and insulin sensitivity surrogate indices during childhood.

Population and methods. Fasting insulin level range and surrogate indices, such as the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), among healthy children and adolescents by age, body mass index, pubertal stage (PS), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), total cholesterol, and triglycerides.

Results. Two hundred and twenty-six healthy children and adolescents (1-18 years old) were included. Insulin increased with age, body mass index, pubertal stage, IGF-1 and triglyceride levels ($r^2 = 0,38$, $p < 0,0001$). Prepubertal children $> 7,5$ years old had higher insulin levels [median (P3 and P97) $\mu\text{IU/ml}$: 5.0 (1.7-9.6)] than prepubertal children $\leq 7,5$ years old [2.9 $\mu\text{IU/ml}$ (1.3-10.9), $p < 0.01$]. During puberty (from PS II to PS V), insulin was higher in girls than in boys [7.4 (1.8-16.9) versus 5.8 (1.8-12.9), $p < 0.01$]. The HOMA-IR index increased in the group of prepubertal children $> 7,5$ years old: 1.1 (0.3-2.0) versus children $\leq 7,5$ years old: 0.6 (0.3-1.4, $p < 0.01$). The insulin level and HOMA-IR results were higher in pubertal children compared to the prepubertal group ($p < 0.001$).

Conclusions. Known physiological changes were observed in both insulin levels and the HOMA-IR index among children and adolescents. A fasting blood insulin level of 10 $\mu\text{IU/mL}$ in prepubertal children and of 17 $\mu\text{IU/ml}$ and 13 $\mu\text{IU/ml}$ in pubertal girls and boys, respectively, may be considered as an acceptable cut-off value in healthy children. A HOMA-IR value > 2.0 and > 2.6 in prepubertal and pubertal children, respectively, may be considered a warning sign for pediatricians to further investigate insulin resistance.

Key words: pediatrics, insulin, reference ranges, insulin resistance.

Texto completo: [ver](#)

J Pediatr (Rio J) 2016;95(2):464-471

Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children

Sheila Moura Pone, Yara Hahr Marques Hökerberg, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, Regina Paiva Daumas, Tamiris Moura Pone, Marcos Vinicius da Silva Pone, Patricia Brasil

ABSTRACT

Objective. To evaluate the validity of clinical and laboratory signs to serious dengue disease in hospitalized children.

Methods. Retrospective cohort of children (<18 years) hospitalized with dengue diagnosis (2007--2008). Serious dengue disease was defined as death or use of advanced life support therapy. Accuracy measures and area under the receiver operating characteristic curve were calculated.

Results. Of the total (n= 145), 53.1% were female, 69% aged 2-11 years, and 15.9% evolved to the worse outcome. Lethargy had the best accuracy (positive likelihood ratio >19 and negative likelihood ratio <0.6). Pleural effusion and abdominal distension had higher sensitivity (82.6%). History of bleeding (epistaxis, gingival or gastrointestinal bleeding) and severe hemorrhage (pulmonary or gastrointestinal bleeding) in physical examination were more frequent in serious dengue disease (p < 0.01), but with poor accuracy (positive likelihood

ratio = 1.89 and 3.89; negative likelihood ratio = 0.53 and 0.60, respectively). Serum albumin was lower in serious dengue forms (p < 0.01). Despite statistical significance (p < 0.05), both groups presented thrombocytopenia. Platelets count, hematocrit, and hemoglobin parameters had area under the curve <0.5.

Conclusions. Lethargy, abdominal distension, pleural effusion, and hypoalbuminemia were the best clinical and laboratorial markers of serious dengue disease in hospitalized children, while bleeding, severe hemorrhage, hemoconcentration and thrombocytopenia did not reach adequate diagnostic accuracy. In pediatric referral hospitals, the absence of hemoconcentration does not imply absence of plasma leakage, particularly in children with previous fluid replacement. These findings may contribute to the clinical management of dengue in children at referral hospitals.

Key words: dengue; children; sensitivity and specificity; validation studies.

Texto completo: [ver](#)

J Pediatr (Rio J) 2016;92(1):24-31

Costs of hospitalization in preterm infants: impact of antenatal steroid therapy

Joice Fabiola Meneguel Ogata, Marcelo Cunio Machado Fonseca, Milton Harumi Miyoshi, Maria Fernanda Branco de Almeida, Ruth Guinsburg

ABSTRACT

Objective. To estimate the costs of hospitalization in premature infants exposed or not to antenatal corticosteroids (ACS).

Method. Retrospective cohort analysis of premature infants with gestational age of 26–32 weeks without congenital malformations, born between January of 2006 and December of 2009 in a tertiary, public university hospital. Maternal and neonatal demographic data, neonatal morbidities, and hospital inpatient services during the hospitalization were collected. The costs were analyzed using the microcosting technique.

Results. Of 220 patients that met the inclusion criteria, 211 (96%) charts were reviewed: 170 newborns received at least one dose of antenatal corticosteroid and 41 did not receive the antenatal medication. There was a 14-37% reduction of the different cost components in infants exposed to ACS when the entire population was analyzed, without statistical significance.

Regarding premature infants who were discharged alive, there was a 24-47% reduction of the components of the hospital services costs for the ACS group, with a significant decrease in the length of stay in the neonatal intensive care unit (NICU). In very-low birth weight infants, considering only the survivors, ACS promoted a 30-50% reduction of all elements of the costs, with a 36% decrease in the total cost ($p=0.008$). The survivors with gestational age <30 weeks showed a decrease in the total cost of 38% ($p=0.008$) and a 49% reduction of NICU length of stay ($p=0.011$).

Conclusion. ACS reduces the costs of hospitalization of premature infants who are discharged alive, especially those with very low birth weight and <30 weeks of gestational age.

Key words: preterm infant; costs and cost analysis; hospitalization; glucocorticoids.

Texto completo: [ver](#)

Rev Chil Pediatr 2016;87(6):463-467

Costo efectividad y análisis de impacto presupuestario de óxido nítrico inhalatorio neonatal en un hospital desde la perspectiva del sistema público de salud

Cost effectiveness and budget impact analysis of inhaled nitric oxide in a neonatal unit from the perspective of the public health system

Carlos Kilchemmann Fuentes, Carlos Vallejos Vallejos y Andrés Román Navarro

RESUMEN

El óxido nítrico inhalatorio (ONi) es actualmente la terapia de primera línea en la insuficiencia respiratoria hipoxémica grave del recién nacido; la mayor parte de los centros neonatales de regiones en Chile no cuentan con esta alternativa terapéutica. **Objetivo.** Determinar el costo-efectividad del ONi en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria asociada a hipertensión pulmonar del recién nacido, comparado con el cuidado habitual y el traslado a un centro de mayor complejidad. **Pacientes y método.** Se modeló un árbol de decisiones clínicas desde la perspectiva del sistema de salud público chileno; se calcularon razones de costo-efectividad incremental (ICER), se realizó análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, se estimó el impacto presupuestario, software: TreeAge Health Care Pro 2014.

Resultados. La alternativa ONi produce un aumento promedio en los costos de 11,7 millones de pesos por paciente tratado, con una razón de costo-efectividad incremental comparado con el cuidado habitual de 23 millones de pesos por muerte o caso de oxigenación extracorpórea evitada. Al sensibilizar los resultados por incidencia, encontramos que a partir de 7 casos tratados al año resulta menos costoso el óxido nítrico que el traslado a un centro de mayor complejidad.

Conclusiones. Desde la perspectiva de un hospital regional chileno incorporar ONi en el manejo de la insuficiencia respiratoria neonatal resulta la alternativa óptima en la mayoría de los escenarios posibles.

Palabras clave: óxido nítrico; insuficiencia respiratoria; hipertensión pulmonar persistente; análisis costo-efectividad.

ABSTRACT

Inhaled nitric oxide (iNO) is currently the first-line therapy in severe hypoxaemic respiratory failure of the newborn. Most of regional neonatal centres in Chile do not have this therapeutic alternative.

Objective. To determine the cost effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of respiratory failure associated with pulmonary hypertension of the newborn compared to the usual care, including the transfer to a more complex unit.

Patients and method. A clinical decision tree was designed from the perspective of Chilean Public Health Service. Incremental cost effectiveness rates (ICER) were calculated, deterministic sensitivity analysis was performed, and probabilistic budget impact was estimated using: TreeAge Pro Healthcare 2014 software.

Results. The iNO option leads to an increase in mean cost of \$ 11.7 million Chilean pesos (D 15,000) per patient treated, with an ICER compared with the usual care of \$ 23 million pesos (D 30,000) in case of death or ECMO avoided. By sensitising the results by incidence, it was found that from 7 cases and upwards treated annually, inhaled nitric oxide is less costly than the transfer to a more complex unit.

Conclusions. From the perspective of a Chilean regional hospital, incorporating inhaled nitric oxide into the management of neonatal respiratory failure is the optimal alternative in most scenarios.

Key words: nitric oxide; respiratory insufficiency; persistent foetal circulation syndrome; cost-benefit analysis.

Texto completo: [ver](#)

Contaminación intradomiciliaria por material particulado (MP_{2,5}) en hogares de recién nacidos

Indoor air pollution by fine particulate matter in the homes of newborns

René Mauricio Barría, Mario Calvo y Paulina Pino

RESUMEN

Introducción. La contaminación de aire por material particulado (MP) es un importante problema de salud pública. En Chile se ha estudiado la contaminación atmosférica y MP₁₀, y escasamente aire interior y MP_{2,5}. Como los recién nacidos y los lactantes pasan la mayoría del tiempo en el hogar, es necesario evaluar la exposición a la contaminación intradomiciliaria en esta población susceptible.

Objetivo. Determinar la concentración de MP_{2,5} en hogares de recién nacidos e identificar las fuentes de emisión contaminante.

Pacientes y método: en 207 hogares se recolectó la concentración de MP_{2,5} ([MP_{2,5}]) por 24 h y se evaluó la información sociodemográfica y los factores ambientales (calefacción, ventilación, tabaquismo intradomiciliario y aseo del hogar).

Resultados: la [MP_{2,5}] mediana fue 107,5 µg/m³. El antecedente «asma familiar» se asoció a menor [MP_{2,5}] (p = 0,0495). Hogares sin uso de calefacción mostraron la menor [MP_{2,5}] mediana, 58,6 µg/m³, mientras los que usaron leña, parafina, electricidad entre 112,5 y 114,9 µg/m³ y brasero 162,9 µg/m³. Hogares que usaron leña tuvieron diferencias significativas en [MP_{2,5}] mediana (p = 0,0164) al usar estufa de combustión completa (98,2 µg/m³) versus cocina a leña (112,6 µg/m³) y salamandra (140,6 µg/m³). En el 8,7% de los hogares se reportó consumo de cigarrillos, no asociándose a [MP_{2,5}]. La ventilación se asoció a mayor [MP_{2,5}] mediana (120,6 vs. 99,1 µg/m³; p = 0,0039).

Conclusión. Hubo hogares con [MP_{2,5}] elevada, siendo el consumo residencial de leña casi universal y asociado a [MP_{2,5}]. La ventilación natural incrementó el MP_{2,5} interior, probablemente por infiltración desde el exterior.

Palabras clave: contaminación del aire en interior, material particulado, recién nacido.

ABSTRACT

Introduction. Air pollution by particulate matter (PM) is a major public health problem. In Chile, the study has focused on outdoor air and PM₁₀, rather than indoor air and PM_{2,5}. Because newborns and infants spend most of their time at home, it is necessary to evaluate the exposure to indoor air pollution in this susceptible population.

Objective. To determine concentration of PM_{2,5} in the homes of newborns and identify the emission sources of the pollutants.

Patients and method: The PM_{2,5} concentration ([PM_{2,5}]) was collected over a 24 hour period in 207 households. Baseline sociodemographic information and environmental factors (heating, ventilation, smoking and house cleaning), were collected.

Results. The median [PM_{2,5}] was 107.5 µg/m³. Family history of asthma was associated with lower [PM_{2,5}] (P = .0495). Homes without heating showed a lower median [PM_{2,5}], 58.6 µg/m³, while those using firewood, kerosene, and electricity ranged between 112.5 and 114.9, and coal users' homes reached 162.9 µg/m³. Wood using homes had significant differences (P = .0164) in median [PM_{2,5}] whether the stove had complete combustion (98.2 µg/m³) vs. incomplete (112.6 µg/m³), or a salamander stove (140.6 µg/m³). Cigarette smoking was reported in 8.7% of the households, but was not associated with the [PM_{2,5}]. Ventilation was associated with a higher median [PM_{2,5}] (120.6 vs. 99.1 µg/m³, P = .0039).

Conclusion. We found homes with high [PM_{2,5}]. Residential wood consumption was almost universal, and it is associated with the [PM_{2,5}]. Natural ventilation increased MP_{2,5} probably due to infiltration from outside.

Key words: indoor air pollution, particulate matter, infant/newborn.

Texto completo: [ver](#)

Arch Pediatr Urug 2016; 87(2):108-114

Periviabilidad en Uruguay. Conducta perinatal del equipo de salud. Opinión de expertos

*Perinatal viability in Uruguay. Perinatal actions by the health team.
The opinion of experts*

Pablo da Silva, Juan Pablo Gesuele, Gabriela Pereira, Guillermo Pose, Daniel Borbonet

RESUMEN

En Uruguay no se conoce la opinión de los profesionales en relación a cuál sería para ellos la edad límite de viabilidad humana ni su conducta en general cuando se enfrentan a prematuros extremos, motivo por el cual se implementó la encuesta.

Se realizó un trabajo descriptivo, observacional y de corte transversal.

De los 83 encuestados casi 90% o más encuentra muy importante el rol que cumple la familia como participante activo en la toma de decisiones junto al equipo de salud.

Las acciones terapéuticas tomadas a favor de proporcionar un tratamiento proactivo para brindarle posibilidades de sobrevivida al recién nacido (inicio de corticoides, antibióticos profilácticos, útero-inhibición, monitorización de bienestar fetal, derivación a CTI neonatal, etcétera) se hacen más manifiestas a partir de las 24 semanas de edad gestacional en adelante con un porcentaje mayor a 90% en todas las preguntas referidas.

Más de 90% de los médicos neonatólogos y hasta 50% de los médicos ginecólogos no se siente amparado por un marco legal que garantice sus acciones dentro de lo ético y humanamente justificable.

Como conclusión de este trabajo las opiniones manifestadas por los profesionales encuestados es que la viabilidad neonatal se encuentra entre las 24 y 26 semanas, diferenciándose con la franja de edades gestacionales que debaten en la actualidad distintas Sociedades Científicas Internacionales en la materia, muchas de las cuales encuentran su límite entre las 23 a 24 semanas.

Palabras clave: *viabilidad perinatal, prematuridad extrema.*

ABSTRACT

The opinion of professionals in relation to what they understand the age limit for human viability is, or the actions they take in general, when they face premature ends are not known in Uruguay. For this reason, a survey was implemented to learn about this issue. A descriptive, observational and cross-sectional study was conducted.

Almost 90% or even more of the 83 physicians consulted find the role of the family is very important as they are active participants in the making of decisions along with the health team. The therapeutic actions taken geared to providing a proactive treatment to offer the newborn the possibility of survival (initiation of corticoids, prophylactic antibiotics, utero inhibition, monitoring of fetal well-being, and referral to neonatal ICU, etc.) are more obvious as from 24 weeks of gestational age, being it over 90% in all questions referred. Over 90% of neonatologists and up to 50% of gynecologists believe they are acting without a legal framework that guarantees their actions in terms of what is ethically and humanly justifiable. As a conclusion of this study, the opinions by the professionals surveyed is that neonatal viability is between 24 and 26 weeks, differing from the strip of gestational ages international scientific societies debate nowadays, many of which finds the boundary between 23 to 24 weeks.

Key words: *perinatal viability, extreme prematurity.*

Texto completo: [ver](#)

Arch Pediatr Urug 2016; 87(2):87-94

Impacto de la implementación de oxigenoterapia de alto flujo en el manejo de la insuficiencia respiratoria por infecciones respiratorias agudas bajas en un departamento de emergencia pediátrica

Impact of high flow nasal cannula oxygen in the management of acute respiratory failure in a Pediatric Emergency Department

Fabiana Morosini, Patricia Dall'Orso, Miguel Alegretti, Bernardo Alonso, Sebastian Rocha, Alejandra Cedrés, Mariana Más, Graciela Sehabiague y Javier Prego

RESUMEN

Introducción: La oxigenoterapia de alto flujo (OAF) administrada por cánulas nasales, se ha instaurado como una técnica sencilla, fácil de administrar, de bajo costo, sin complicaciones graves, efectiva para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria (IR) en infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB). Su aplicación temprana podría mejorar la evolución de estos niños.

Objetivos: Comunicar la primera experiencia con OAF en niños con IRAB en un Departamento de Emergencia Pediátrica (DEP). Compararla con una cohorte histórica de niños que no la recibió.

Métodos: Estudio descriptivo, prospectivo (1 de junio de 2013-20 de setiembre de 2013). Todos los niños tratados con OAF en DEP del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Criterios de inclusión: <2 años con IRAB viral con IR y score de Tal >8 o >7 mantenido, apneas reiteradas, saturación de oxígeno <90% con O₂ por máscara de flujo libre. Criterios de exclusión: pCO₂ >70 mmHg, pH <7,2, depresión de conciencia, falla hemodinámica.

Resultados: OAF 36 niños; mediana 4 meses; bronquiolitis 83%; VRS+ 58%. Destino pacientes en OAF: cuidados moderados 78%, UCI 22%, AVM 22%. No complicaciones ni fallecimientos. Cohorte histórica: 91 niños con IRAB no tratados con OAF. Cohorte histórica: UCI: 40 (44%) versus OAF (p=0,0005). AVM: cohorte histórica 30 (33%) versus OAF (p=0,026). Menores 6 meses: con OAF AVM 5 (19%), cohorte histórica: 25(45%) (p=0,026).

Conclusiones: En un porcentaje elevado de pacientes fue posible evitar el ingreso a UCI. La necesidad de AVM en menores de 6 meses con OAF fue significativamente menor. La incorporación temprana de OAF en las IRAB graves modificó la forma de tratamiento de estos pacientes en la emergencia.

Palabras clave: terapia por inhalación de oxígeno, infecciones del sistema respiratorio, insuficiencia respiratoria, tratamiento de urgencia.

ABSTRACT

Introduction: High flow nasal cannula oxygen (HFNC) has become a simple, easy to implement, non-expensive technique, without serious complications, to treat respiratory failure in lower respiratory tract infections (LRTI). Its early implementation could improve outcome in these children.

Objectives: To communicate the first experience with HFNC in children with LRTI in a Pediatric Emergency Department. To compare it with a historical cohort of children who did not receive HFNC.

Methods: Descriptive, prospective study (01/06/13-20/09/2013). Every child treated with HFNC in the Emergency Department –Pereira Rossell Hospital. Inclusion criteria: <2 years old with viral LRTI, respiratory failure and Tal score >8 or persistent >7, persistent apnea, oxygen saturation <90% with O₂ mask. Exclusion criteria: pCO₂ >70 mmHg, pH <7.2, depression of consciousness, hemodynamic failure.

Results: HFNC 36 children; median age 4 months; bronchiolitis 83%; VRS+ 58%. Destination HFNC patients: admission 78%, PICU 22%, MV 22%. No complications, no deaths. Historic cohort: 91 children with LRTI not treated with HFNC; PICU: 40(44%) vs. HFNC (p=0.0005). MV: historic cohort 30(33%) vs. HFNC (p=0.026). Younger than 6 months: HFNC 5(19%), historic cohort: 25(45%) (p=0.026).

Conclusions: Admission to PICU was prevented in a high number of patients. Need for MV in patients younger than 6 months with HFNC was significantly lower. The early application of HFNC in severe LRTI modified the treatment of these patients in the emergency department.

Key words: oxygen inhalation therapy, respiratory tract, infections, respiratory insufficiency, emergency treatment.

Texto completo: [ver](#)

Pediatr (Asunción) 2016; 43(2):115-122

Diversidad de adenovirus detectados en niños menores de 5 años hospitalizados por infección respiratoria aguda baja en Paraguay, 2010-2013

Diversity of adenoviruses detected in children less than 5 years of age hospitalized with lower acute respiratory infection in Paraguay, 2010-2013

Julio C. Barrios, Graciela Russomando y Emilio E. Espínola

RESUMEN

Los adenovirus humanos (HAdV) causan una diversidad de patologías que pueden ser leves o incluso mortales en pacientes vulnerables. Su evolución ocurre conforme actúa una presión de selección; por ejemplo, la recombinación genética genera cepas híbridas que pueden ser más infectivas o más patogénicas que las parentales. Este estudio buscó determinar la diversidad de HAdV circulantes en niños paraguayos menores de 5 años hospitalizados por infección respiratoria aguda baja, mediante el uso de herramientas de biología molecular y bioinformática, para lo cual fueron amplificadas los genes hexon, penton y fibra en 26 muestras de aspirados nasofaríngeos. Se demostró la circulación de tres especies: B (4/26), C (21/26), y D (1/26), así como también eventos de recombinación en el aislado correspondiente a HAdV-D, al menos con tres genotipos distintos (D49, D9 y D15). Los HAdV-D están asociados a enfermedades gastrointestinales, oculares y, menos comúnmente a infecciones respiratorias. Sin embargo, recientemente se han reportado cambios en el comportamiento de estos virus debido a recombinación, lo que les permite expandir su repertorio de células huésped. Estos datos amplían los conocimientos acerca de la diversidad genética de HAdV en el Paraguay y apoyan fuertemente la importancia de los análisis genómicos mediante herramientas bioinformáticas en la vigilancia epidemiológica de las cepas recombinantes emergentes de HAdV.

Palabras clave: Infección respiratoria aguda baja, adenovirus, secuenciación ADN, análisis bioinformático, recombinación.

ABSTRACT

Adenoviruses cause a variety of diseases that range from mild to fatal in vulnerable patients. Its evolution occurs as a process of selection pressure; for example, genetic recombination generates intermediate strains that can be more infectious or pathogenic than parental strains. This study sought to determine the diversity of circulating adenoviruses in Paraguayan children less than 5 years of age hospitalized with acute lower respiratory infection, by using molecular biology and bioinformatics tools, though amplification of penton, hexon and fiber genes in 26 samples of nasopharyngeal aspirates. It was demonstrated the circulation of three species: B (4/26), C (21/26), and D (1/26), as well as recombination events corresponding to the HAdV-D isolate, with at least three different genotypes (D49, D9 y D15). The HAdV-D are associated with gastrointestinal or ocular diseases, and less commonly with respiratory infections. Recently, however, it has been reported changes in behavior of these viruses due to recombination, allowing them to expand their host cell repertoire. These data extend the knowledge about the genetic diversity of HAdV in Paraguay and strongly support the importance of genomic analysis using bioinformatics tools in epidemiological surveillance of emerging recombinant strains of HAdV.

Key words: acute lower respiratory tract infection, adenovirus, DNA sequencing, bioinformatic analyses, recombination.

Texto completo: [ver](#)

Pediatr (Asunción) 2016;43(1):45-51

Tratamiento con solución salina hipertónica en lactantes hospitalizados con bronquiolitis aguda

Treatment with hypertonic saline in hospitalized infants with acute bronchiolitis

Ricardo Iramain, Alfredo Jara, Julia Coronel, Laura Cardozo, Norma Bogado, Rocio Morinigo, Jesús Lopez-Herce

RESUMEN

Introducción. El edema de las vías aéreas y las secreciones mucosas son características patológicas predominantes en lactantes con bronquiolitis aguda (BA). La nebulización con solución salina hipertónica al 3% (SSH) puede reducir los cambios patológicos y disminuir la obstrucción de la vía aérea.

Objetivos. Evaluar en lactantes con bronquiolitis aguda la eficacia del uso de SSH para disminuir días de internación y mejoría en el score clínico (SC).

Material y métodos: Un total de 106 pacientes (edad media de $5,1 \pm 6,4$ meses) (rango: 1-14 meses) fueron admitidos y reclutados para recibir tratamiento de BA, en tres hospitales: Cátedra de Pediatría del Hospital de Clínicas, Hospital Barrio Obrero, Instituto Privado del Niño. Los pacientes fueron internados en sala de internación común. El periodo de estudio fue de mayo del 2011 a julio del 2014. Se realizó un ensayo clínico, aleatorizado, controlado y a doble ciego, divididos en 2 grupos para recibir solución salina hipertónica (SSH) o solución salina normal (SSN) con epinefrina.

Resultados. Los lactantes del grupo SSH tuvieron importante disminución en los días de hospitalización $1,7 \pm 0,76$ vs $4,9 \pm 2,3$ del grupo SSN, $p < 0,001$. El SC demostró mejoría significativa en el grupo SSH comparando con el grupo SSN ($p < 0,001$).

Conclusiones. La solución salina al 3% con epinefrina es más efectiva que la solución salina normal con epinefrina en pacientes moderadamente severos con bronquiolitis aguda.

Palabras clave: solución salina hipertónica, epinefrina, bronquiolitis aguda.

ABSTRACT

Introduction. Airway edema and mucous secretions are predominant pathological features in infants with acute bronchiolitis (AB). Nebulization with hypertonic saline at 3% (HSS) can reduce the pathological changes and decrease airway obstruction.

Objectives. To evaluate the effectiveness of using HSS in infants with acute bronchiolitis to decrease hospital length-of-stay and improvement in the clinical score (CS).

Material and methods. A total of 106 patients (mean age of 5.1 ± 6.4 months) (range: 1-14 months) were admitted and enrolled for AB treatment in three hospitals: University Hospital, Barrio Obrero Hospital, and the Private Children's Institute. Patients were admitted to regular hospital rooms. The study period was from May 2011 to July 2014. We performed a randomized, controlled, double-blinded clinical trial, dividing the subjects into 2 groups: one to receive hypertonic saline (HSS) or normal saline (NS) with epinephrine.

Results. Infants in the HSS group had a significant decrease in hospital length-of-stay days, 1.7 ± 0.76 vs. 4.9 ± 2.3 in the NS group, $p < 0.001$. The CS showed significant improvement in the HSS group compared to the NS group, $p < 0.001$.

Conclusion. 3% saline with epinephrine is more effective than normal saline plus epinephrine in patients with moderately severe acute bronchiolitis.

Key words: Hypertonic saline, epinephrine, acute bronchiolitis.

Texto completo: [ver](#)

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2017

El siguiente listado incluye a los profesionales que realizaron la revisión de los trabajos enviados a Archivos Argentinos de Pediatría, desde el 22 de noviembre de 2016 hasta el 29 de noviembre de 2017. La dirección editorial les agradece profundamente a todos la muy importante tarea realizada y les expresa un especial reconocimiento a su dedicación y responsabilidad.

Abate Héctor

(Hospital Humberto Notti, Mendoza)

Abeyá Gilardon Enrique

(Ministerio de Salud)

Acastello Eduardo

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Achi Arteaga Jimmy

(Hospital de Clínicas Kennedy, Guayaquil, Ecuador)

Adragna Marta

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Agosta Guillermo

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Aguirre Patricia

(Ministerio de Salud)

Ahumada Luis

(Hospital Misericordia, Córdoba)

Aird Alberto

(Hospital Infantil Municipalidad de Córdoba)

Alonso Guillermo

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Alperovich Ruth

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Álvarez Fernando

(Université de Montréal, Canadá)

Álvarez Juan

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Araujo Beatriz

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Argés Luis

(Hospital Lagomaggiore, Mendoza)

Arias Cau Carolina

(Hospital de Niños Dr. Héctor Quintana, San Salvador de Jujuy, Jujuy)

Arias López María del Pilar

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Armando Romina

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Arpi Lucrecia

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Arroyo Hugo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Ávila Aldana

(Ministerio de Salud, Dirección de Maternidad, Infancia y Adolescencia, CABA)

Avila Silvia

(Hospital Provincial Neuquén)

Avila Eliana

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Avila Elizabeth

(Hospital Eva Peron, Banda del Río de Salí, Tucumán)

Badias Carlos

(Centro Médico Grandoli, Rosario, Santa Fé)

Balanzat Ana

(Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA)

Balestracci Alejandro

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Balinotti Juan

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Barbero Pablo

(Centro Nacional de Genética Médica - ANLIS, CABA)

Barrenechea Marcelo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Barros Sosa Julio César

(Clínica Mayo, Tucumán)

Baselga Patricia

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Basílico Hugo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Bay Luisa

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Bazán de Casella María Cristina

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Bellia Munzón Gastón

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Bengolea Sonia

(Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández", CABA)

Berzategui Juan Pablo

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Berberian Griselda

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Bernaldez Patricia

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Berra Silvina

(CIESS, Escuela de Salud Pública, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba)

Bevilacqua María Silvina

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Boailchuk Ivanna

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Boente María Del Carmen

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Boggiano Emilio

(Sociedad Argentina de Pediatría, CABA)

Boglione Mariano

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Bokser Vivian

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Borda Pablo

(Universidad de Buenos Aires, CABA)

Borrás Mirta

(Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández", CABA)

Bossio Juan Carlos

(INER - ANLIS Ministerio de Salud, CABA)

Botta Priscila

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Botto Hugo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Braslavsky Débora

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Brener Pablo

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Brunetto Oscar

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Bruno Miriam

(Hospital Carlos G. Durand, CABA)

Brussa Marina

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Buamscha Daniel

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Busaniche Julio

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Cabrerizo Silvia

(Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Caletti María Gracia

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Califano Paula

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Callea Michelle

(Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy)

Cammarata Scalis Francisco

(Universidad de Los Andes - Venezuela)

Cancellara Aldo

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Caraballo Roberto

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Cargnel Elda

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Cassella Ricardo

(Sanatorio Sagrado Corazón, CABA)

Castagnaro Eugenio

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Castaños Claudio

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Castillo Salgado Carlos

(Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, EEUU)

Castro Carla

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Ceriani Cernadas Clara

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Cervetto José Luis

(Hospital A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Cervini Andrea Bettina

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Chiriboga Klein Sylvia

(Centro Médico Diagnóstico Famy, Junín, Buenos Aires)

Ciammella Ricardo

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Cioca Mirta

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Ciruzzi María Susana

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Colantonio Guillermo

(Sanatorio Finochietto, CABA)

Conti Roxana

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Contreras Mónica

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Coronel Ana María

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Cossio Bolaños Marco

(Universidad Católica del Maule, Talca, Chile)

Couceiro Cristina

(Hospital. Eva Perón (ex Castex), San Martín, Buenos Aires)

Covas María del Carmen

(Hospital Privado del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires)

Coviello Silvina

(Fundación Infant, CABA)

Crispo Renée

(Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Cuesta Giselle

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Cuestas Eduardo

(Hospital Privado de Córdoba)

D`Agostino Daniel

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

D`Aloi Karina

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

D'Alessandro Virginia

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

De Asúa Miguel

(CONICET, CABA)

De Cristofano Analía

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

De Roodt Adolfo

(Instituto Nacional de Producción de Biológicos - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", CABA)

De Vedia Lautaro

(Hospital de Infecciosas Dr. Francisco J Muñiz, CABA)

Debadiola Francisco

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Debaisi Gustavo

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Del Pino Mariana

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Del Valle Miguel

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Del Valle Fernández Silvia Analía

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Demirdjian Graciela

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Donato Hugo

(Hospital del Niño de San Justo, Buenos Aires)

Drake Ignacio

(Ministerio de Salud)

Drelichman Guillermo

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Dujovne Noelia

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Duran Pablo

(CLAP-OPS Montevideo, Uruguay)

Durán Agüero Samuel

(Colegio de Nutricionistas de Chile)

Durand Consuelo

(Laboratorio de Neuroquímica Dr. Néstor Chamoles, CABA)

Durante Eduardo

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Echazarreta Diego

(Hospital San Juan de Dios de La Plata, Buenos Aires)

Elias Costa Christian

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Ellis Alejandro

(Sanatorio Mater Dei, CABA)

Elmo Mario

(Universidad Nacional de La Matanza, San Justo, Buenos Aires)

Enriquez Diego

(SIMMER Simulación Médica Roemmers)

Enseñat Viviana

(Hospital Británico, CABA)

Ensinck Gabriela

(Hospital de Niños Victor J. Vilela, Rosario, Santa Fe)

Enz Paula

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Espada Graciela

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Exeni Andrea

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Exeni Ramón

(Hospital del Niño de San Justo, Buenos Aires)

Eymann Alfredo

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Fagalde Guillermo

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Falciglia Horacio

(University of Cincinnati College of Medicine, EE UUI)

Fandiño Adriana

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Farez Mauricio

(FLENI, CABA)

Felice María S.

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Felizzia Guido

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Fernández Elvira

(Asociación Argentina de Audiología)

Fernández Pastor Daniel

(Maternidad y Ginecología Nuestra Sra. de las Mercedes de San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Ferraris Verónica

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Ferraro Stella Maris

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Figueroa Sobrero Ángela

(Hospital Materno Infantil San Roque de Paraná, Entre Ríos)

Finkelievich Jorge

(Universidad de Buenos Aires, CABA)

Firmenich Beatriz

(Secretaría de Salud Pública de La Matanza, Buenos Aires)

Flores Rosana

(Hospital Penna, CABA)

Fortini Sebastián

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Francese Andrea

(Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández", CABA)

Frisancho Roberto

(University of Michigan, EE UUI)

Furforo Lilian

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Gabai Paula

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Gaete Laura

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Gagliolo Gisela

(Universidad de Buenos Aires, CABA)

Galich Ana María

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Garategaray Mirta

(Universidad Nacional de La Matanza, San Justo, Buenos Aires)

García Alabarse María Cristina

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

García Burriel José Ignacio

(Hospital Álvaro Cunqueiro, Pontevedra, España)

García Lombardi Mercedes

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Gentile Ángela

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Giachetti Ana

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Giannasi Sergio

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Gioseffi Laura

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Giubergia Verónica

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Giugno Hilda

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Goddard Patricia

(Hospital Alemán, CABA)

González Norma

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

González Fernando

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

González Horacio

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

González Claudia

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

González Ayala Silvia

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

González Negri María Rosa

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

González Pena Hebe

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Grandi Carlos

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Granger Solana

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Grees Susana

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Gregorio Gabriela

(Hospital A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Guemureman Silvia

(Facultad de Ciencias Sociales, UBA, CABA)

Gutter Myriam

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Gutson Karina

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Halac Eduardo

(Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba)

Hassam Amal

(Hospital Humberto Notti, Mendoza)

Heinen Fernando

(Hospital Alemán, CABA)

Hernández Alberto

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Hernández Julieta

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

Hilla Martín

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Indart Javier

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Intruvini Silvia

(Centro de Rehabilitación Infantil cetna (CRI-cetna) Fleni, CABA)

Iolster Tomás

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Irurzun Inés

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Iwanyk Paulina

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Izbizky Gustavo

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Jenik Alejandro

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Jorro Barón Facundo

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Juchli Mariana

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Justich Pablo

(Hospital La Vega, Murcia, España)

Kaminker Patricia

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Kauffman Marcelo

(Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires)

Konicoff Laura

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Kovalskys Irina

(Universidad Favaloro, CABA)

Krauthamer Juan Carlos

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Krochik Gabriela

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Lamy Patricia

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Landry Luis

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Latorre Román Pedro

(Universidad de Jaén, España)

Lavarra Enzo

(Hospital Zonal Esquel, Chubut)

Lavorgna Silvana

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Le Roy Olivos Catalina

(Universidad Católica de Chile)

Legname Marcelo

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Lejarraga Horacio

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Liberatore Diana

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Libster Romina

(Fundación Infant, CABA)

Llera Julian

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Lobos Pablo

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Lonegro Leopoldo

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

López Susana

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

López Luque Juan Carlos

(Hospital Universitario de Basurto, Universidad del País Vasco, España)

Lozano Alejandro

(Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba)

Luedicke Nora

(Ministerio de Salud)

Lupo Ernesto

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Maccario Fernanda

(Hospital de Niños de Rosario, Santa Fé)

Maffey Alberto

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Makarovsky Jorge Adolfo

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Makiya Mónica

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Malvarez Héctor

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Mansilla Celeste

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Mansilla Enrique

(Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA)

Marchione Delfina

(Laboratorio de Neuroquímica Dr. Néstor Chamoles, CABA)

Marciano Beatriz

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Marcó del Pont José

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Marcos Lorenzo

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Martinchuk Migliazza Gisela

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Martínez Carolina

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Martínez Cecilia

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Martínez Ferro Marcelo

(Fundación Hospitalaria, CABA)

Mateos Fernanda

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

May Vera

(IBCLC, Vicente López, Buenos Aires)

Mazas Cecilia

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Mazza Carmen

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Meiorin Silvia

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Melloni Magnelli Laura

(Hospital Regional de Alta Especialidad Materno Infantil, México)

Méndez Ribas José María

(Universidad de Buenos Aires, CABA)

Meritano Javier

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Michelini Alicia

(Hospital Avelino Castellán - Chaco)

Michia Celeste

(Hospital Universitario CEMIC, CABA)

Moggi Luis

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Molledo José

(Fleni, CABA)

Montanari Daniela

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Mora Mabel

(Hospital Materno Infantil de San Isidro, Buenos Aires)

Morello Paola

(Ministerio de Salud)

Moreno Guillermo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Mosca Horacio

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

Moya Martín

(Hospital Universitario de maternidad y neonatología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba)

Mulli Valeria

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Musso Carlos

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Nacul Josefina

(Sanatorio Modelo, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Nadal López Emmanuela

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Nievas Silvia

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Nucifora Silvia

(Hospital del Niño de San Justo, Buenos Aires)

Obregón Gabriela

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Oizerovich Silvia

(AAG Infante Juvenil)

Oleastro Matías

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Oliver Mónica

(Hospital Alemán, CABA)

Oreiro Vilma

(Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Ormaechea Edurne

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Orsi Marina

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Osio Cristina

(Sanatorio Otamendi, CABA)

Ossorio Fabiana

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Ozuna Blanca

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Pacheco Tafi

(Hospital Público Materno Infantil, Salta)

Pacheco Gabriela

(Sanatorio de la Trinidad, CABA)

Palladino Claudia

(Directora provincial Materno infantil, Catamarca)

Papendieck Cristóbal

(Angiopediatria - Grupo de estudio y tratamiento del linfedema, angiomas, malformaciones y síndromes vasculares, CABA)

Parera Victoria

(Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA)

Parisi Claudio

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Parra Adriana

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Pascual Carolina

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Pasqualini Titania

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Pasqualini Diana

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Pérez Augusto

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Pérez Gastón

(Clínica y Maternidad Suizo Argentina, CABA)

Perochena Jorge

(Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario, Santa Fe)

Perroni Carlos

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

Petersen Mario

(Institute on Development & Disability, Oregon USA)

Picón Armando

(Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Ponce Corina

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Prieto Díaz Ignacio

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Puygdevall Juan Carlos

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Questa Horacio

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Quiroga Ana

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Rentería Fernando

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

Repetto Horacio

(Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Repetto Santiago

(Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Rey Rodolfo

(CONICET, CABA)

Rino Pedro

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rivarola Marcelo

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Rocca Ana Marcela

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rodríguez Susana

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rodríguez Hugo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rodríguez Nuñez Iván

(Universidad San Sebastián, Concepción, Chile)

Roggiero Eduardo

(Hospital de Quemados, CABA)

Romero Mariana

(Centro de Estudios de Estado y Sociedad, CABA)

Ronayne de Ferrer Patricia

(Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CABA)

Rosanova María Teresa

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rosental Carlos

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rosso Diego

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Rowensztein Hernán

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Ruggiero Carlos

(Centro Nacional de Genética Médica - ANLIS, CABA)

Ruiz Ana Lia

(Universidad de Buenos Aires, CABA)

Russ Charlotte

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Russo Daniel

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Russo Ricardo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Ruttimann Ricardo

(FUNCEI - Stamboulian, CABA)

Ruvinsky Silvina

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Ruvinsky Raúl

(Hospital Carlos G. Durand, CABA)

Salas Gisela

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Sánchez Celia

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Sánchez Bernal Susana

(Universidad Nacional de Asunción, SANUPAR, Paraguay)

Sánchez La Rosa Cristian

(Policlínica San Cayetano, Tucumán)

Sanmarino Gloria

(CISPAN, Universidad de Buenos Aires, CABA)

Saranz Ricardo

(Universidad Católica de Córdoba, Córdoba)

Sardi Fabiana

(Hospital Pirovano, CABA)

Satragno Daniela

(Fundasamin, CABA)

Scacchi María Florencia

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Schapira Iris

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Schejter Virginia

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Schuldberg Jacqueline

(Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionista Dietistas, CABA)

Sciegata Alberto

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Selandari Jorge

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Setton Débora

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Sialle Marcela

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Sobol Irene

(Universidad Nacional de Lomas de Zamora, Buenos Aires)

Soria Ricardo

(Maternidad Nuestra Señora de las Mercedes, Tucumán)

Sosa Fidel

(Hospital Alemán, CABA)

Sosa Patricia

(Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Soto Adriana

(Hospital de Clínicas Nicolás Avellaneda, Tucumán)

Soto Conti Constanza

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Soto Quintt Erika

(Sanatorio Sarmiento, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Stechina Daniel

(Sociedad Argentina de Pediatría, Reconquista, Santa Fe)

Svetliza Javier

(Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. José Penna" Bahía Blanca, Buenos Aires)

Szlago Marina

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Szyld Demian

(Brigham and Women's Hospital, Boston, EEUU)

Tablado Analía

(Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil, CABA)

Tellería Romina

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Torres Fernando

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Torres Silvio

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Torres Natalia

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Torres Cerino María Verónica

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Trentadue Julio

(Hospital Universitario Fundación Favaloro, CABA)

Urrestarazu Paula

(Hospital Español, CABA)

Urrutia Luis

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Usandivaras Ignacio

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Vainstein Eduardo

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Verna Rodolfo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Vidal Flavia

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Vidaurreta Santiago

(Hospital Universitario CEMIC, CABA)

Vila Fernando

(Hospital Provincial de Rosario, Santa Fe)

Vilar Julieta

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Villa de Villafañe Andrés

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Villasboas Rosa

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Vizmanos Lamotte Gerardo

(Centre Mèdic i Quirúrgic, Andorra)

Voyer Luis

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Waisburg Héctor

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Waisman Mónica

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Waisman Ingrid

(Neoclínica, Río Cuarto, Córdoba)

Zabert Gustavo

(Facultad de Ciencias Médicas UN Comahue, Cipolletti, Río Negro)

Zubizarreta Pedro

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Colaboradores de la sección *Correo de la SAP* del año 2017

Los Editores de *Archivos Argentinos de Pediatría* expresamos nuestro agradecimiento a aquellos profesionales que colaboraron con sus comentarios publicados durante el año 2017 y hacen posible la presencia de esta sección.

Alda Ernesto
Arroyo Hugo A.

Hernández Alberto
Hualde Gabriela

Parra Adriana
Pasqualini Diana

Bernatzky Agustín
Buamscha Daniel

Juchli Mariana L.

Rentería Fernando

Ceriani Cernadas José María
Chang Daniel

Krynski Laura

Saranz Ricardo J.

Llera Julián

Teper Alejandro
Torres Fernando

Dartiguelongue Juan Bautista

Maffey Alberto
Marcó del Pont José
Mariani Gonzalo

Urrutia Luis Eduardo

Fayad Alicia

Vidaurreta Santiago M.

Giugno Hilda

Oleastro Matías
Otero Paula

Waisman Ingrid

Halac Alicia

Causa infrecuente de pancreatitis aguda: migración de la sonda de gastrostomía

Estimado editor:

Quisiéramos publicar en esta sección el caso de un niño con pancreatitis aguda.

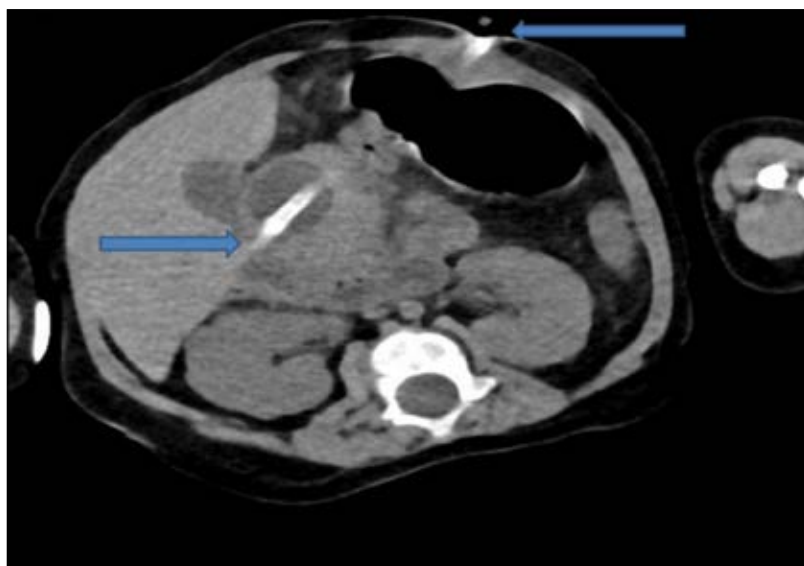
Introducción: en los pacientes pediátricos que sufren enfermedades crónicas, una nutrición adecuada es sumamente importante, ya que la ingesta insuficiente de nutrientes llevará a la inanición. En el caso de los pacientes con síndromes neurológicos y parálisis cerebral, la gastrostomía suele ser el método predilecto para la alimentación enteral. Al aparato intestinal se accede ya sea mediante una sonda nasal o por vía percutánea con una conexión directa al estómago o al yeyuno. Se prefieren las sondas nasogástricas para cubrir las necesidades nutricionales a corto plazo durante un máximo de cuatro semanas, pero es preferible una gastrostomía percutánea para los pacientes pediátricos que requieren alimentación por sonda a largo plazo, ya que es más cómoda, causa una menor desfiguración y es menos traumática que la alimentación nasogástrica. Se emplean técnicas endoscópicas o radiológicas para realizar el acceso percutáneo y así prevenir las complicaciones posteriores a la gastrostomía, las cuales varían de una infección de la herida a una hemorragia, una perforación intestinal, acceso a los órganos intrabdominales e incluso fascitis necrosante y fístula colocutánea.

La pancreatitis aguda provocada por la migración de la sonda luego de una gastrostomía percutánea es muy infrecuente. En la bibliografía relevante se describen casos de complicaciones relacionadas con obstrucción pilórica, que también es infrecuente, en pacientes adultos o de edad avanzada.¹⁻⁵ Por lo tanto, la aparición de pancreatitis en los pacientes pediátricos es sumamente extraña. El objetivo de este manuscrito es evaluar los datos clínicos de un paciente pediátrico con gastrostomía que presentó un ataque de pancreatitis.

CASO

Ingresó a nuestro hospital un varón de 21 meses de edad al que se le había diagnosticado síndrome de Meckel-Gruber y que tenía un drenaje biliar debido a la gastrostomía. Al niño se lo había sometido a una cirugía de encefalocele y tenía insuficiencia renal crónica debido a poliquistosis renal. En los análisis de sangre se observó, en suero, aumento de la ALT (298 U/L), la AST (636 U/L) y la GGT (1243 U/L) y concentraciones extremadamente elevadas de amilasa (640 U/L) y lipasa (890 U/L). En la imagen de la tomografía computarizada abdominal se observó que la sonda Foley para gastrostomía se encontraba cerca del colédoco, atravesaba el píloro y empujaba el capuchón duodenal hacia el antro (*Figura 1*). Luego de retirar la sonda, las concentraciones de las enzimas pancreáticas séricas disminuyeron drásticamente.

FIGURA 1. La sonda Foley para gastrostomía se encontraba cerca del colédoco, atravesaba el píloro y empujaba el capuchón duodenal hacia el antro en la imagen de la tomografía computarizada



DISCUSIÓN

En los pacientes que requieren asistencia alimentaria a largo plazo, durante más de cuatro a seis semanas, el estándar de nutrición enteral actual es la colocación de una sonda de gastrostomía endoscópica percutánea (GEP). Se trata de un método seguro que puede aplicarse con facilidad, por lo que es preferible especialmente en los pacientes con disfagia orofaríngea y con deterioro de la deglución por causas neurológicas.

Una complicación infrecuente es la obstrucción pilórica causada por la GEP, que suele ser causada por el traslado de la sonda de GEP desde el estómago hacia el duodeno, lo que produce una obstrucción parcial o total en este nivel. La migración del globo hacia el píloro, el duodeno y el yeyuno proximal es más probable y puede causar obstrucción en estos niveles.^{6,7} En el caso del paciente que describimos, el problema surgió luego de reemplazar la sonda de GEP con una sonda Foley con globo. En la bibliografía se describen casos relacionados con la aparición de pancreatitis por obstrucción duodenal debido a la oclusión del globo a nivel de la ampolla de Vater.^{8,9} Si bien es bastante infrecuente, puede presentarse en forma de pancreatitis aguda causada por la obstrucción de la ampolla en la segunda porción del duodeno o por la compresión de la cabeza del páncreas y la resultante enfermedad pancreática o biliar obstructiva.^{8,10} Los síntomas inespecíficos incluyen náuseas, vómitos y dolor epigástrico, junto con resultados de laboratorio que indican concentraciones elevadas de las enzimas pancreáticas y hepáticas. La inflamación pancreática, con o sin dilatación de los conductos pancreáticos o de las vías biliares, coinciden con la obstrucción observada en las imágenes.

Este caso destaca la importancia de la colocación correcta de la sonda de gastrostomía y de brindar las instrucciones necesarias a las personas encargadas de cuidar la GEP para garantizar la colocación no problemática de la sonda. Pueden surgir complicaciones, como las observadas en este paciente, si se coloca la GEP en el antro distal, cerca del píloro. Sin embargo, estas pueden evitarse si se coloca la GEP cuidadosamente en el área proximal al antro y al canal pilórico en la curva mayor. Una endoscopia digestiva alta sirve para confirmar fácilmente el diagnóstico. Con control endoscópico, se logra la relajación después de desinflar el globo y se lo lleva nuevamente al estómago.

CONCLUSIÓN

Se debe considerar que los pacientes pediátricos sometidos a la colocación de una sonda de GEP con globo están en riesgo de tener síntomas obstructivos y se los debe controlar mediante endoscopia. Se debe informar adecuada y cabalmente a los pacientes y a sus familiares sobre el uso y el seguimiento de la sonda de GEP, en especial, el control del sector de fijación externa, lo que evitaría las emergencias en esta enfermedad. Como en el caso de nuestro paciente, el uso de una sonda de Foley como sonda de gastrostomía, sin fijación a la piel, puede hacer que la válvula inflada, que atraviesa el estómago y el antro, obstruya la salida de la ampolla de Vater. El resultado final, aunque sea infrecuente, puede ser la pancreatitis. ■

Dr. Tamer Sekmenli, Profesor ayudante^a

Dr. Metin Gündüz, Profesor ayudante^a

Dr. İlhan Ciftci, Profesor asociado^a

Dr. H. Haldun Emiroğlu, Profesor asociado^b

Dr. Mustafa Koplay, Profesor asociado^c

- Facultad de Medicina de Selçuk Üniversitesi, Departamento de Cirugía Pediátrica, Konya, Turquía.
- Facultad de Medicina de Selçuk Üniversitesi, Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Konya, Turquía.
- Facultad de Medicina de Selçuk Üniversitesi, Departamento de Radiología, Konya, Turquía.

Correspondencia:

Dr. Tamer Sekmenli: dr_sekmenli@hotmail.com

REFERENCIAS

- Miele VJ, Nigam A. Obstructive jaundice and pancreatitis secondary to percutaneous endoscopic gastrostomy tube migration. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(11):1802-3.
- Shah AM, Shah N, DePasquale JR. Replacement gastrostomy tube causing acute pancreatitis: case series with review of literature. *JOP.* 2012;13(1):54-7.
- Barosa R, Santos C, Fonseca J. Gastric outlet obstruction: An unusual adverse event of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(1):53-4.
- Hawatmeh A, Alkhateeb A, Arqoub AA, et al. Gastrostomy tube migration complicated with acute pancreatitis: Two case reports with review of literature. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2016;6(1):48-50.
- Netz U, Perry ZH, Mizrahi S. The lost foley catheter. *Am Surg.* 2012;78(9):E407-8.
- Schapiro GD, Edmundowicz SA. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1996;6(2):409-22.
- Date RS, Das N, Bateson PG. Unusual complications of ballooned feeding tubes. *Ir Med J.* 2002;95(6):181-2.
- Imamura H, Konagaya T, Hashimoto T, et al. Acute pancreatitis and cholangitis: a complication caused by a migrated gastrostomy tube. *World J Gastroenterol.* 2007;13(39):5285-7.

9. Guzman Ruiz O, Ramirez Martin Del Campo M, Martinez Litago E, et al. Acute pancreatitis secondary to migration of percutaneous gastrostomy tube. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(6):289-90.
10. Perisleris J, England R, Hull M. Balloon gastrostomy migration leading to acute pancreatitis. *Gut* 2006;55(11):1673-4.

A Rare Cause of Acute Pancreatitis: Gastrostomy Catheter Migration

Dear Editor

We wish to publish in this section the story of a child with acute pancreatitis.

Introduction: in pediatric cases suffering from chronic diseases, adequate nutrition is of utmost importance, as insufficient intake of nutrients will lead to starvation. For patients with neurologic syndromes and cerebral palsy, gastrostomy is often the preferred method for enteral nutrition. Intestinal tract access is realized either with a nasal tube or through the percutaneous route with a direct link to the stomach or jejunum. Nasogastric tubes are preferred for short-term nutritional needs of up to four weeks, but percutaneous gastrostomy is preferred for pediatric patients in need of long term tube feeding, since it is more comfortable, less disfiguring, and not as traumatic as nasogastric feeding. Endoscopic or radiological techniques are employed to obtain percutaneous access in order to prevent complications subsequent to gastrostomy; these can range from wound infection to hemorrhage, intestinal perforation, intra-abdominal organ access, and even necrotizing fasciitis and colcutaneous fistula.

Acute pancreatitis caused by tube migration following percutaneous gastrostomy is very rare. The relevant literature includes instances of complications related to gastric outlet obstruction,

again rare, in senile or adult patients.¹⁻⁵ Therefore, the emergence of pancreatic episodes in pediatric cases is extremely rare. The aim of the present manuscript is to evaluate the clinical findings of a pediatric patient with gastrostomy who experienced a pancreatitis attack.

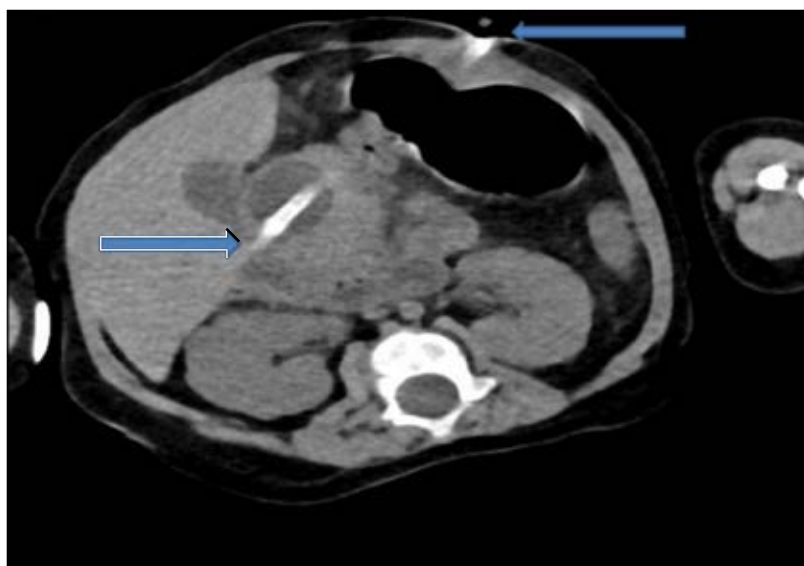
CASE

A 21-month-old boy, who had been diagnosed with Meckel Gruber Syndrome, was admitted to our hospital with bilious drainage from a gastrostomy. The baby underwent surgery for an encephalocele and had chronic renal failure due to polycystic renal disease. His blood serum laboratory report showed elevated serum ALT(298U/L), AST(636U/L), and GGT(1243U/L) levels, with extremely high serum amylase(640U/L)and lipase (890U/L) levels. An abdominal computerized tomography image showed that the Foley gastrostomy catheter was near the choledoch, passing the pylorus and pulling duodenal bulb towards the antrum (*Figure 1*). Subsequent to catheter removal, serum pancreatic enzyme levels decreased dramatically.

DISCUSSION

In cases requiring long term nutritional support of more than four-six weeks, the standard for enteral nutrition is now percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tube placement. This is a safe method that can be applied easily, so it is especially preferred in oropharyngeal

FIGURE 1. The Foley gastrostomy catheter was near choledoch identified passing the pylorus and pulling duodenal bulb towards the antrum on computerise tomography



dysphagia cases and in cases with impaired swallowing functions due to neurological reasons.

A rare complication is PEG-driven gastric outlet tract obstruction, caused most frequently by the passage of the PEG tube from the stomach into the duodenum and resulting in partial or total obstruction at that level. Migration of the balloon to the pylorus, duodenum, and proximal jejunum occurs more readily and can lead to obstructions at those levels.^{6,7} In the case described here, the clinical condition emerged subsequent to PEG tube replacement with a balloon Foley catheter. The literature describes case reports related to the emergence of pancreatitis from duodenal obstruction due to a similar balloon occlusion at the ampulla of Vater level.^{8,9} Although quite rare, this can present in the form of acute pancreatitis caused either by ampullary obstruction at the second part of the duodenum or by pancreatic head compression and a resulting obstructive pancreatic obiliary disease.^{8,10} Nonspecific symptoms are nausea, vomiting, and epigastric pain, accompanied by laboratory results showing elevated pancreatic and liver-associated enzymes. Pancreatic inflammation, with or without dilated biliary and pancreatic ducts, are consistent with obstruction in the images obtained.

The present case highlights the importance of correct gastrostomy tube placement and of provision of the education necessary for caregivers of the PEG site to ensure unproblematic tube placement. Complications, such as those in the present case, can emerge if the PEG is inserted in the distal antrum, close to the pylorus. However, they can be avoided if the PEG is carefully inserted proximal to the antrum and pyloric canal on the greater curve. Upper gastrointestinal system endoscopy can easily confirm the diagnosis. Under endoscopic control, relaxation is achieved subsequent to balloon deflation and withdrawal back to the stomach.

CONCLUSION

Pediatric cases who undergo ballooned PEG tube insertion should be considered at risk for obstructive symptoms and should undergo an endoscopic check. Informing patients and patients' relatives properly and thoroughly about the use and follow-up of the PEG tube,

and especially the control of the external fixation buffer section, may prevent the emergence of this condition. As in the present case, the use of a Foley catheter as a gastrostomy catheter, without fixation to the skin, can cause a blockage of the outlet of the ampulla of Vater by the inflated valve that passes the stomach and antrum. The end result, although rare, can be pancreatitis. ■

REFERENCES

1. Miele VJ, Nigam A. Obstructive jaundice and pancreatitis secondary to percutaneous endoscopic gastrostomy tube migration. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(11):1802-3.
2. Shah AM, Shah N, DePasquale JR. Replacement gastrostomy tube causing acute pancreatitis: case series with review of literature. *JOP* 2012;13(1):54-7.
3. Barosa R, Santos C, Fonseca J. Gastric outlet obstruction: An unusual adverse event of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(1):53-4.
4. Hawatmeh A, Alkhateeb A, Arqoub AA, et al. Gastrostomy tube migration complicated with acute pancreatitis: Two case reports with review of literature. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2016;6(1):48-50.
5. Netz U, Perry ZH, Mizrahi S. The lost foley catheter. *Am Surg* 2012;78(9):E407-8.
6. Schapiro GD, Edmundowicz SA. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6(2):409-22.
7. Date RS, Das N, Bateson PG. Unusual complications of ballooned feeding tubes. *Ir Med J* 2002;95(6):181-2.
8. Imamura H, Konagaya T, Hashimoto T, et al. Acute pancreatitis and cholangitis: a complication caused by a migrated gastrostomy tube. *World J Gastroenterol* 2007;13(39):5285-7.
9. Guzman Ruiz O, Ramirez Martin Del Campo M, Martinez Litago E, et al. Acute pancreatitis secondary to migration of percutaneous gastrostomy tube. *Med Clin (Barc)* 2010;135(6):289-90.
10. Periselneris J, England R, Hull M. Balloon gastrostomy migration leading to acute pancreatitis. *Gut* 2006;55(11):1673-4.

Dr. Tamer Sekmenli, M.D., Assistant Professor^a

Dr. Metin Gündüz, M.D., Assistant Professor^a

Dr. İlhan Ciftci, M.D., Associate Professor^a

Dr. Haldun H. Emiroğlu, M.D., Associate Professor^b and

Dr. Mustafa Koplay, M.D., Associate Professor^c

- a. Selcuk University Faculty of Medicine Department of Pediatric Surgery. Konya, Turkey.
- b. Selcuk University School of Medicine Department of Pediatric Gastroenterology, Konya, Turkey.
- c. Selcuk University School of Medicine Department of Radiology. Konya, Turkey.

E-mail address:

Dr. Tamer Sekmenli: dr_sekmenli@hotmail.com