



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

Editorial

- 290 ¿Podemos revertir el deterioro de la relación médico-paciente?
J. M. Ceriani Cernadas

Comentarios

- 292 El arte como función vital humana
C. G. Musso, et al.
- 293 A Seguro... Sobre incertidumbres, objetividad y
cientificismo
R. La Valle
- 295 La Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC):
objetivos ampliados de la vigilancia
B. Groisman, et al.

Artículos originales

- 298 Opinión de los miembros de la Justicia Nacional
en lo Penal y Civil (Familia) en situaciones de
limitación del soporte vital en pediatría
J. O. Selandari, et al.
- 305 Eficacia y seguridad de la caspofungina en pediatría:
revisión sistemática y metaanálisis
M. T. Rosanova, et al.
- 313 Balance de fluidos y duración de la ventilación
mecánica en niños internados en una Unidad
de Terapia Intensiva Pediátrica
S. Vidal, et al.
- 319 Evaluación de la autopercepción de la aptitud física
y propuesta de normativas en adolescentes escolares
chilenos: estudio EAPAF
M. Cossio-Bolaños, et al.
- 329 Concentración de insulina e índices de
insulinosenibilidad en niños y adolescentes sanos
M. G. Ballerini, et al.
- 337 Validación del índice de comorbilidad para trasplante
hematopoyético en una cohorte retrospectiva de niños
y adolescentes argentinos receptores de trasplante
alotípico
C. M. Figueroa Turienzo, et al.

Comunicaciones breves

- 343 Validez concurrente y confiabilidad interobservador
de la escala de medición de esfuerzo percibido
infantil EPIInfant en niños sanos chilenos
I. Rodríguez-Núñez, et al.

- 347 ¿Está la transfusión de glóbulos rojos asociada a
infecciones nosocomiales en niños críticamente enfermos?
O. E. Naveda Romero, et al.
- 351 Publicación de trabajos presentados en los Encuentros
Nacionales de Investigación Pediátrica de la Sociedad
Argentina de Pediatría: factores involucrados
P. Domínguez, et al.

Artículos especiales

- 355 Derechos de los pacientes con enfermedades que se
asocian con discapacidad: marco legal actual
G. Moya
- 361 Iluminación en unidades de cuidados intensivos
neonatales: actualización y recomendaciones
R. G. Rodríguez, et al.
- 368 Llanto excesivo en los primeros meses de vida. Revisión
P. Kenny
- 374 Corrección
- 375 **Presentación de casos clínicos** (*versión electrónica*)
e224-e271

Pediatría práctica

- 378 Urticaria pigmentosa: aspectos clínicos y terapéuticos
para el pediatra
C. Moll-Manzur, et al.

Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- 385 Enfermedad de Kawasaki: Consenso interdisciplinario e
intersociedades (guía práctica clínica). Versión abreviada
*Sociedad Argentina de Pediatría y Sociedad Argentina de
Cardiología*

¿Cuál es su diagnóstico?

- 391 Leucemia cutis
N. M. Gómez, et al.

Correo de la SAP (*versión electrónica*)

- e272 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años (*versión electrónica*)

- e281 Retardo afectivo y trastornos de conducta en la infancia
T. Reca

Cartas al editor (*versión electrónica*)

- e300-e309

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

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dr. Jorge Lisardo Cabana

Vicepresidenta 1°

Dra. Stella Maris Gil

Vicepresidente 2°

Dr. Omar Leonardo Tabacco

Secretaria General

Dra. María Eugenia Cobas

Tesorero

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Pro-Tesorerera

Dra. María Guinot

Secretario de

Educación Continua

Dr. Fernando Claudio Ferrero

Secretaria de

Actas y Reglamentos

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Secretario de Medios y

Relaciones Comunitarias

Dr. Héctor Leonardo Pedicino

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. Claudia María Palladino

Vocal 1°

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Vocal 2°

Dra. Judit Mabel Kupervaser

Vocal 3°

Dr. Luis Díaz Dellacasa

Coordinación Técnica

Dra. Mariana Rodríguez Ponte

**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. Adriana Aguilar

Dr. Pablo Durán

Dr. Fernando Ferrero

Dra. Hebe González Pena

Dr. Conrado Llapur

Dra. Paula Otero

Dra. Susana Rodríguez

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. Carlos Castillo Durán (Chile)

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

Corrección de estilo: Jezabel Proverbio

Secretaría: Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio

**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): \$ 300. Instituciones: \$ 900.

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>

Editorial

- 290 ¿Podemos revertir el deterioro de la relación médico-paciente?

José M. Ceriani Cernadas

Comentarios

- 292 El arte como función vital humana

Carlos G. Musso y Paula A. Enz

- 293 A Seguro... Sobre incertidumbres, objetividad y cientificismo

Ricardo La Valle

- 295 La Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC): objetivos ampliados de la vigilancia

Boris Groisman, María P. Bidondo, Pablo Barbero y Rosa Liascovich

Artículos originales

- 298 Opinión de los miembros de la Justicia Nacional en lo Penal y Civil (Familia) en situaciones de limitación del soporte vital en pediatría

Jorge O. Selandari, María S. Ciruzzi, Adriel J. Roitman, Fernanda Ledesma, Célida Menéndez y Hernán O. García

- 305 Eficacia y seguridad de la caspofungina en pediatría: revisión sistemática y metaanálisis

María T. Rosanova, David Bes, Pedro Serrano Aguilar, Leticia Cuellar Pompa, Norma Sberna y Roberto Lede

- 313 Balance de fluidos y duración de la ventilación mecánica en niños internados en una Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

Solange Vidal, Augusto Pérez y Pablo Eulmesekian

- 319 Evaluación de la autopercepción de la aptitud física y propuesta de normativas en adolescentes escolares chilenos: estudio EAPAF

Marco Cossio-Bolaños, Pablo Vasquez, Cristian Luarte-Rocha, José Sulla-Torres y Rossana Gómez Campos

- 329 Concentración de insulina e índices de insulinosensibilidad en niños y adolescentes sanos

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

- 337 Validación del índice de comorbilidad para trasplante hematopoyético en una cohorte retrospectiva de niños y adolescentes argentinos receptores de trasplante alogénico

Carlos M. Figueroa Turienzo, Carolina Cernadas, Mariana Roizen, Silvia Pizzi y Raquel Staciuk

Comunicaciones breves

- 343 Validez concurrente y confiabilidad interobservador de la escala de medición de esfuerzo percibido infantil EPInfant en niños sanos chilenos

Iván Rodríguez-Núñez y Carlos Manterola

- 347 ¿Está la transfusión de glóbulos rojos asociada a infecciones nosocomiales en niños críticamente enfermos?

Omar E. Naveda Romero y Andrea F. Naveda Meléndez

- 351 Publicación de trabajos presentados en los Encuentros Nacionales de Investigación Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría: factores involucrados

Paula Domínguez, María F. Ossorio, Eduardo Cuestas, Norberto Giglio, Carlos Grandi, Facundo García-Bournissen, Santiago Vidaurreta, Jaime Altcheh y Fernando Ferrero

Artículos especiales

- 355 Derechos de los pacientes con enfermedades que se asocian con discapacidad: marco legal actual

Graciela Moya

- 361 Iluminación en unidades de cuidados intensivos neonatales: actualización y recomendaciones

Roberto G. Rodríguez y Andrea E. Pattini

- 368 Llanto excesivo en los primeros meses de vida. Revisión

Patricio Kenny

- 374 Corrección

- 375 **Presentación de casos clínicos** (versión electrónica) e224-e271

Pediatría práctica

- 378 Urticaria pigmentosa: aspectos clínicos y terapéuticos para el pediatra

Catherina Moll-Manzur, Esteban Araos-Baeriswyl, Camila Downey y María T. Dossi

Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- 385 Enfermedad de Kawasaki: Consenso interdisciplinario e intersociedades (guía práctica clínica). Versión abreviada Sociedad Argentina de Pediatría y Sociedad Argentina de Cardiología

¿Cuál es su diagnóstico?

- 391 Leucemia cutis

Noelia M. Gómez, Cristina Battagliotti, Silvina Sartori y Gabriela Gea Sánchez

Correo de la SAP (versión electrónica)

- e272 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años (versión electrónica)

- e281 Retardo afectivo y trastornos de conducta en la infancia

Telma Reca

Cartas al editor (versión electrónica)

- e300-e309

Editorial (full text in e-version)

290 Is it possible to revert doctor-patient relationship deterioration?

José M. Ceriani Cernadas

Comments (full text in e-version)

292 Art as a vital human function

Carlos G. Musso and Paula A. Enz

293 Nothing is certain... A comment on uncertainty, objectivity and scientism

Ricardo La Valle

295 The National Network of Congenital Anomalies: Extended goals for surveillance

Boris Groisman, María P. Bidondo, Pablo Barbero and Rosa Liascovich

Original articles (full text in e-version)

298 Opinions of members of the National Civil (Family Proceedings) and Criminal Courts in withholding or withdrawing of life support situations in pediatrics

Jorge O. Selandari, María S. Ciruzzi, Adriel J. Roitman, Fernanda Ledesma, Célida Menéndez and Hernán O. García

305 Efficacy and safety of caspofungin in children: systematic review and meta-analysis

María T. Rosanova, David Bes, Pedro Serrano Aguilar, Leticia Cuellar Pompa, Norma Sberna and Roberto Lede

313 Fluid balance and length of mechanical ventilation in children admitted to a single Pediatric Intensive Care Unit

Solange Vidal, Augusto Pérez and Pablo Eulmesekian

319 Assessment of self-perception of physical fitness and proposal for standards among Chilean adolescent students: the EAPAF study

Marco Cossio-Bolaños, Pablo Vasquez, Cristian Luarte-Rocha, José Sulla-Torres and Rossana Gómez Campos

329 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 and María G. Ropelato

337 Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index in a retrospective cohort of children and adolescents who received an allogeneic transplantation in Argentina

Carlos M. Figueroa Turienzo, Carolina Cernadas, Mariana Roizen, Silvia Pizzi and Raquel Staciuk

Brief reports (full text in e-version)

343 Concurrent validity and interobserver reliability of the EPIInfant pediatric perceived exertion rating scale among healthy Chilean children

Iván Rodríguez-Núñez and Carlos Manterola

347 Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in critically ill children?

Omar E. Naveda Romero and Andrea F. Naveda Meléndez

351 Publication of abstracts presented at the National Pediatric Research Meetings of the Argentine Society of Pediatrics: Related factors

Paula Domínguez, María F. Ossorio, Eduardo Cuestas, Norberto Giglio, Carlos Grandi, Facundo García-Bournissen, Santiago Vidaurreta, Jaime Altcheh and Fernando Ferrero

Special articles

355 Rights of persons with conditions associated with disability: Current legal framework (full text in e-version)

Graciela Moya

361 Neonatal intensive care unit lighting: update and recommendations (full text in e-version)

Roberto G. Rodríguez and Andrea E. Pattini

368 Excessive crying in infants in the first months of life. Review

Patricio Kenny

374 Correction

375 Case reports e224-e271

Practical pediatrics

378 Urticaria pigmentosa: clinical and therapeutic aspects for the paediatrician

Catherina Moll-Manzur, Esteban Araos-Baeriswyl, Camila Downey and María T. Dossi

Sociedad Argentina de Pediatría Commissions, Committees and Working Groups

385 Kawasaki disease: interdisciplinary and intersocieties consensus (clinical guidelines). Brief version

Sociedad Argentina de Pediatría and Sociedad Argentina de Cardiología

What is your diagnosis?

391 Leukemia cutis

Noelia M. Gómez, Cristina Battagliotti, Silvina Sartori and Gabriela Gea Sánchez

Selected papers from current literature

e272 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

e281 Affective impairment and behavioral disorders in childhood

Telma Reca

Letters

e300-e309

¿Podemos revertir el deterioro de la relación médico-paciente?

Is it possible to revert doctor-patient relationship deterioration?

En recientes décadas, la medicina desarrolló promisorios avances en el diagnóstico, tratamiento, y pronóstico de enfermedades graves. No obstante, este proceso suele ser apabullante y entonces enfrenta múltiples obstáculos ya que es notorio que el progreso ininterrumpido no puede ser beneficioso y perjudica los aspectos científicos y éticos, como también los económicos.

Parecería que en una medicina tan mercantilizada los principales problemas son percibidos como si se trataran solo de crisis del gerenciamiento. Es así que el lenguaje médico está cada vez más dominado por el mercado y permanentemente escuchamos las palabras: costos, deducciones, copagos, clientes, etc.

Por lo tanto, progresivamente estamos observando que la medicina va perdiendo los indispensables propósitos que hacen al arte, mientras la ciencia crece. De ahí que suele surgir la pregunta, ¿son indispensables el máximo conocimiento y los elevados recursos financieros, para resolver el problema de la mayor parte de los pacientes? La respuesta es no, ya que la inmensa mayoría de los trastornos de la salud pueden solucionarse con una práctica clínica adecuada sin necesidad de recurrir a análisis auxiliares ni a la tecnología moderna. Sin embargo, para hacer lo racionalmente necesario, debemos disponer de un buen juicio clínico y en todo momento aceptar la incertidumbre, indispensable para ejercer una adecuada práctica médica.

Una de las metas de la medicina se apoya en los siguientes conceptos: *"A pesar de todos los avances científicos, los seres humanos van a continuar enfermando y muriendo. El dolor y el sufrimiento seguirán siendo parte de la naturaleza humana. Una medicina prudente equilibrará sus avances contra la enfermedad, pero con un sentido perdurable de que su papel principal es ayudar a las personas a vivir vidas lo más saludables que se pueda, dentro de los límites de un ciclo vital finito"*.¹

El arte, cualquiera sea, proviene de lo más íntimo del ser humano como manifestación de sus deseos y sentimientos que en general se orientan a crear algo bueno, bello, agradable... Lo podríamos definir como *"La capacidad o habilidad de hacer algo, a través del conocimiento y la práctica"*.

El arte médico, a diferencia de otro arte, nos permite estar cerca del paciente y buscar el

restablecimiento de un estado natural, a través de la ciencia, pero sobre todo mediante la ayuda, el afecto, el consuelo, la compasión.² La ciencia quiere encontrar algo y el arte quiere llevar a cabo algo.

La relación médico-paciente forma parte del arte y es sin duda uno de los aspectos esenciales de nuestra profesión. Es notorio que el principal deseo de los pacientes y los padres es recibir del médico una atención que les permita desarrollar confianza en él. Como seres humanos, sabemos que la confianza es algo esencial en todas nuestras relaciones y por lo tanto no puede estar ausente del quehacer médico.

Hay varias opiniones de los pacientes cuando se les preguntan que es para ellos ser un buen médico. En una revisión sistemática sobre las prioridades de los pacientes, la primera fue *"humanismo"*, luego: *"competencia, tiempo en la consulta y participar en las decisiones"*.³ En otro estudio la mayor importancia fue *"que el doctor me escuche y no me esté apurando"*⁴ y en otro la primera elección de los pacientes sobre las habilidades interpersonales del médico fue: *"que me dé confianza"*.⁵

Para una apropiada relación como pediatras debemos entender algunos aspectos de nuestro encuentro con los padres y adolescentes. Aun cuando varios lo suponen, la simpatía no es para nada suficiente, necesitamos cultivar la empatía, que significa ser capaz de interpretar lo que los padres nos dicen, como si estuviéramos *"dentro"* de ellos. Es mucho más que abordar el problema, requiere comprender el dilema y el sufrimiento que padecen.

Para eso es necesario escucharlos sin prisa, descifrar sus angustias y temores, como también mantener en nuestra conducta el foco centrado en el mejor interés del hijo y su familia. Asimismo, tenemos que reconocer las limitaciones culturales de los padres y hablarles en un lenguaje llano para ayudarlos a que expresen sus sentimientos. Hay unas treinta mil palabras que solemos usar los médicos y que nuestros pacientes no conocen.⁶

Debemos emplear las mejores herramientas para así poder evitar una inadecuada comunicación. De otro modo nos puede suceder lo que señaló Abraham Maslow, prestigioso psicólogo estadounidense y uno de los fundadores de la psicología humanística, que

con precisión y cierto humor dijo: “Cuando la única herramienta que dispones es un martillo, una infinidad de objetos cobran aspectos de clavos”.

Para nosotros, los médicos, la comunicación suele estar ausente durante nuestra formación, ya sea universitaria como la posterior, lo cual es algo lamentable ya que es mucho más importante que múltiples cosas que nos enseñaron y que no fueron de ninguna utilidad.

Debo remarcar que en mi experiencia, todo lo que aprendí acerca de la relación con los padres se lo debo al Dr. Gianantonio, el siempre presente maestro que fuera nuestro jefe casi 20 años, y cuyo legado se generó principalmente con su ejemplo, que es a mi criterio la mejor y más duradera forma de enseñar.

En nuestra débil y limitada educación médica no nos faltaron solamente conceptos generales de las habilidades comunicativas, sino también otros aspectos, como el uso de la palabra, indispensable en toda comunicación. No es raro encontrar pediatras que tiene buena voluntad de comunicarse apropiadamente con los padres, pero utilizan palabras difíciles que no se entienden, en especial cuando deben enfrentar situaciones complejas en la salud de su hijo, o más notoriamente cuando enfrentan a padres cuyo hijo se va a morir. No pueden aceptar la irremediable evolución fatal de ese niño que es su paciente, lo cual motiva que muchas veces tengan cada vez menos encuentros con los padres y el niño, y se alejan paulatinamente hasta que dejan de verlos, justo cuando más lo necesitaban. Una forma que puede ayudar a revertir esa actitud es el esencial concepto de que la palabra, más allá de ser un puente de las relaciones humanas, es también transmisora de las emociones. Este imprescindible aspecto lo debemos cultivar en nuestra profesión ya que tiene una enorme trascendencia en la comunicación y nos puede ayudar a superar esos momentos tan difíciles.

Es usual observar médicos que evitan las emociones en su práctica ya que presuponen que no corresponden manifestarlas. Esto es un grave error porque inevitablemente los sentimientos están presentes en todo accionar humano y es vano tratar de suprimirlos ante los pacientes.⁷

En la actualidad existe una importante crisis de confianza en los pacientes acerca de su relación con los médicos, siendo que como señalamos, la falta de confianza rompe cualquier relación

humana. Sin duda, la responsabilidad de que ello ocurra es solo nuestra, al no ser conscientes que la desconfianza se debe en buena medida a que desvalorizamos la palabra.⁶

La relación médico-paciente es transversal y por lo tanto debe ser apropiada en todas las instancias de nuestro quehacer, ya sea ante las madres antes y luego del parto, ante los padres de niños hostilizados, en las salas de emergencia y en la consulta ambulatoria. Como señalé, un cuidado especial requiere la comunicación cuando los niños están graves y asimismo, antes del alta hospitalaria donde una deficiente información puede generar errores potencialmente fatales.

Finalmente, deseo enfatizar algunos aspectos. Es imprescindible que reflexionemos críticamente sobre nuestra conducta cuando nos relacionamos con los padres y pacientes, eso nos permitirá aceptar la enorme trascendencia que tiene, y que debemos realizarla con los atributos esenciales de nuestra profesión, la empatía, los cuidados, la ayuda y el consuelo.

No hay ninguna duda que para ser buenos médicos necesitamos comprender que la apropiada comunicación es un imperativo ético, ya que solo así, en nuestro quehacer podremos mantener al lado de la ciencia, el arte del juicio humano y los valores humanísticos. ■

José M. Ceriani Cernadas
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.290>

1. The goals of medicine. Setting new priorities. *Hastings Cent Rep* 1996;26(6):S1-27.
2. Jaspers K. La práctica médica en la era tecnológica. Barcelona: Gedisa; 1988.
3. Wensing M, Jung HP, Mainz J, Olesen F, et al. A systematic review of the literature on patient priorities for general practice care. Part 1: Description of the research domain. *Soc Sci Med* 1998;47(10):1573-88.
4. Carroll L, Sullivan FM, Colledge M. Good health care: patient and professional perspectives. *Br J Gen Pract* 1998; 48(433):1507-8.
5. Mechanic D, Meyer S. Concepts of trust among patients with serious illness. *Soc Sci Med* 2000;51(5):657-68.
6. Gil Deza E. La palabra médica. Buenos Aires: IntraMed; 2015.
7. Evans RG. Patient centred medicine: reason, emotion, and human spirit? Some philosophical reflections on being with patients. *Med Humanit* 2003;29(1):8-14.

Is it possible to revert doctor-patient relationship deterioration?

In recent decades, medicine has developed promising advances in the diagnosis, treatment and prognosis of serious diseases. Nevertheless, this process is usually overwhelming and thus faces multiple obstacles since it is evident that continuous progress cannot be beneficial, and it is detrimental to the scientific, ethical and economic aspects.

It seems that in the context of such commodified care, the main problems are perceived as if they were only the crisis of management. Consequently, medical language is more and more dominated by the market, and we constantly hear the words costs, deductions, co-payments, customers, etc.

Therefore, we are increasingly observing that medicine is losing the essential purposes that are part of art, while science is growing. Hence the question often arises, are utmost knowledge and high financial resources critical to solve most patients' problems? The answer is no, since most health disorders can be solved through adequate clinical practice without the need to resorting to ancillary tests or modern technology. However, to do what is necessary from a rational stand point, we must have good clinical judgment and, at all times, accept uncertainty, essential to perform adequate medical practice.

One of the goals of medicine is based on the following concepts: *"Despite all scientific progress, human beings will continue getting sick and dying. Pain and suffering will go on being part of human nature. Judicious medicine will balance its advances against disease, but with a lasting sense that its main role is to help people live as healthily as they can for as long possible, within the limits of a finite lifespan"*.¹

Art, whatever its form, comes from the depths of human beings as a manifestation of their desires and feelings that, in general, are oriented to creating something good, beautiful, pleasant... We could define it as *"The ability or capacity to do something through knowledge and practice"*.

Medical art, unlike other art forms, allows us to be close to the patient, aiming at the restoration of a natural state, through science, but mainly through support, affection, consolation, compassion.² Science wants to find something while art wants to perform something.

The doctor-patient relationship is inherent to art and it is, undoubtedly, one of the crucial aspects of our profession. It is noteworthy that the

main desire of patients and parents is to receive the medical care that will allow them to develop confidence in their doctors. As human beings, we know that trust is essential in all our relationships and therefore it cannot be absent from medical practice.

Patients' views of the good doctor are varied. In a systematic review on patient priorities for general practice care, the first one was *"humaneness"*, then: *competence, time for care and patients' involvement in decisions*.³ Another study showed that the main priority was on having a *"doctor who listens and does not hurry me"*,⁴ and in another patients' first choice on the doctor's interpersonal skills was: *"trust"*.⁵

As pediatricians, we should understand some aspects of our encounters with parents and adolescents so as to foster a proper relationship. Even though many may assume it, sympathy is not at all enough. We need to nurture empathy, which means to be able to interpret what parents tell us as if we were *"inside"* them. It involves much more than just addressing the problem, it requires understanding the dilemma and pain they are going through.

This requires to listen and not to hurry, to unveil their anxieties and fears, and to keep our focus on the best interests of the child and their family. Moreover, we need to acknowledge parents' cultural limitations and talk to them in a plain language to help them express what they feel. There are about thirty thousand words we usually use and that our patients are unaware of.⁶

We have to make our best effort to avoid misleading communication. Otherwise, it may happen what Abraham Maslow, a well-known American psychologist and one of the founders of humanistic psychology, accurately and quite humorously said: *"If you only have a hammer, you tend to see every problem as a nail"*.

For us, doctors, communication is usually not part of our training, either at university or at subsequent training, which is unfortunate since communication is much more important than many things we were taught and which were of no use.

I must emphasize that in my experience, I owe everything I learned about the relationship with parents to Dr. Gianantonio, the ever-present teacher who was our boss for almost 20 years and whose legacy was leading by example, which is,

in my opinion, the best and longer-lasting way of teaching.

In our weak and limited medical education we not only lacked general concepts of communication skills, but also other aspects of them, such as the use of the word, essential for communication. More often than not, we come across pediatricians who are very willing to properly communicate with parents but who use complex words that are not understood, particularly when they have to face hard situations regarding children's health, or more noticeable, when they face parents whose child is going to die. They cannot accept the inevitable fatal outcome of that child who is their patient. This brings about a decrease in the number of visits with the parents and the child, and they slowly grow apart until they stop coming, precisely when the family needs it most. One way to help reverse this attitude is the essential concept that words, apart from being a bridge for human relations, also convey emotions. We should nurture this crucial aspect in our profession since it has a huge significance in communication and can help us overcome those difficult moments.

It is common to see doctors hiding emotions at work because they assume it is not right to make them evident. This is a serious mistake because feelings are inevitably present in every human action, and it is pointless to try to suppress them in front of patients.⁷

Nowadays there is a major crisis of confidence in patients concerning their relationship with doctors; and as stated above, lack of confidence destroys any human relationship. Undoubtedly, we are the only ones to be blamed for that, by being unaware that distrust is a consequence, to a great extent, of poor communication.⁶

The doctor-patient relationship is cross-sectional, and as such, it should be appropriate in all instances of our practice, whether dealing

with mothers, before and after giving birth, or dealing with parents of hospitalized children, in emergency rooms and at our offices. As I pointed out, communication has to be carefully managed when children are very sick and likewise, before discharge, when poor information can lead to potentially fatal mistakes.

Last, I want to emphasize some aspects as follows. It is imperative that we take a critical view of our behavior when interacting with parents and patients; this will allow us to accept the great significance it has, and that we should do so with the essential attributes of our profession: support, consolation, empathy, caring and concern.

There is no doubt that being good doctors involves understanding that proper communication is an ethical demand, because only in this way, in our practice, we will be able to be on the side of science, human judgment and humanistic values. ■

José M. Ceriani Cernadas
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.290>

1. The goals of medicine. Setting new priorities. *Hastings Cent Rep* 1996;26(6):S1-27.
2. Jaspers K. La práctica médica en la era tecnológica. Barcelona: Gedisa; 1988.
3. Wensing M, Jung HP, Mainz J, Olesen F, et al. A systematic review of the literature on patient priorities for general practice care. Part 1: Description of the research domain. *Soc Sci Med* 1998;47(10):1573-88.
4. Carroll L, Sullivan FM, Colledge M. Good health care: patient and professional perspectives. *Br J Gen Pract* 1998; 48(433):1507-8.
5. Mechanic D, Meyer S. Concepts of trust among patients with serious illness. *Soc Sci Med* 2000;51(5):657-68.
6. Gil Deza E. La palabra médica. Buenos Aires: IntraMed; 2015.
7. Evans RG. Patient centred medicine: reason, emotion, and human spirit? Some philosophical reflections on being with patients. *Med Humanit* 2003;29(1):8-14.

El arte como función vital humana

Art as a vital human function

En su cotidiana interacción con el mundo, el hombre experimenta diversas emociones, las cuales no siempre puede manifestar abiertamente (represión), lo que da lugar a su introversión y, en consecuencia, a la aparición de tensión emocional y conflicto interior. Sin embargo, dichas emociones, en su incesante pugna por expresarse, logran, finalmente, aflorar en forma transaccional (sublimación), ya sea como formaciones de carácter beneficioso (actividad laboral, recreativa y creativa en general) o perjudicial (síntomas) (Freud-Jung).^{1,2} Es por ello por lo que la extroversión creadora, con su escape a las restricciones de la realidad y su instalación de un espacio de libertad, constituye la fuente primordial de toda expresión artística, y que "arte" es cualquier acto u obra humana capaz de transmitir emociones (Tolstoi).^{3,4}

Se entiende, entonces, que el arte es una necesidad vital del ser humano (Joyce), una ley de necesidad interior (Kandinsky), equiparable a la ventilación pulmonar, la circulación sanguínea, la reproducción y la nutrición, al ser la vía de escape saludable para los contenidos inefables de la mente (Donington).^{1,2,5-7}

El artista logra expresar, mediante un lenguaje de imágenes (simbólico) producto de un juego combinatorio de sensaciones y fantasías, no solo sus propias emociones, sino también las de otros (espectadores), fenómeno conocido como contagio artístico (Tolstoi) y que se fundamenta en la eficacia simbólica ejercida por su obra (Levi-Strauss).^{3,8} De esta manera, la emoción contenida (introvertida) encuentra una vía de expresión y la tensión interior se disipa tanto en el que crea (artista) como en el que disfruta de lo creado (espectador), ya que, en el espectador, la obra de arte funciona como portal de egreso para sus propias emociones. Por esta razón, el verdadero arte no necesita ser bello ni comprenderse, sino tan solo ser capaz de emocionar, es decir, de reflejar eficazmente el eterno-emocional humano (Wagner).^{3,4,6,7}

En este sentido, la mismísima vida humana es una expresión artística: el Gran Arte, el cual engloba a todos los demás, incluidos tanto el arte convencional (pintura, escultura, música, literatura, poesía y cine) como la ciencia, dado

que esta no es más que una forma de arte dirigido hacia el estudio analítico del mundo y la obtención de información verificable acerca de él.^{8,9}

Otras funciones de la actividad artística son el facilitar la comunicación no verbal, la exploración cognitiva, la actividad lúdica, así como también ser fuente de placer. Precisamente por estas características y por estar siempre estructurado en torno a un orden rítmico es que se especula que las raíces biológicas del arte estarían en los juegos del cortejo animal; solo que, a diferencia de los animales, la energía que al Hombre le sobra para su vida biológica la canaliza en su vida cultural (simbólica), que es, justamente, en la cual despliega su arte (Spencer).¹⁰

Por este motivo, el genial escritor Fernando Pessoa dirá que la existencia del arte es la demostración más clara de que al Hombre la vida biológica no le alcanza.¹¹

Concluimos, entonces, que la actividad artística, entendida como transmisión eficaz de emociones, es vital para el ser humano como vía de catarsis emocional, comunicación, conocimiento, juego y placer, tanto en el plano individual como colectivo.■

Dr. Carlos G. Musso y Dra. Paula A. Enz

Escuela de Medicina, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.292>

REFERENCIAS

1. Freud S. Obras completas. Buenos Aires: El Ateneo; 2003.
2. Campbell J. Jung. New York: Penguin; 1976.
3. Tolstoi L. ¿Qué es el arte? Buenos Aires: El Ateneo; 1949.
4. Rodin A. El arte. Buenos Aires: El Ateneo; 1946.
5. Joyce S. Mi hermano James Joyce. Buenos Aires: Adriana Hidalgo; 2000.
6. Kandinsky V. Sobre lo espiritual en el arte. Buenos Aires: Need; 1999.
7. Jacob PW. Ricardo Wagner y su obra. Buenos Aires: Peuser; 1950.
8. Burguera Rozado J. El reencuentro con la eficacia simbólica. *Big Fish*. 2012. Versión Kindle.
9. Bunge M. Epistemología. Barcelona: Siglo Veintiuno; 2014.
10. Colombres A. Teoría transcultural del arte: hacia un pensamiento visual independiente. Buenos Aires: Del Sol; 2005.
11. Pessoa F. Máscaras y paradojas. Barcelona: Eldhasa; 1996.

A Seguro... Sobre incertidumbres, objetividad y cientificismo

Nothing is certain... A comment on uncertainty, objectivity and scientism

“A seguro se lo llevaron preso”, dice el refrán popular. El origen de la frase se remonta a que, en España, existía un castillo, el castillo de Segura de la Sierra, que servía de prisión. Era una cárcel para los delincuentes comunes, quienes tenían muy pocas probabilidades de sobrevivir en ese lugar, pero también era un lugar de detención para los personajes de cierta alcurnia, que no permanecían en ese lugar por demasiado tiempo. No importaba la condición social de las personas; cualquiera podía ser encarcelado en ese lugar si cometía algún hecho delictivo, por lo que el dicho original sería: “A Segura –haciendo referencia a la prisión–, lo llevaron preso”. En español, existe el adjetivo “seguro/a”, por lo que se da un juego de palabras entre el nombre propio “Segura” y el adjetivo “seguro/a”. En definitiva, quiere decir que no importa cuál sea la condición social de las personas, todas pueden ser encarceladas si sus acciones no son las correctas de acuerdo con la ley. En nuestro país, se utiliza la frase para dar a entender que nadie está exento (seguro) de que le pase algo, bueno o malo.¹

La medicina habita su propia prisión de Segura, construida con su pretensión de objetividad y su falsa ilusión de certeza amalgamada por su cientificismo. Se ha quedado estancada en el paradigma del positivismo y del positivismo lógico o concepción heredada (CH), fundada por el Círculo de Viena en los años veinte del siglo pasado.² Los supuestos de esta escuela de pensamiento son los siguientes:

- Empirismo: El positivismo postula el conocimiento positivo (empírico, objetivo y con formalización de los fenómenos) como único método valedero para acceder al conocimiento.
- Racionalización: Reduce la razón a la ciencia. El conocimiento científico aparece no solo como el exponente más elevado y acabado de la razón humana, sino que se constituye en la única racionalidad posible.
- Reduccionismo: La CH postula la unidad metodológica, mantiene la fe en lo fundamental del método científico, sostiene que el modo de acceso al conocimiento es el mismo para todo saber. Esto implica que el modelo del saber es la física.
- Rechazo a la metafísica: La CH pretende desentenderse de los problemas de la producción del saber. No se interesa por la génesis del conocimiento científico, contexto de descubrimiento, ya que este será un problema para la sociología, la historia o la psicología. Se ocupa de las cuestiones de justificación o validez de las hipótesis, contexto de justificación, a través de dos instancias: el control empírico (por medio de los sentidos) de sus enunciados de primer nivel y la validez lógica, o sea, la corrección de la estructura deductiva que vincula las hipótesis fundamentales con los enunciados empíricos. El hecho de que únicamente estas sean las instancias decisorias de la verdad o falsedad de las teorías científicas permitiría garantizar lo que, para el positivismo, es condición básica del conocimiento científico: la objetividad del saber. Así, la postura del Círculo de Viena llevó adelante una militancia antimetafísica.

Un rasgo distintivo del positivismo lógico es su carácter ampliamente reduccionista. Reduce unas ciencias a otras; reduce el conocimiento humano relevante a aquel que tiene su origen en lo empírico; pretende reducir la diversidad metodológica a la unidad, y, finalmente, realiza una estratégica e ideológica doble reducción: reduce la racionalidad a la ciencia y esta a sus aspectos puramente metodológicos (el control lógico y empírico de las teorías científicas).

Este marco teórico mostró rápidamente sus insuficiencias; las primeras críticas surgieron

FIGURA 1: Castillo de Segura de la Sierra, Andalucía



desde su propia nave insignia, la física. La segunda ley de la termodinámica³ demolió la reversibilidad de los procesos, y el principio de incertidumbre de Heisenberg⁴ sepultó toda pretensión de certeza absoluta. Es que la certeza está íntimamente relacionada con la entropía, es decir, el grado de desorden que tiene un sistema. La palabra "entropía" procede del griego *em*, que significa "sobre, en y cerca de", y *sqopg*, que significa "giro, alternativa, cambio, evolución o transformación", y es un patrón de medida. En física, esto se aplica a la segunda ley de la termodinámica, según la que los sistemas aislados tienden al desorden, es decir, las cosas tienden al caos a medida que pasa el tiempo (podemos verlo en el organismo de un ser vivo). La entropía es nula cuando la certeza es absoluta y alcanzará un máximo cuando el sistema se acerca al equilibrio. Cuando la entropía sea máxima en el universo, esto es, cuando exista un equilibrio entre todas las temperaturas y presiones, llegará la muerte térmica del universo.⁵ Aquí aparece el concepto clave: la certeza es la muerte; en oposición, la vida es incertidumbre, cambio, riesgo.

Nuestra sociedad se obstina, como legado de la CH, a alcanzar la certeza y el control; esta es la sociedad del panóptico diseñado por Bentham⁶ (originalmente, es un diseño de cárcel) y descrita por Foucault⁷ en *Vigilar y Castigar*. El mundo actual compele a las personas a eliminar el 99,9% de los gérmenes y, así, se embarcan en este holocausto contra natura de la ecología y la infectología porque la legitimación social de una actividad o producto radica en su origen científico.

Al igual que muchos publicistas, muchos médicos se preocupan por que, en sus avisos comerciales o textos científicos, aparezcan las palabras mágicas "está científicamente comprobado". Sin embargo, la epistemología, originada en la misma CH, nos enseña que no podemos afirmar la verdad de ninguna teoría científica. Todo conocimiento científico es contingente y transitorio, tal como se asume en la metodología de los trabajos científicos en el falsacionismo de Karl Popper.⁸ Esto afirma que, en algo que está científicamente comprobado, lo único que se comprueba es su ignorancia, por lo menos, epistemológica. Además, la medicina no es ciencia; es arte o disciplina⁹ y navega, indefectiblemente, en las aguas de la incertidumbre.

Como alternativa a esta mirada hegemónica, Marc Jamouille nos propone un concepto

desafiante, la prevención cuaternaria (P4).^{10,11} Este concepto desafía los ideales positivistas de la modernidad que sostienen que la ciencia y el progreso de la sociedad son constantes y siempre para bien. Esto nos remite a la idea de iatrogenia positiva de Michel Foucault al recordarnos que la medicina adquirió la capacidad de dañar por su correcto ejercicio y no solamente por impericia o ignorancia.¹² Alejarnos de la concepción de ciencia de la modernidad nos permite separarnos de la idea de que la ciencia es algo que únicamente se ocupa del conocimiento y está divorciada de la ética y de las influencias de la política y la economía.

La P4 se inició como una respuesta a los excesos de la medicalización, la venta de enfermedades (*disease mongering*), la transformación de factores de riesgo en enfermedades, el sobrediagnóstico, etc. Ha comprendido que las causas profundas exceden con creces los límites de la medicina; también que el problema incluye aspectos éticos, políticos, económicos y de concepción de la ciencia y la medicina. Es por esta razón que la definición de P4 se desplazó a la función de idea fundacional, ya que el movimiento que se ha generado en torno a este concepto ha superado esta inicial definición centrada en una visión biomédica.

La P4 ha comprendido que es necesario un nuevo modelo de medicina y un nuevo pacto con la sociedad. Es un movimiento¹³ que busca refundar los valores éticos de la medicina para que vuelva a ser una actividad para humanos ejercida por humanos y en contacto con la vida. La P4 no pretende certidumbres: no hay un punto de llegada seguro, no hay una ruta predeterminada, no hay garantías; lo único que sabemos es que estamos construyendo utopías. ■

Dr. Ricardo La Valle

Comisión de Prevención Cuaternaria de la
Federación Argentina de Medicina Familiar y General
lavayear@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.293>

REFERENCIAS

- Definiciencia popular. A Seguro se lo llevaron preso. [Acceso: 2 de diciembre de 2015] Disponible en: <http://definicienciapopular.blogspot.com.ar/2008/01/seguro-se-lo-llevaron-preso.html>.
- La Valle R. Crisis... ¿Qué crisis? *Rev Hosp Ital B. Aires* 2012;32(4):158-61.
- Eduardo C. ¿En qué consiste la segunda ley de la termodinámica? [Acceso: 28 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://termodinamica-2011.blogspot.com.ar/>.

4. Principio de incertidumbre. [Acceso: 28 de febrero de 2016]. Disponible en: http://web.educastur.princast.es/proyectos/jimena/pj_franciscga/heisenberg.htm.
5. Entropía. [Acceso: 28 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.artfacts.net/pdf-files/inst/entropia-prensa.pdf>.
6. Neoteo. Panóptico: la cárcel más eficiente (1791). [Acceso: 28 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.neoteo.com/panoptico-la-carcel-mas-eficiente-1791>.
7. Foucault M. Vigila y Castigar: nacimiento de la prisión. Buenos Aires: Siglo XXI; 2002.
8. Gómez López R. El falsacionismo de Popper. En: *Evolución científica y metodológica de la economía: escuelas de pensamiento*. Eumed.net Enciclopedia virtual, 2004:33. [Acceso: 9 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.eumed.net/cursecon/libreria/rgl-evol/rgl-metod.pdf>.
9. La Valle R. Sobre ciencia, epistemología y medicina. *Rev Hosp Ital B Aires* 2012;32(2):51-2.
10. Jamoulle M. Information et informatisation en médecine générale. Namur, Belgium: Press Universitaires de Namur; 1986:193-209. [Acceso: 9 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/170822/1/Jamoulle%20-%201986%20-%20Information%20et%20informatisation%20en%20m%C3%A9decine%20g%C3%A9n%C3%A9rale%20Computer%20and%20computerisation%20in%20general%20practice%282%29.pdf>.
11. Jamoulle M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *Int J Health Policy Manag* 2015;4(2):61-4.
12. Foucault M. La crisis de la medicina o la crisis de la antimedicina. *Educ Med Salud* 1976;10(2):152-6.
13. La Valle R. Prevención Cuaternaria o Medicina sin corbata. *Rev Arch Med Familiar Gen* 2015;12(2):5-6.

La Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC): objetivos ampliados de la vigilancia

The National Network of Congenital Anomalies: Extended goals for surveillance

En un artículo previo,¹ presentamos el Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC), un sistema de vigilancia de anomalías congénitas (AC) mayores. Este sistema se creó en 2009 como respuesta al peso creciente de las AC en la morbilidad infantil. En las últimas décadas, en Argentina, las AC fueron aumentando su importancia relativa como causa de defunciones infantiles: en 1980, representaban el 11% de las muertes en menores de 1 año, mientras que, en 2014, el 28%. Para contar con información sobre morbilidad, luego de un estudio piloto,² surgió el RENAC como un "registro", y se enfocó en la producción de información epidemiológica, con el objetivo de conocer la frecuencia de las AC mayores en recién nacidos y fetos muertos, e investigar alarmas epidemiológicas.³ Anualmente, el sistema da a conocer la prevalencia de las AC en Argentina, discriminada por jurisdicción y por AC específicas a través de reportes (Reporte RENAC, 2015) y publicaciones científicas.^{1,4}

Está constituido por una coordinación central y una red de maternidades, cada una de ellas con dos profesionales referentes, vinculados a la atención de recién nacidos (neonatólogos, pediatras, enfermeras), que mensualmente reportan los casos con AC y el número de nacimientos a la coordinación. Se priorizó la simplicidad del sistema, que no recolecta

factores de riesgo de manera rutinaria y que persigue una amplia cobertura y alta calidad diagnóstica, gracias a la descripción de las AC y la codificación a cargo de genetistas de la coordinación.

El propósito de este comentario es dar a conocer los objetivos ampliados del sistema de vigilancia RENAC, que, en 2015, fue rebautizado y se transformó de "Registro" en "Red Nacional de Anomalías Congénitas". Si bien, desde el comienzo, el sistema tuvo un diseño de red, con el paso del tiempo, advertimos la importancia de mejorar los medios de comunicación y de incorporar nuevos actores. A partir del año 2010, se implementó un sistema de foros *on line*, un tipo de tecnología de comunicación asincrónica participativa, que hace posible personalizar los mensajes y acortar las distancias. Por este medio, los profesionales de las maternidades envían la información, y la coordinación puede realizar reparos y orientar sobre el diagnóstico inicial de los afectados. A su vez, desde el inicio, se involucró a genetistas de distintas provincias y a otras áreas del Ministerio de Salud y de las jurisdicciones. Esta mejora de la comunicación y la alianza con otros actores de salud permitió avanzar más allá del propósito inicial de conocer la frecuencia de las AC y hacer hincapié en los siguientes objetivos expandidos del sistema:

- Conectar a los pacientes afectados con el

sistema de salud: inicialmente, a través del foro *on line*, se vinculó a los neonatos afectados con genetistas locales para el diagnóstico y asesoramiento genético. A partir de 2015, mediante una alianza con el Programa SUMAR (www.msal.gob.ar/sumar), se desarrolló la Red de atención de fisuras orales, pie bot y displasia del desarrollo de cadera. Para ello, se incorporaron al sistema grupos interdisciplinarios tratantes de estas AC. Los niños afectados son reportados al nacer por los profesionales de las maternidades, y la coordinación, en comunicación con la familia y los grupos tratantes, realiza la derivación y coordina el seguimiento. El Programa SUMAR aporta su experiencia en la gestión de prestaciones de salud, el financiamiento a los efectores por prestación y la incorporación de profesionales para la coordinación de la Red de atención.

- Estimar el impacto de las principales AC para evaluar las necesidades de recursos: a partir de la prevalencia de AC específicas observada en la RENAC, se estimaron los casos esperados por año para algunas AC seleccionadas por su impacto clínico: síndrome de Down, talipes (pie bot), fisuras orales, cardiopatías graves, defectos de pared abdominal, atresias intestinales y espina bífida.⁵ Este dato es de importancia para las jurisdicciones y los actores de salud responsables de la planificación de servicios de salud para la atención de los afectados.
- Conocer la sobrevida de los recién nacidos afectados: la RENAC desarrolló un estudio que estimó la tasa de letalidad neonatal para un conjunto de AC seleccionadas por su mayor impacto en la morbilidad, por su prevalencia y por ser reducibles a través de intervenciones médico-quirúrgicas: encefalocele, espina bífida, gastrosquisis, onfalocele, hernia diafragmática, atresia de esófago, atresia intestinal y malformación ano-rectal. Las tasas de letalidad estimadas sirven como indicadores para la evaluación de intervenciones sanitarias, como insumo para las redes de derivación prenatal o neonatal, y permiten detectar diferencias de sobrevida posiblemente relacionadas con factores de riesgo. En este estudio, la gastrosquisis fue la AC con mayor prevalencia, y la hernia diafragmática, la de mayor tasa de letalidad. La prematuridad y la privación socioeconómica fueron las variables que incrementaron el riesgo de morir en los afectados.⁶

- Capacitar profesionales: la RENAC desarrolla tres estrategias.

1. Capacitación basada en los casos reportados: la coordinación asesora a los profesionales de las maternidades sobre el manejo inicial y los posibles diagnósticos.
2. Cursos semipresenciales: cursos *on line* con evaluaciones presenciales, que abordan el problema de las AC desde la salud pública, epidemiología, dismorfología y etiología. La participación de 153 profesionales de las 24 jurisdicciones produjo mejoras en la detección, atención y descripción de los afectados y sirve como motivación para los participantes en la Red.
3. Un encuentro anual de todos los integrantes de la RENAC, en el que se presenta el reporte anual, se actualizan temas de interés y se llevan a cabo mejoras operativas.

- Realizar la promoción de la salud: siendo la población un actor central, se ha interactuado con asociaciones de familiares y pacientes con AC y se han desarrollado agendas para facilitar a las familias de pacientes con fisuras orales el seguimiento de los niños a lo largo de su tratamiento prolongado. Asimismo, en 2016, la RENAC ha comenzado con la difusión de información sobre AC a través de redes sociales en Internet.
- Estudiar el impacto de intervenciones poblacionales: el 50% de las AC pueden prevenirse, y existen intervenciones efectivas a nivel poblacional para su prevención primaria, como es el caso de la fortificación de alimentos con ácido fólico para evitar los defectos del tubo neural. En nuestro país, la fortificación de la harina de trigo y derivados es obligatoria por la Ley Nacional N° 25630 del año 2002. A partir de la información de la RENAC, se ha confirmado el efecto protector de la fortificación al verificarse una disminución del 66% en la prevalencia de anencefalia y encefalocele, y del 47% de espina bífida.^{7,8}

En conclusión, hoy la Red Nacional de Anomalías Congénitas, inicialmente concebida como un registro epidemiológico, ha expandido su objetivo inicial y ha incorporado otros vinculados con la atención, promoción de la salud, capacitación y evaluación de intervenciones. Para llevarlos a cabo, ha aumentado la cantidad de profesionales participantes y realizado alianzas con otros actores de salud de las provincias y del nivel central. Desde 2013, la RENAC integra

la *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* (www.icbdsr.org) y el *EUROCAT* (www.eurocat-network.eu), dos consorcios internacionales para vigilancia y prevención de AC. Esta expansión de los objetivos de la RENAC y su trabajo en red favorecen su sustentabilidad, la calidad de la información y, fundamentalmente, posibilitan desarrollar acciones en las 24 jurisdicciones del país en pos del cuidado oportuno de los afectados con AC. El compromiso de los 651 miembros de la RENAC se logra a través de capacitaciones, devolución de la información procesada y apoyo para el manejo inicial, diagnóstico y seguimiento de los recién nacidos afectados. El sistema de vigilancia está basado en el compromiso continuo de las personas, no solo para la producción sistemática de información epidemiológica, sino también para su utilización en la reducción de desigualdades. ■

Dr. Boris Groisman, Dra. María P. Bidondo,

Dr. Pablo Barbero, Dra. Rosa Liascovich.

Centro Nacional de Genética Médica (CNGM),
Administración Nacional de Laboratorios e Institutos
de Salud (ANLIS), Ministerio de Salud.
bgroisman@gmail.com

REFERENCIAS

1. Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Gili J, Liascovich R. Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(6):484-94.
2. Liascovich R, Gili JA, Valdez R, Somaruga L, et al. Desarrollo de un registro nacional de anomalías congénitas: estudio piloto de factibilidad. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(6):6-11.
3. Groisman B, Liascovich R, Gili J, Barbero P, Bidondo MP, RENAC Task Force. Sirenomelia in Argentina: prevalence, geographic clusters and temporal trends analysis Authors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. En prensa.
4. Groisman B, Bidondo MP, Gili J, Barbero P, Liascovich R. Strategies to Achieve Sustainability and Quality in Birth Defects Registries: The Experience of the National Registry of Congenital Anomalies of Argentina. *J Registry Manag* 2013;40(1):29-31.
5. Bidondo MP, Groisman B, Gili J, Liascovich R, Barbero P. Prevalencia de anomalías congénitas en Argentina y su potencial impacto en los servicios de salud. *Rev Argent Salud Pública* 2014;5(21):38-44.
6. Bidondo MP, Groisman B, Gili JA, Liascovich R, Barbero P. 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.
7. Sargiotto C, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Descriptive Study on Neural Tube Defects in Argentina. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103(6):509-16.
8. Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Prevalencia de defectos del tubo neural y estimación de casos evitados posfortificación en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):498-501.

Art as a vital human function

As part of our series of articles regarding Art as an educational tool in medicine, we will now approach aspects underscoring art as a vital function of human beings.

In their daily interaction with the world, men experience different emotions, which may not always be openly disclosed (repression), resulting in introversion and, as a consequence, in the development of emotional stress and inner conflicts. However, those emotions, in their relentless struggle to become expressed, eventually manage to come to the surface in a transactional manner (sublimation), either adopting a beneficial form (work, recreation and creativity in general) or a harmful one (symptoms) (Freud-Jung).^{1,2} For this reason, creative extroversion, together with its escape route from the restrictions of reality and the establishment of a space of freedom make up the essential core of any artistic expression, and "art" is any act or human work capable of communicating emotions (Tolstoy).^{3,4}

Therefore, it is understood that art is a vital need of human beings (Joyce), a rule of inner necessity (Kandinsky), comparable to lung ventilation, blood flow, reproduction and nutrition, because it is a healthy escape route for the undescribable contents of the mind (Donington).^{1,2,5-7}

Artists manage to express, by means of an imagery (symbolic language) resulting from a combination of feelings and fantasies, not just their own emotions, but also those of others (the audience), a phenomenon known as the contagion theory of art (Tolstoy), and that is based on the symbolic effectiveness carried out by their work (Levi-Strauss).^{3,8} This way, contained emotions (introversion) find a route for expression and inner stress fades out, both in the creator (artist) and in the ones enjoying the creation (audience), because for the audience a work of art acts as a gateway for their own emotions. For this reason, true art does not need to be beautiful or understandable, it just needs to be capable of generating an emotion, that is to say, to effectively reflect the human emotional eternity (Wagner).^{3,4,6,7}

In this sense, human life itself is an artistic expression: Great Art, which encompasses

all forms of art, including conventional art (painting, sculpture, music, literature, poetry, and filming) and science, which is none other than a form of art directed towards the analytical study of the world and the collection of verifiable information about it.^{8,9}

Other functions of artistic pursuit include the facilitation of non-verbal communication, cognitive exploration, playful activity and also being a source of pleasure. Precisely due to these features and because it is arranged around a rhythmic structure, it has been contemplated that the biological foundations of art lie in animal courtship games; however, unlike animals, men channel the energy that is left over for their biological life into their cultural (symbolic) life, which is exactly where men display their art (Spencer).¹⁰

In consequence, the great writer Fernando Pessoa states that the existence of art is the clearest demonstration that biological life is not sufficient for men.¹¹

To sum up, artistic work, taken as the effective conveyance of emotions, is vital for human beings as a means of catharsis, communication, knowledge, joy and pleasure, both at an individual and a collective level. ■

Carlos G. Musso, M.D., and Paula A. Enz, M.D.

School of Medicine, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.292>

REFERENCES

1. Freud S. Obras completas. Buenos Aires: El Ateneo; 2003.
2. Campbell J. Jung. New York: Penguin; 1976.
3. Tolstoy L. ¿Qué es el arte? Buenos Aires: El Ateneo; 1949.
4. Rodin A. El arte. Buenos Aires: El Ateneo; 1946.
5. Joyce S. Mi hermano James Joyce. Buenos Aires: Adriana Hidalgo; 2000.
6. Kandinsky V. Sobre lo espiritual en el arte. Buenos Aires: Need; 1999.
7. Jacob PW. Ricardo Wagner y su obra. Buenos Aires: Peuser; 1950.
8. Burguera Rozado J. El reencuentro con la eficacia simbólica. *Big Fish*. 2012. Kindle version.
9. Bunge M. Epistemología. Barcelona: Siglo Veintiuno; 2014.
10. Colombres A. Teoría transcultural del arte: hacia un pensamiento visual independiente. Buenos Aires: Del Sol; 2005.
11. Pessoa F. Máscaras y paradojas. Barcelona: Eldhasa; 1996.

Nothing is certain... A comment on uncertainty, objectivity and scientism

The old saying goes “*nothing is certain but death and taxes*.” The origin of this rather fatalistic and sardonic proverb in English draws on the actual inevitability of death to highlight the difficulty in avoiding the burden of taxes. Several famous authors have uttered lines to this effect. The first was Daniel Defoe, in *The Political History of the Devil*, 1726: “Things as certain as death and taxes, can be more firmly believed.” Benjamin Franklin (1706-90) used the version with which we are currently more familiar, in a letter to Jean-Baptiste Leroy, 1789, which was reprinted in *The Works of Benjamin Franklin*, 1817: “Our new Constitution is now established, and has an appearance that promises permanency; but in this world nothing can be said to be certain, except death and taxes.” In Spanish, this proverb is used to indicate that, notwithstanding a person’s social status, no one escapes taxes –nor eventually death. In Argentina, in particular, other phrase is used to express that nobody can avoid something happening to them, good or bad.¹

Likewise, medicine cannot escape its own obligation to “pay taxes” for its alleged objectivity and false certainty, combined with its scientism. Medicine has become mired in the Positivism and Logical Positivism or Inherited Conception (IC) paradigm, founded by the Vienna Circle in the 1920s.² The assumptions of this school of thought include:

- Empiricism: Positivism posed that positive knowledge (empirical, objective knowledge with formalization of phenomena) was the only valid method to access knowledge.
- Rationalization: It reduces reason to science. Scientific knowledge is not only the greatest and most complete archetype of human reason, it is also the only plausible reasoning.
- Reductionism: Inherited conception proposes methodological unity, keeps faith in the scientific method, holds that access to knowledge is the same for any type of knowledge. This means that physics is the model for knowledge.
- Rejection of metaphysics: Inherited conception aims at freeing itself from the troubles related to knowledge production. It is not interested in the origin of scientific knowledge or the context of discovery because that is a problem for sociology, history or

psychology. Inherited conception deals with the rationale or validity of hypotheses and the context of rationale through: empirical control (by means of the senses) of its first-level statements, and logical validity, i.e. the correction of the deductive process that relates essential hypotheses to empirical statements. The fact that these are the only means to decide whether a scientific theory is true or false aids in understanding one of positivism’s basic conditions for scientific knowledge: objectivity. Thus, the position of the Circle of Vienna was anti-metaphysics.

A distinguishing feature of logical positivism is its widely reductionist nature. It reduces certain sciences into others, restricts relevant human knowledge to that originating from an empirical approach, attempts to reduce methodological diversity to unity, and lastly establishes a doubly reductionist ideological strategy: it reduces rationality to science, and science to purely methodological aspects (logical and empirical control of scientific theories).

Deficiencies related to this theoretical framework became evident rapidly, and the first criticisms emerged from its own flagship: physics. The second law of thermodynamics³ demolished the concept of process reversibility, and Heisenberg’s uncertainty principle⁴ buried all claims of absolute certainty. Certainty is closely related to entropy, i.e., the degree of disorder in a system. The term entropy comes from the Greek *em* (in, about) and *sqopg* (a turning, transformation, change) and represents a measure unit. In physics, it applies to the second law of thermodynamics, according to which isolated systems tend towards disorder, meaning things have a tendency to become chaotic (as is the case with the bodies of living creatures). Entropy is null if certainty is absolute, and will reach its peak when systems approach balance. Once maximum entropy is reached, in other words, once there is balance between all temperatures and pressures, the heat death of the universe will occur.⁵ A key concept is observed here: death is certain and, in opposition, life is uncertain, changes and poses a risk.

Our society is obsessed, as part of the legacy of inherited conception, with reaching certainty

and control. This is the society of the panopticon designed by Bentham⁶ (originally a prison design) and described by Foucault⁷ in *Discipline and Punish*. The present world forces people to eliminate 99.9% of germs, and thus people embark on what is a veritable crime against the environment and an unnatural fight against infectious diseases because social acceptance of an activity or product lies in its scientific origin.

Like many publicists, many physicians make certain that their advertisements or scientific texts include two magic words: scientifically proven. However, epistemology, which originates from the same inherited conception, indicates that it is not possible to prove the truth of any scientific theory. All scientific knowledge is contingent and temporal, as granted in the scientific methodology of Karl Popper's falsifiability.⁸ This philosophy of science states that the only proven fact in something that is scientifically proven is, basically, that it is filled with epistemological uncertainty. Even more to the point, medicine is not science: it is an art form or a discipline⁹ which inevitably navigates the waters of uncertainty.

As an alternative to this hegemonic point of view, Marc Jamoulle proposed a defiant concept: Quaternary Prevention (QP).^{10,11} This concept challenges the positivistic ideals of modern times which maintain that science and social progress are constant and always beneficial. This reminds us of Michael Foucault's positive iatrogenesis when he noted that medicine acquired the ability to damage based on its correct practice, not only due to negligence or ignorance.¹² By moving away from the present concept of science, we may be able to take a distance from the idea that science only deals with knowledge and is separated from ethics and the influence of politics and economy.

QP arose in response to the excesses posed by medicalization, disease mongering, the equation of risk factors with disease, overdiagnosis, etc. According to QP, the underlying causes largely exceed the boundaries of medicine, and this problem includes ethical, political, economical, and science- and medicine-related aspects. For this reason, the definition of QP moved over to become a founding concept. The movement that has developed around QP has exceeded its initial biomedicine-centered definition.

QP proposes the need to establish a new

model of medicine and a new pact with society. This movement¹³ seeks to reestablish the ethical values of medicine to make it a human activity once again, practiced by humans and in contact with life. QP does not promise certainty, there is no safe finish line, no pre-established path, no warranties; the only certainty is that we are building utopias. ■

Ricardo La Valle, M.D., Ph.D.

Commission for Quaternary Prevention of the
Argentine Federation of Family and General Medicine.
lavayear@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.293>

REFERENCES

- Definiciencia popular. A Seguro se lo llevaron preso. [Acceso: 2 de diciembre de 2015] Disponible en: <http://definicienciapopular.blogspot.com.ar/2008/01/seguro-se-lo-llevaron-pres.html>.
- La Valle R. Crisis... ¿Qué crisis? *Rev Hosp Ital B. Aires* 2012;32(4):158-61.
- Eduardo C. ¿En qué consiste la segunda ley de la termodinámica? [Acceso: 28 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://termodinamica-2011.blogspot.com.ar/>.
- Principio de incertidumbre. [Acceso: 28 de febrero de 2016]. Disponible en: http://web.educastur.princast.es/proyectos/jimena/pj_franciscga/heisenberg.htm.
- Entropía. [Acceso: 28 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.artfacts.net/pdf-files/inst/entropia-prensa.pdf>.
- Neoteo. Panóptico: la cárcel más eficiente (1791). [Acceso: 28 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.neoteo.com/panoptico-la-carcel-mas-eficiente-1791>.
- Foucault M. Vigila y Castigar: nacimiento de la prisión. Buenos Aires: Siglo XXI; 2002.
- Gómez López R. El falsacionismo de Popper. En: *Evolución científica y metodológica de la economía: escuelas de pensamiento*. Eumed.net Enciclopedia virtual, 2004;33. [Acceso: 9 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.eumed.net/cursecon/libreria/rgl-evol/rgl-metod.pdf>.
- La Valle R. Sobre ciencia, epistemología y medicina. *Rev Hosp Ital B Aires* 2012;32(2):51-2.
- Jamoulle M. Information et informatisation en médecine générale. Namur, Belgium: Press Universitaires de Namur; 1986:193-209. [Acceso: 9 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/170822/1/Jamoulle%20-%201986%20-%20Information%20et%20informatisation%20en%20m%C3%A9decine%20g%C3%A9n%C3%A9rale%20Computer%20and%20computerisation%20in%20general%20practice%282%29.pdf>.
- Jamoulle M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *Int J Health Policy Manag* 2015;4(2):61-4.
- Foucault M. La crisis de la medicina o la crisis de la antimedicina. *Educ Med Salud* 1976;10(2):152-6.
- La Valle R. Prevención Cuaternaria o Medicina sin corbata. *Rev Arch Med Familiar Gen* 2015;12(2):5-6.

The National Network of Congenital Anomalies: Extended goals for surveillance

In a previous article,¹ we presented the National Registry of Congenital Anomalies (*Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina*, RENAC), a surveillance system for major congenital anomalies (CAs). The RENAC was created in 2009 in response to the growing incidence of CAs as a cause of infant morbidity and mortality. In Argentina, the relative relevance of CAs has increased over the past decades as a cause of infant mortality: in 1980, CAs accounted for 11% of deaths among infants younger than 1 year old while in 2014, they accounted for 28%. Seeking to collect information on morbidity, and following a pilot study,² the RENAC was created and granted the role of “registry” focused on generating epidemiological information and with the purpose of establishing the rate of major CAs among newborn infants and stillbirths and monitoring epidemiological alerts.³ Every year the RENAC publishes reports on CA prevalence in Argentina, by jurisdiction and by specific CA (RENAC Report, 2015), in addition to scientific publications.^{1,4}

The RENAC is made up of a central coordination department and a maternity center network; in each maternity center, there are two healthcare providers working in newborn infant care (neonatologists, pediatricians, nurses) who report CA cases and number of births to the coordination department on a monthly basis. The system’s simplicity was prioritized; it does not collect risk factors on a routine basis but seeks to provide wide coverage and high diagnostic quality based on CA description and coding by geneticists of the coordination department.

The purpose of this comment is to describe the extended goals of the RENAC surveillance system, which in 2015 was no longer a “registry” but the National Network of Congenital Anomalies. Even though from the beginning the system had a network-like design, over time we became aware of the importance of improving our communications and enlist new participants. In 2010, we introduced an online forum system, a participatory asynchronous communication technology which allows publishing customized messages, thus shortening distances. Healthcare providers from the different maternity centers

publish information, and the coordination department provides guidance and raises issues on the initial diagnosis of affected newborn infants. In turn, and since the onset, geneticists from different provinces, other jurisdictional areas, and Ministry of Health sectors were invited to participate. This improvement in communication and the association with other healthcare parties allowed the RENAC to move past its initial objective of describing CA rates and focus on the following extended goals:

- To connect patients with CAs with the healthcare system: the online forum was initially used to connect newborn infants with CAs with local geneticists so that a diagnosis could be made and genetic counseling provided. In 2015, and by means of an association with the SUMAR Program (www.msal.gob.ar/sumar), the Network for the care of oral clefts, club foot and developmental dysplasia of the hip was created. To this end, interdisciplinary groups treating these CAs were invited to be part of the system. Newborn infants born with these CAs are reported by maternity center healthcare providers, and the coordination department, in conjunction with their families and treating teams, refers them and coordinates their follow-up. The SUMAR Program provides its experience in healthcare services, the funds for each healthcare provider for their services, and invites providers to participate in the healthcare network coordination.
- To estimate the impact of the main CAs so as to assess resource needs: based on the prevalence of specific CAs observed by the RENAC, the expected number of annual cases of selected CAs was estimated given their clinical relevance: Down’s syndrome, talipes equinovarus (club foot), oral clefts, severe heart diseases, abdominal wall defects, intestinal atresias, and spina bifida.⁵ This information is relevant for all jurisdictions and healthcare providers responsible for planning healthcare services provided to patients with these CAs.
- To determine newborn infant survival: the RENAC conducted a study to estimate the rate of infant deaths caused by a group of CAs, selected according to their higher impact

on morbidity and mortality, their prevalence, and because they are reducible through medical/surgical interventions: encephalocele, spina bifida, gastroschisis, omphalocele, diaphragmatic hernia, esophageal atresia, intestinal atresia, and anorectal malformation. Estimated lethality rates are used as indicators to assess health interventions, as a resource for prenatal or neonatal referral services, and to establish differences in survival which may be related to risk factors. In this study, gastroschisis was the most prevalent CA while diaphragmatic hernia was the CA with the highest lethality rate. Prematurity and socioeconomic hardship variables increased the risk of death among affected infants.⁶

- To train healthcare providers: the RENAC has implemented three strategies. 1. Training based on reported cases: the coordination department provides guidance on the initial management and likely diagnosis to healthcare providers from the maternity centers. 2. Blended learning courses: online courses with face-to-face assessments to approach CAs from the perspective of public health, epidemiology, dysmorphology, and etiology. The participation of 153 healthcare providers from the 24 Argentine jurisdictions has resulted in improvements in detection, care, and description of affected newborn infants and encourages RENAC participants to become involved. 3. An annual meeting of RENAC members to present its annual report, provide updates on topics of interest, and conduct operational improvements.
- To promote health: the population plays a major role, so the RENAC has interacted with associations of families and patients with CAs and has developed an agenda to help the families of patients with oral clefts with their follow-up throughout their long-term treatment. In addition, in 2016, the RENAC has started using online social networks to disseminate information on CAs.
- To study the impact of population interventions: 50% of CAs are preventable, and there are effective interventions that can be implemented at a population level for their primary prevention, such as food fortification with folic acid to prevent neural tube defects. In Argentina, wheat flour and food product fortification is mandatory as per National Law no. 25630 (2002). Based on the RENAC's information, it has been

confirmed that folic acid fortification has provided a protective effect: anencephaly and encephalocele decreased by 66%, and spina bifida, by 47%.^{7,8}

To sum up, the National Network of Congenital Anomalies, initially developed as an epidemiological registry, has now extended its initial objective and included other goals in relation to healthcare, health promotion, training, and intervention assessment. To achieve these objectives, the RENAC has increased the number of participating healthcare providers and has established associations with providers from the different provinces and at a central level. Since 2013, the RENAC has been a member of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (www.icbdsr.org) and EUROCAT (www.eurocat-network.eu), two international committees established for CA surveillance and prevention. Such extension of the RENAC's objectives together with networking favor its sustainability, good-quality information, and essentially allow to implement actions across the 24 Argentine jurisdictions aimed at providing timely care to patients with CAs. The RENAC's 651 members' commitment is achieved through training sessions, feedback on processed information, and support on the initial management, diagnosis and follow-up of affected newborn infants. This surveillance system is based on individuals' ongoing commitment, not only in relation to the generation of epidemiological information but also the narrowing of inequalities. ■

*Boris Groisman, M.D., María P. Bidondo, M.D.,
Pablo Barbero, M.D., Rosa Liascovich, M.D.*

National Genetic Medicine Center
(Centro Nacional de Genética Médica, CNGM),
National Administration of Health Institutes and Labs
(Administración Nacional de Laboratorios
e Institutos de Salud, ANLIS),
Ministry of Health.
bgroisman@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.295>

REFERENCES

1. Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Gili J, Liascovich R. Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(6):484-94.
2. Liascovich R, Gili JA, Valdez R, Somaruga L, et al. Desarrollo de un registro nacional de anomalías congénitas: estudio piloto de factibilidad. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(6):6-11.

3. Groisman B, Liascovich R, Gili J, Barbero P, Bidondo MP, RENAC Task Force. Sirenomelia in Argentina: prevalence, geographic clusters and temporal trends analysis Authors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. In press.
4. Groisman B, Bidondo MP, Gili J, Barbero P, Liascovich R. Strategies to Achieve Sustainability and Quality in Birth Defects Registries: The Experience of the National Registry of Congenital Anomalies of Argentina. *J Registry Manag* 2013;40(1):29-31.
5. Bidondo MP, Groisman B, Gili J, Liascovich R, Barbero P. Prevalencia de anomalías congénitas en Argentina y su potencial impacto en los servicios de salud. *Rev Argent Salud Pública* 2014;5(21):38-44.
6. Bidondo MP, Groisman B, Gili JA, Liascovich R, Barbero P. 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.
7. Sargiotto C, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Descriptive Study on Neural Tube Defects in Argentina. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103(6):509-16.
8. Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Prevalencia de defectos del tubo neural y estimación de casos evitados posfortificación en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):498-501.

Opinión de los miembros de la Justicia Nacional en lo Penal y Civil (Familia) en situaciones de limitación del soporte vital en pediatría

Opinions of members of the National Civil (Family Proceedings) and Criminal Courts in withholding or withdrawing of life support situations in pediatrics

Dr. Jorge O. Selandari^a, Dra. María S. Ciruzzi^a, Dr. Adriel J. Roitman^b,
Dra. Fernanda Ledesma^a, Dra. Célida Menéndez^a y Dr. Hernán O. García^a

RESUMEN

Introducción. La posibilidad de sostener artificialmente las funciones vitales hace más difícil diferenciar al paciente en agonía terminal del paciente con posibilidades de supervivencia, lo que pone al grupo que lo rodea frente a un dilema. Por un lado, se presenta la continuación de soporte que solo prolongue un proceso irreversible, que causa daños físicos, psíquicos y a su dignidad. Por otro, la abstención o retiro de soporte vital sin la reflexión y el esfuerzo diagnóstico-terapéutico apropiado puede dejar sin esperanza y llevar a la muerte a un niño potencialmente recuperable.

Además, la toma de decisiones, en estas circunstancias, enfrenta diversas barreras que dificultan lograr el mejor interés del paciente. Entre ellas, los temores legales son un factor importante. ¿En qué medida esos temores están justificados?

Objetivo. Explorar la opinión del Poder Judicial de la Nación respecto al enfoque que, desde el derecho, se da a situaciones de limitación de soporte vital.

Población y métodos. Profesionales activos del ámbito penal, civil y médico forense. Encuesta semiestructurada sobre tres casos hipotéticos con decisiones sobre la limitación del soporte vital.

Resultados. Se repartieron 185 encuestas; se contestaron 68 (36,76%) y 51 (30,3%) fueron respondidas en forma completa. No tipificaron ningún delito en ninguno de los tres casos 28 (55%) encuestados. Trece (25%) interpretaron como delitos las decisiones de los tres casos; 6 (12%), alguno de los casos; y 4 (8%), 2 de los 3 casos. Los delitos seleccionados por los encuestados incluyeron homicidio doloso, homicidio culposo y abandono de persona.

Conclusiones. El 45% de los encuestados consideraron que hubo alguna forma de delito en las decisiones tomadas.

Palabras clave: unidades de cuidado intensivo pediátrico, privación de tratamiento, toma de decisiones, ética, legislación y jurisprudencia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.298>

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de las ciencias médicas, en su faz tecnológica, ha determinado la aparición de tecnologías que permiten mantener la vida hasta extremos impensados no hace mucho tiempo. La necesidad de establecer un límite a esta práctica frente al ejercicio de determinados derechos (autonomía, dignidad, calidad de vida), la obligación de evitar caer en extremos dañinos (encarnizamiento terapéutico o abandono del paciente) y el rol cada vez más activo que asumen el paciente y/o sus familiares en la relación médica llevan a plantearse cómo resolver aquellos problemas sin que el paciente se perjudique y sin que el equipo de salud vea cuestionada su responsabilidad profesional. En bioética, prevalece la noción de que no todo aquello que es tecnológicamente posible de ser realizado es éticamente correcto. ¿Cuál es el enfoque que, desde el derecho penal y civil argentino, se da a estas cuestiones?, ¿está legalmente permitida la limitación del soporte vital (LSV) en pediatría? ¿Se requiere autorización judicial para la LSV en pediatría? ¿Es delito la LSV en un paciente pediátrico?

OBJETIVO

Explorar la opinión del Poder Judicial de la Nación (PJN) respecto al enfoque que, desde el derecho, se da a situaciones de LSV.

POBLACIÓN

Profesionales activos del ámbito penal, civil y médico forense.

- a. Comité Hospitalario de Ética. Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- b. Becario. Facultad de Derecho. Universidad de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Jorge O. Selandari,
jselandari@intramed.net

Financiamiento:
El presente trabajo de investigación fue realizado con el apoyo de una beca "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia", categoría perfeccionamiento, otorgada por el Ministerio de Salud de la Nación, a través de la Comisión Nacional Salud Investiga.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-5-2015
Aceptado: 10-2-2016

MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal, cualicuantitativo, de exploración y análisis diagnóstico. La herramienta consistió en una encuesta semiestructurada, anónima, con consentimiento informado (disponible en el material suplementario *on line*), administrada personalmente por el becario y/o autoadministrada por el propio sujeto de investigación, con la siguiente estructura:

- a. Antecedentes personales y profesionales:
 1. Datos demográficos.
 2. Formación profesional.
 3. Datos confesionales.
- b. Antecedentes casuísticos y conceptuales.
- c. Análisis de casos:

Para ello, la encuesta presentaba la descripción de 3 casos hipotéticos basados en situaciones que, por lo general, enfrenta el equipo de salud pediátrico, clasificados en 3 categorías comúnmente tipificadas en el análisis ético de

estas situaciones. En el primer caso, un escenario de “sin posibilidades” (*the no chance situation* en la literatura anglosajona). El segundo, un escenario de “situación insoportable” o de extremadamente pobre calidad de vida (*the unbearable situation*) y, por último, un paciente en una situación de estado vegetativo permanente.¹ Se explicitaba, además, que todos los casos se desarrollaban en una situación de buena relación, entendimiento y consenso entre el equipo médico y la familia.

Definición de cada categoría

1. *Situación sin posibilidades*: Cuando el tratamiento simplemente retrasa la muerte, sin producir alivio significativo del sufrimiento.
2. *Situación insoportable*: Cuando, en una enfermedad progresiva, el tratamiento provoca solamente más sufrimiento, a pesar de la posibilidad de tener algún beneficio potencial sobre la condición subyacente.

TABLA 1. Relato de los casos hipotéticos utilizados en la encuesta

Caso 1. Situación sin posibilidades

Mariela tenía 11 años y padecía una leucemia mieloide aguda. Sometida a quimioterapia, con la finalidad de poder recibir un trasplante de médula ósea, toleró muy pobremente el tratamiento y desarrolló sepsis (infección generalizada grave) y dificultad respiratoria. Fue intubada y conectada a un respirador mecánico en Terapia Intensiva, pero su condición continuó deteriorándose y requiriendo mayores exigencias de ventilación mecánica. A pesar de la quimioterapia, la leucemia continuaba activa, lo cual, en conjunto con la circunstancia actual, configuraba una situación sin posibilidades razonables de recuperación. Los médicos y los padres acordaron no escalar más en el soporte vital (por ejemplo: asistencia respiratoria por medio de respirador artificial, diálisis o maniobras invasivas, como colocación de drenajes, etc.) y no iniciar maniobras de reanimación en caso de paro cardíaco. Mariela desarrolló falla múltiple de órganos y, cuando ocurrió el paro cardíaco, falleció sin que se intentara la reanimación cardiopulmonar.

Caso 2. La situación insoportable o de muy pobre calidad de vida

Una mamá primeriza comenzó con trabajo de parto a las 41 semanas de gestación y necesitó de una cesárea de urgencia. Tuvo un bebé de 2,700 kg, a quien llamó Ramón, relativamente pequeño para las 41 semanas. El bebé no respiró y fue resucitado, pero desarrolló convulsiones en las 4 horas posteriores. Permaneció sin respuesta y dependiendo de asistencia respiratoria mecánica (ARM) hasta los 32 días de vida. A los 45 días de vida, volvió a necesitar ARM por apneas (episodios de ausencia de respiración) y subsecuente infección respiratoria, que requirieron parámetros altos de respirador. A los 65 días de vida, presentó la primera crisis importante de broncoobstrucción con llanto y cianosis generalizada, que requirió reanimación y sedación. Estas crisis se repitieron y agravaron progresivamente a lo largo de su internación, a pesar de diversas estrategias terapéuticas, y llegó a los 9 meses de vida con requerimiento continuo de ventilación mecánica con crisis de broncoobstrucción y convulsivas que lo desestabilizaban frecuentemente, lesión neurológica extensa y grave. Toda la evidencia médica mostraba, con un alto grado de certeza, que el tiempo de sobrevida de Ramón sería con grave cuadriplejía (parálisis de los 4 miembros) y profundo déficit cognitivo. En este contexto, los médicos, enfermeros y sus padres coincidían en que las medidas de sostén vital estaban en contra del mejor interés de Ramón, en el sentido de que estas (necesidad continua de accesos intravenosos, aspiración de la vía aérea, drogas sedantes e, incluso, a veces, paralizantes) solo causaban sufrimiento adicional sin ofrecer beneficios desde el punto de vista del paciente, que solo prolongaban el sufrimiento y una vida de extremada baja calidad y que persistir en el soporte vital solo para evitar el dolor de la pérdida que sufrirían sus padres atentaba contra la propia dignidad de Ramón. Así, un día a la mañana, estando Ramón a upa de su mamá y acompañado por su papá, se lo desconectó del respirador. Las dosis de sedación se incrementaron para controlar una posible sensación de falta de aire. A los pocos minutos, Ramón hizo una apnea que desembocó en un paro cardíaco y falleció, sin intentos de reanimación.

Caso 3. Estado vegetativo permanente

Pedro, un joven de 15 años, sufrió un accidente automovilístico que le produjo un traumatismo de cráneo, que lo dejó en un estado vegetativo. Llevaba intubado y con respirador mecánico más de 17 meses y jamás había recuperado la conciencia ni expresado reacción ni interacción alguna con su mundo circundante. Sus padres solicitaron que se retirara el tubo endotraqueal y se le permitiera morir en paz. Afirmaron, desde su conocimiento de Pedro, que esta conducta era la que él hubiera querido. Los médicos retiraron el tubo endotraqueal que lo mantenía conectado al respirador artificial y Pedro murió unos 30 minutos después.

3. *Estado vegetativo permanente*: condición médica que se caracteriza por la ausencia de interacción voluntaria con el medio externo, ausencia de conciencia de su mundo interior, sin posibilidades razonables de recuperación luego de 12 meses de asistencia. El paciente no experimenta dolor ni otras sensaciones conscientes, pero presenta estados de vigilia/sueño y es capaz de hacer gestos automáticos (sonrisas, de dolor, etc.) sin una relación reconocible con los estímulos.

En la *Tabla 1*, se transcribe el relato de los 3 casos hipotéticos utilizados en la encuesta.

En las partes identificadas como “B” y “C”, se dejó un amplio margen para que el encuestado pudiera profundizar conceptos y pareceres.

El universo en estudio incluyó a todos los jueces, defensores y fiscales penales, de ambas instancias y de tribunales orales, así como los

defensores y asesores de menores e incapaces civiles, de ambas instancias y los médicos forenses. Se incluyó solamente al personal judicial y de la Asesoría Tutelar que, *a priori*, podían entender en causas de LSV en niños. Los encuestados firmaron un consentimiento informado escrito y el trabajo fue aprobado por el Comité de Ética y por el Comité de Revisión Institucional, ambos del Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, y la Comisión Nacional Salud Investiga del Ministerio de Salud de la Nación.

Para la estadística descriptiva, las variables categóricas se informaron como proporciones e intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El análisis univariado se realizó con la estadística de chi cuadrado. No se realizó un análisis multivariado debido al *n* insuficiente (*n*= 51). La calificación de las respuestas fue realizada en forma independiente por los dos investigadores principales, y las diferencias, resueltas por consenso. Los datos se analizaron con el paquete estadístico Stata 9.0 para Windows (StataCorp, College Station, Texas, USA).

RESULTADOS

Entre abril y agosto de 2011, se distribuyeron 185 encuestas: 135 al PJN y 50 al Cuerpo Médico Forense. Hubo devolución en 68 (36,76%): 50 del PJN y 18 del Cuerpo Médico Forense. De ese total, 17 (25%) fueron devueltas sin responder la parte “C” de la encuesta, todas correspondientes al PJN, 7 defensores penales y 10 jueces.

En la *Tabla 2*, se detallan los datos descriptivos de los encuestados.

La gran mayoría de los encuestados (47: 92,15%) no intervino en ningún caso de LSV. El 96,15% (50 sobre 52 respondidas) consideró que “causar la muerte”, “ayudar a morir” y “permitir morir” no eran lo mismo.

De los 50 encuestados que respondieron sobre abstenerse de iniciar versus suspender o retirar un tratamiento, 84% (42) consideró que era legalmente distinto, mientras que un 16% (8) consideró que ambas conductas eran legalmente equivalentes.

Análisis de los casos hipotéticos

Esta parte de la encuesta fue respondida por entre 48 y 51 encuestados. Diecisiete sistemáticamente no contestaron esta parte debido a la negativa de la Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil de permitir que los jueces del fuero civil participaran de la encuesta, al

TABLA 2. Descripción de los encuestados (*n*: 68)

Demografía	Porcentaje (n)
Edad mayor de 50 años,	70% (35; 18 no contestaron)
Sexo masculino	73,53% (49; 1 no contestó)
Casados	67,31% (35; 17 no contestaron)
Hijos	82,35% (43; 17 no contestaron)
Religión	
Católicos	72,54% (37)
Ateos o agnósticos	23,52% (12)
Judíos y otras confesiones	3,92% (2)
No contestaron	17
Ejercicio de su religión	
Nunca	45,8% (22)
Esporádicamente	35,4% (17)
Regularmente	18,8% (9)
No contestaron	20
Profesión	
Abogados	73,53% (50)
Médicos	23,53% (16)
Odontólogo/psicólogo	2,94% (2)
Antigüedad profesional	
20 o más años de ejercicio	84% (42)
No contestaron	18
Cargo	
Perito	26,27% (18)
Juez	48,53% (33)
Defensor penal	17,65% (12)
Fiscal	1,47% (1)
Defensor de menores e incapaces (civil)	4,41% (3)
Asesor tutelar	1,47% (1)
Formación	
De grado	39,70% (27)
De posgrado	47,05% (32)
Doctorado	13,23% (9)

Los porcentajes se calcularon excluyendo los ítems no contestados.

alegar que podrían eventualmente incurrir en prejuzgamiento si se llegara a presentar algún caso en el futuro.

En la *Tabla 3*, se resumen las respuestas a cada uno de los casos. De los encuestados que respondieron esta parte, el 30% interpretaron como delito las conductas en el caso 1; 41%, en el caso 2; y 39%, en el caso 3.

En la *Tabla 4*, se detallan los tipos de delitos atribuidos en cada caso.

Análisis conjunto de los 3 casos

En el análisis conjunto de las respuestas de cada encuestado respecto de los 3 casos, hallamos que 28 (55%) no tipificaron ningún delito en ninguno de los tres casos. Por el contrario, 13

(25%) interpretaron como delitos las decisiones de los tres casos, 6 (12%) rotularon como delito la decisión de alguno de los casos y 4 (8%) hallaron como delito 2 de los 3 casos.

El 73,81% (n= 110) de las respuestas en los tres casos acordaron la interrupción de la asistencia respiratoria mecánica (ARM). El 63,40% (n= 97) hicieron hincapié en la necesidad de que estas cuestiones fueran resueltas dentro del ámbito propio de la relación asistencial, sin recurrir a la autorización judicial. Respecto de la variación de la opinión de acuerdo con la existencia previa de una directiva médica anticipada (DMA) o de ser el paciente un adulto, en su mayoría, no modificaron su opinión –116 (76,8%) y 115 (77,2%) de las respuestas respectivas–.

TABLA 3. Respuestas de los encuestados a cada caso hipotético

	Caso 1 n (%)*	Caso 2 n (%)*	Caso 3 n (%)*
De acuerdo, en general, con las conductas tomadas.	45/51 (88,23%)	33/43 (76,74%)	36/50 (72%)
Las conductas tomadas no configuraban delito.	35/50 (70%)	29/49 (59%)	28/46 (61%)
De acuerdo con la NO RCP.	39/49 (79,59%)	-	-
De acuerdo con retirar la ARM.	39/50 (78%)	36/50 (72%)	35/49 (71,42%)
No modificarían su respuesta aun cuando hubiera una DMA.	40/51 (78,43%)	41/51 (80,39%)	35/49 (71,43%)
No modificarían su respuesta si se tratara de un adulto.	39/51 (76,47%)	41/50 (82%)	35/48 (72,92%)
No es necesario solicitar autorización judicial para la LSV.	35/51 (68,63%)	31/51 (60,78%)	31/51 (60,78%)
No acuerdo con el retiro de la hidratación o la alimentación parenteral.	-	-	32/49 (65,31%)
No acuerdo con el retiro de la hidratación o la alimentación enteral.	-	-	32/51 (62,74%)

* n= respuestas/respondentes que contestaron el ítem.

RCP: reanimación cardiopulmonar; ARM: asistencia respiratoria mecánica; DMA: directiva médica anticipada;

LSV: limitación del soporte vital.

TABLA 4. Tipos de delitos atribuidos en cada caso

	Caso 1		Caso 2		Caso 3	
	n	%	n	%	n	%
Homicidio doloso	4	8	11	23	9	19,6
Homicidio culposo	5	10	3	6	4	8,7
Abandono de persona	2	4	3	6	2	4,3
Ayuda o instigación al suicidio	0	0	0	0	0	0
Varios delitos*	4	8	3	6	3	6,5
Ningún delito	35	70	29	59	28	61
Total	50	100	49	100	46	100

* Diversas combinaciones de los 4 delitos listados.

TABLA 5. Probabilidad de adjudicación de delito según la profesión de origen

Origen de la profesión	Ningún caso como delito	Algún caso como delito	Total de la profesión	Tasa de "riesgo"
Legal ¹	15	20	35	57,1%
Salud ²	13	3	16	18,7%
Total de casos según el delito sí/no	28	23	51	45,1%

¹ Abogados, que incluyen jueces, fiscales, defensores, un escribiente, etc.

² Salud, que incluye médicos, un psicólogo y un odontólogo.

Odds ratio 5,7 (IC 95%: 1,4–24), p= 0,024 (test exacto de Fisher).

El 47% (n= 24) de las encuestas identificaron las conductas descritas en los casos con la eutanasia. En este sentido, el caso 2 fue el que mayor porcentaje obtuvo (23%, 11 encuestas), seguido por el caso 3 (19,6%, 9 encuestas). El caso 1 fue el que menor porcentaje obtuvo en esta cuestión (8%, 4 encuestas).

No se hallaron diferencias entre opiniones tomadas por religión, sexo o entre las distintas funciones o roles (jueces, fiscales y defensores). Si se halló una asociación significativa entre pertenecer al ámbito legal y mayor probabilidad de haber tipificado como delito alguno de los 3 casos, en comparación con los profesionales de la salud, que incluyeron médicos, un psicólogo y un odontólogo (Tabla 5). Por el contrario, no se halló que la religión (agrupada por judeo-cristiana y agnosticismo-atéismo) se asociara a diferencias en la tipificación de las decisiones como delito ($p=0,9$).

Resultados cualitativos

Los comentarios y notas que los encuestados hicieron de puño y letra más los hallazgos subjetivos que surgieron de las entrevistas personales con ellos están disponibles en el material suplementario (*véase Anexo en formato electrónico*).

DISCUSIÓN

La LSV es una decisión frecuente en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del mundo²⁻¹³ y de nuestro país,¹⁴ y, hasta hoy, nunca hubo un reclamo judicial en nuestro país como consecuencia de LSV.

Sin embargo, “el temor legal”^{*} es un factor que puede afectar de modo negativo la toma de decisiones, la comunicación con la familia y la debida participación de esta en tales decisiones.

Efectivamente, el temor legal puede causar tanto encarnizamiento terapéutico¹⁵⁻²⁰ como, en otro extremo, LSV inapropiada.^{17,18,21} También puede disminuir el nivel de comunicación^{22,23} y consulta con la familia de las decisiones de LSV.

Se podría pensar que la existencia de fundamentos bioéticos, médicos y jurídicos, y la ausencia, en nuestro país, de fallos judiciales que reprochen la LSV no justificarían esos temores. Sin embargo, este estudio explora, por primera vez en nuestro país, la opinión del mundo jurídico respecto de la LSV en niños y muestra que el temor legal del equipo de salud podría estar justificado.

Aunque, conforme lo esperado, la mayoría estuvo de acuerdo con las decisiones tomadas en los casos hipotéticos, una proporción sustancial de los encuestados (45%) hallaron uno o más delitos en escenarios que, por presunción de los autores, describían casos ética y jurídicamente válidos de LSV y similares a los que ocurren con frecuencia en las UCIP de nuestro país.^{14,15,24,25}

Es llamativo que operadores judiciales, más allá de su rol (juez, fiscal, defensor, asesor de menores), pudieron percibir tan disímilmente la conducta médica en su significación jurídica, tanto entre los extremos “delito-no delito” como dentro mismo de la tipificación, entre las distintas opciones presentadas (homicidio doloso o culposo, abandono del paciente, ayuda o instigación al suicidio), al punto tal de plantear, en un mismo caso, la posibilidad de tipificación de homicidio y, a su vez, la posibilidad de afirmar la inexistencia de delito. O que la misma conducta descrita pudiera tipificar cualquiera de las 4 figuras penales propuestas en forma indistinta.

Resultó evidente, durante la realización de la encuesta y de los comentarios de los encuestados, que el contacto con casos reales de la práctica pediátrica de alta complejidad en pacientes gravemente enfermos y sin posibilidades razonables de curación ni mejoría había conmovido a los operadores judiciales. En las entrevistas, se percibió la angustia que estas situaciones generaban. Se observó el esfuerzo del entrevistado de, por un lado, brindar una opinión “técnica-profesional”, pero, por otro, una mirada de comprensión, empatía y compasión por el dolor ajeno. En este esfuerzo de equilibrio, cuando se opinaba técnicamente que se configuraba un delito, se intentaba “darle la vuelta” a la respuesta jurídica para buscar el encuadre jurídico que permitiera atenuar la pena, excluir la antijuridicidad o evitar la reprochabilidad.

También debe resaltarse como hallazgo positivo que muchos de los encuestados (63,40%) hicieron hincapié en la necesidad de que estas cuestiones fueran resueltas dentro del ámbito propio de la relación asistencial y que, frente a la necesidad de intervención de un tercero distinto

* Entendemos el “temor legal” como el “motor” psicológico de la “medicina defensiva”, término MESH y DeCS, cuya definición en primera acepción es “alteraciones en la forma de practicar la medicina inducida por amenazas de obligaciones y responsabilidades, con el propósito explícito de prevenir procesos judiciales por los pacientes”. (http://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/?lang=es&tree_id=I01.88.0.604.583.524.300&term=I01.880.604.583.524.300. Consulta: dic. de 2014).

al equipo tratante y al paciente y sus familiares, proponían la actuación del Comité de Ética (CE) y evitar la judicialización de la relación asistencial.

Nosotros coincidimos con esta apreciación. Entendemos que la intervención judicial debería ser considerada como un recurso excepcional, un último mecanismo al cual recurrir cuando se han agotado todas las posibilidades de acordar con el paciente/familia el plan de tratamiento. En este sentido, el rol del CE resulta fundamental porque permite aprehender la situación de salud/enfermedad de forma holística, a través de miradas distintas, científicas y legales. Por principio, y apoyados en los hallazgos de la encuesta, el CE es aquel llamado a intervenir al momento de surgir discrepancias, cuestionamientos y/o dudas en torno a la adecuada toma de decisiones médicas. Solo cuando los desacuerdos conspiran contra el mejor interés del paciente, y el Comité no haya podido establecer un consenso, sería aceptable la consulta judicial.

Otro hallazgo notable es que la mayoría (73,81%) de los encuestados en los tres casos estuvo de acuerdo con la interrupción de la ARM, situación que resulta frecuentemente problemática, ya que, aunque se acepta que el no-inicio y el retiro de soporte vital son ética y legalmente equivalentes,^{1,26-29} para el equipo de salud, resulta moralmente más desafiante interrumpir un tratamiento que abstenerse de iniciarlo. El profesional suele dotar de una significación psicológica/emocional distinta a la acción de abstención frente a la acción de interrupción.³⁰ Esta última opción no suele ser aceptada con facilidad por el equipo de salud, en gran parte, porque la proximidad de la muerte del paciente a la interrupción del soporte genera una percepción de “causar” la muerte, aun cuando no sea esa la intención.

Dado lo original del trabajo, no se tienen referencias previas para comparar los resultados, pero sí existen limitaciones importantes para analizar. En primer lugar, la baja tasa de respuesta, en especial, a la parte más importante, la de los casos hipotéticos. Un 27% de tasa de respuesta de esta parte inhabilita todo intento de generalización de resultados. Sin embargo, un 45% de los encuestados opinaron que se hallaban frente a algún delito en uno, dos o todos los casos. Aún si los que no contestaron hubieran respondido que no veían delito en ningún caso, polarización de opinión altamente improbable, todavía habría un 12% de encuestados que atribuirían delito.

En segundo lugar, puede dudarse de la capacidad de la encuesta de transmitir conceptos y situaciones médicas tan complejos en forma efectiva a profesionales no médicos. Sin embargo, los encuestados se manifestaron, de manera cognitiva (no así emocional), cómodos con los relatos de la encuesta y, aunque era autoadministrada, el investigador estuvo a disposición para conversar y aclarar cualquier aspecto o dudas que surgieran en su lectura.

En tercer lugar, esta encuesta se realizó antes de la modificación a la Ley Nacional de Derechos del Paciente, mediáticamente denominada “ley de muerte digna” (mayo de 2012), que, sin duda, contribuyó a modificar la actitud general ante estas situaciones.

Sin embargo, existen datos que apoyan la actualidad de este tema. Por ejemplo, el caso de Marcelo Diez, un paciente adulto que permanece en estado vegetativo permanente desde hace 20 años. Sus familiares solicitaron en ámbito judicial la interrupción del soporte vital. Una pericia del Cuerpo Médico Forense Nacional y tres dictámenes de comités de bioética (Comité de la Dirección Provincial de Calidad de Gestión de la Secretaría de Salud de la Provincia de Neuquén, Comité de Ética de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva y Comité de Ética del INCUCAI)** respaldan el pedido de la familia. Actualmente, se encuentra en la Corte Suprema de Justicia, ya que, en las instancias judiciales previas, aun después de pasar por 15 miembros del PJN, que incluyen jueces de diversa instancia, procurador fiscal de la Nación, etc., y aun después de la sanción de la mencionada modificación de ley, no se otorgó el permiso para la LSV. Creemos que este tema está lejos de finalizar.

El temor legal que muchos profesionales de la salud experimentan al momento de la toma de decisiones en el final de la vida de sus pacientes podría estar justificado. Creemos que nuevas guías de práctica clínica, comprensivas y detalladas en cuanto al proceso de toma y realización de las decisiones, tales como las publicadas en otros países,³¹⁻³³ elaboradas en equipo por profesionales de la salud, la ley y bioeticistas, contribuirían a mejorar la calidad de atención de los pacientes, familiares y equipo de salud.

** Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante.

CONCLUSIÓN

El 45% de los encuestados consideraron que hubo alguna forma de delito en las decisiones tomadas, y esta opinión se asoció en forma significativa con pertenecer al ámbito legal en comparación con los profesionales de la salud. Se hallaron, además, variaciones en la tipificación del delito atribuido. ■

REFERENCIAS

- Royal College of Paediatrics and Child Health. Withholding or withdrawing life saving treatment in children: a framework for practice. 2nd ed. London: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2004. Págs.10-1 y 28-9.
- Mink RB, Pollack MM. Resuscitation and withdrawal of therapy in pediatric intensive care. *Pediatrics* 1992;89(5):961-3.
- Vernon DD, Dean JM, Timmons OD, Banner W Jr, et al. Modes of death in the pediatric intensive care unit: withdrawal and limitation of supportive care. *Crit Care Med* 1993;21(11):1798-802.
- Lantos JD, Berger AC, Zucker AR. Do-not-resuscitate orders in a children's hospital. *Crit Care Med* 1993;21(1):52-5.
- Martinot A, Lejeune C, Beyaert C, Hue V, et al. Modes of death in a French pediatric intensive care unit (PICU). *Proc Eur Soc Pediatr Intensive Care* 1994;A20.
- Burns JP, Mitchell C, Outwater KM, Geller M, et al. End-of-life care in the pediatric intensive care unit after the forgoing of life-sustaining treatment. *Crit Care Med* 2000;28(8):3060-6.
- Devictor DJ, Nguyen DT. Forgoing life-sustaining treatments: how the decision is made in French pediatric intensive care units. *Crit Care Med* 2001;29(7):1356-9.
- Garros D, Rosychuk RJ, Cox PN. Circumstances surrounding end of life in a pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 2003;112(5):e371.
- Devictor DJ, Nguyen DT. Forgoing life-sustaining treatments in children: a comparison between Northern and Southern European pediatric intensive care units. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(3):211-5.
- Zawistowski CA, DeVita MA. A descriptive study of children dying in the pediatric intensive care unit after withdrawal of life sustaining treatment. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(3):216-23.
- Kipper DJ, Piva JP, Garcia PC, Einloft PR, et al. Evolution of the medical practices and modes of death on pediatric intensive care units in southern Brazil. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3):258-63.
- Cuttini M, Nadai M, Kaminski M, Hansen G, et al. End-of-life decisions in neonatal intensive care: physicians' self-reported practices in seven European countries. EURONIC Study Group. *Lancet* 2000;355(9221):2112-8.
- Lago PM, Devictor D, Piva JP, Bergounioux J. End-of-life care in children: the Brazilian and the international perspectives. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(2 Suppl):S109-16.
- Althabe M, Cardigni G, Vassallo JC, Allende D, 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.
- Comité de Ética Hospitalaria Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan". Recomendaciones para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes gravemente enfermos. *Arch Argent Pediatr* 1998;96(6):399-403.
- Ballard DW, Li Y, Evans J, Ballard RA, et al. Fear of litigation may increase resuscitation of infants born near the limits of viability. *J Pediatr* 2002;140(6):713-8.
- Perkins HS, Bauer RL, Hazuda HP, Schoolfield JD. Impact of legal liability, family wishes, and other "external factors" on physicians' life-support decisions. *Am J Med* 1990;89(2):185-94.
- Bell C, Somogyi-Zalud E, Masaki K, Fortaleza-Dawson T, et al. Factors associated with physician decision-making in starting tube feeding. *J Palliat Med* 2008;11(6):915-24.
- Piva J, Lago P, Othero J, Garcia PC, et al. Evaluating end of life practices in ten Brazilian paediatric and adult intensive care units. *J Med Ethics* 2010;36(6):344-8.
- Soares M, Terzi RG, Piva JP. End-of-life care in Brazil. *Intensive Care Med* 2007;33(6):1014-7.
- García-Retamero R, Galesic M. On defensive decision making: how doctors make decisions for their patients. *Health Expect* 2014;17(5):664-9.
- Asher E, Greenberg-Dotan S, Halevy J, Glick S, et al. Defensive medicine in Israel. A nationwide survey. *PLoS One* 2012;7(8):e42613.
- Belizan M, Meier A, Althabe F, Codazzi A, et al. Facilitators and barriers to adoption of evidence-based perinatal care in Latin American hospitals: a qualitative study. *Health Educ Res* 2007;22(6):839-53.
- Ghiggi M, Chede C, Saporiti A. De lo que no se habla en la UCIP. *Arch Argent Pediatr* 2001;99(4):337-9.
- Ciruzzi MS. La limitación de soporte vital: ¿Derecho, Deber o Delito? [Internet]. [Acceso: 24 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.unesco.org.uy/shs/fileadmin/templates/shs/archivos/TrabajosLibres-Bioetica/24.%20La%20limitacion%20de%20Soporte%20vital.pdf>.
- Comité Nacional de Terapia Intensiva Pediátrica. Consenso sobre recomendaciones acerca de la limitación del soporte vital en terapia intensiva. *Arch Argent Pediatr* 1999;97(6):411-5.
- American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics: Guidelines on foregoing life-sustaining medical treatment. *Pediatrics* 1994;93(3):532-6.
- Monzón Marín JL, Saralegui Reta I, Abizanda i Campos R, Cabré Pericas L, et al. Recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico. *Med Intensiva* 2008;32(3):121-33.
- Royal Australasian College of Physicians. Decision-Making at the End of Life in Infants, Children and Adolescents. Sydney: Royal Australasian College of Physicians; 2008. [Acceso: 1 de abril de 2015]. Disponible en: <https://www.racp.edu.au/docs/default-source/advocacy-library/decision-making-at-the-end-of-life-in-infants-children-and-adolescents.pdf?sfvrsn=10>.
- Althabe M, Ledesma F, Cernadas C, Flores C, et al. Actitudes de los profesionales de salud frente a las decisiones de limitación o retiro de tratamiento en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(2):85-92.
- Berlinger N, Jennings B, Wolf SM. The Hastings Center Guidelines for Decisions on Life-Sustaining Treatment and Care Near the End of Life: Revised and Expanded Second Edition. New York: Oxford University Press; 2013.
- Larcher V, Craig F, Bhogal K, Wilkinson D, et al. Making decisions to limit treatment in life-limiting and life-threatening conditions in children: a framework for practice. *Arch Dis Child* 2015;100(Suppl 2):s3-23.
- Australian and New Zealand Intensive Care Society. ANZICS Statement on Care and Decision-Making at the End of Life for the Critically Ill. Edition 1.0. Melbourne: ANZICS; 2014.

ANEXO - ANÁLISIS CUALITATIVO

Estudio descriptivo de la opinión de miembros de la justicia nacional en lo penal y civil (familia), en situaciones de limitación de soporte vital en pediatría

Comentarios y/o notas de los encuestados que respondieron haber intervenido en algún caso de limitación del soporte vital

Juez: “No como operador jurídico. Sí a nivel personal, ocasión en la que dispuse (junto con familiares) condiciones que entendí que colaborarían con el ‘buen morir’ de la persona afectada”.

Médico: “En Terapia Intensiva Neonatal, ante pacientes críticos (cardiopatías congénitas, sepsis, fallas ventilatorias), en los que el mantenimiento de las funciones vitales y el pronóstico se vuelven imposibles de sostener”.

Médico: “Paciente con muerte encefálica con más de 78 horas; añoso, de 84 años, con falla multiorgánica como consecuencia de un accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico. Se suspendió el soporte”.

Médico: “Autorizar la ablación multiorgánica por muerte encefálica (2 casos)”.

Comentarios y/o notas de los encuestados respecto de los 3 casos en general

Jueza de Cámara. Como nota para toda la encuesta, afirmó: “Parecería contradictorio estar muy de acuerdo y al mismo tiempo considerar la conducta como delito. Legalizar la eutanasia en todas sus formas es una deuda legislativa. Instalar el tema resulta, a mi criterio, necesario. Si los médicos (generalmente, de hospitales públicos y de pacientes sin recursos) solicitan autorización para la realización de abortos terapéuticos (no punibles), más dificultades tendrían para proceder en casos como estos”.

Jueza de Cámara. Se ha manifestado, en general, de acuerdo con las medidas decididas en los tres casos; como postura general del encuestado, afirmó: “Toda decisión médica vinculada a estos supuestos debe ir acompañada de un dictamen del Comité de Bioética”.

Juez de instrucción. Se negó a contestar la encuesta a partir de este punto y afirmó: “El modo en que se encuentra realizada la encuesta constituye una suerte de prejuizgamiento, una emisión de opinión fuera del expediente”.

Caso 1. Situación sin posibilidades

Comentarios y/o notas de los encuestados al caso 1 Grado de acuerdo y presencia/ausencia de delito

Juez (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Para mí el caso es claro. Comparto la decisión de los padres y el respeto del equipo médico hacia ella. En el planteo del caso, doy por supuesto que los padres respetaron también la voluntad de la menor (11 años es una edad que permite una adecuada comunicación). Reconozco el señorío sobre el propio cuerpo. El único dato importante es qué deseaba Mariela. Falta, en nuestro país, una regulación, que, en el caso de mayores, puede concluir en un ‘testamento vital’”.

Juez (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Los padres representan la voluntad del menor. Si la decisión no estuvo viciada, es absolutamente obligatoria desde el punto de vista legal, por lo que es irrelevante el punto de vista moral, que puede alegarse a favor o en contra de ella. Además, debe estar documentado debidamente”.

Jueza (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “El consenso de la familia y el dictamen médico fundado en la imposibilidad de sobrevida del paciente dado su estado terminal irreversible, unido a que no se realice ninguna conducta activa para producir el resultado muerte, permiten suponer que esa supuesta omisión (reanimación cardiopulmonar) no fue la consecuencia del resultado. Mi criterio, entonces, es por la última opción de esta encuesta”.

Médica (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Los médicos no estamos formados para ‘el buen morir’ del paciente... tanto o más relevante, como el caso planteado, que el ‘buen vivir’”.

Médica (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Considero que, en el ejercicio de la medicina, se debe lidiar con la omnipotencia del ser humano –el médico–, y eso incluye también considerar la opinión de la familia y trabajar en conjunto intentando siempre el

consenso, cuidando la relación médico-paciente, y admitir los límites de la práctica. Los padres creo que son los que finalmente deberían decidir –dentro de la razonabilidad–”.

Médico (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Si la situación médica que presenta el paciente es ‘sin posibilidades razonables de recuperación’ y hay acuerdo familiar de no escalar más en el soporte vital, creo que lo más correcto es dejar que el organismo ‘decida’ cuál es el final y en qué momento. Lo otro es ensañamiento inhumano de vanidad médica y ¿económica?”.

Médico (que seleccionó “En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio culposo”): “En nuestro Código, la eutanasia está prohibida, por lo tanto, sería un delito, aunque médicamente o clínicamente quizás sería lo más conveniente”.

Médico (que seleccionó “En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Imagino que, si permitieran las condiciones, se presentaría al Comité de Ética, para tener claro (independientemente del cuadro agudo y muy grave de falla multiorgánica) que no estuviese en condiciones, si hubiese superado la sepsis, de poder recibir un trasplante”.

Médico (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “No tenía posibilidad alguna, si el esperado trasplante era beneficioso, ¿cómo se garantizaba la carencia de secuelas? ¿Se podía asegurar una adecuada calidad de vida?”.

Médico (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “En estos casos, es también función del médico que el enfermo tenga un ‘digno morir’. El límite del ensañamiento terapéutico es el llegar a aliviar el dolor físico. Tengo mis dudas de que la familia deba participar de esta decisión. La he tomado en soledad varias veces”.

Jueza de instrucción (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Fallaría conforme las disposiciones legales y la prueba obrante en el caso concreto, constatando si realmente no existía tratamiento posible. Comprobados todos esos extremos del caso, no existiría delito”.

Juez (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y ambas opciones “Homicidio culposo” y “Ningún delito”): “Si el tratamiento omitido es el exigido

como obligatorio para el caso según las reglas del arte de curar (según el protocolo médico), la omisión podría configurar una infracción al deber de cuidado médico que aumentara el riesgo de muerte (homicidio culposo podría denunciarse respecto de los médicos y padres por ser estos también garantes respecto de su hijo)”.

Jueza de Cámara (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio doloso”): “Si bien estoy muy de acuerdo con la decisión, como jueza, si tuviera que juzgarlo, trataría de tener en cuenta diferentes situaciones que podrían eximir de pena, pero, desde un punto estrictamente dogmático, es un homicidio doloso por omisión”.

Defensor penal (que seleccionó “En general, no está de acuerdo con las decisiones tomadas” y ambas opciones “Abandono de persona” y “Ayuda e instigación al suicidio”): “Habría que ver qué pena resulta más benigna para médicos y padres”.

Juez de instrucción (que seleccionó “En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio doloso”): “Causa de justificación que elimine la antijuridicidad o una causa excluyente de la culpabilidad. Si bien el caso encuadra en homicidio doloso, siempre buscaría una causa de justificación o de exclusión de la culpabilidad: estado de necesidad fundado en las especialísimas circunstancias del caso”.

Juez (que seleccionó “En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Abandono de persona”): “Si bien podría encuadrar en el delito reprimido por el art. 106 del CP, toda vez que se está dejando a su suerte a una persona incapaz de valerse y a la que se debe mantener o cuidar, dado que el juramento hipocrático pone en tal condición al médico, ante la inminencia de una muerte inevitable, a pesar de los medios empleados, es lícito tomar la decisión de renunciar a unos tratamientos que procurarían únicamente una prolongación precaria y penosa de la existencia. Así lo estipula la Ley 17132 de Ejercicio de la Medicina en su art. 19”.

Juez de instrucción (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio doloso”, “Homicidio culposo”, “Abandono de persona” y “Ayuda e instigación al suicidio”): “Ver causas de no atribuibilidad. Están previstas en el Código: considerar el consentimiento como causa de justificación”.

Jueza de Cámara (que seleccionó “En general, no está de acuerdo con las decisiones tomadas” y

“Homicidio culposo”): “Posibilidades razonables quitan sustancia a una correcta decisión jurídica en cuanto no existió posibilidad cierta de continuar con la vida. Falta de pronóstico terminal”.

Grado de acuerdo con la no reanimación cardiopulmonar, retiro de asistencia respiratoria mecánica

Juez (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “No modificaría su decisión si los padres la consintieran”.

Juez (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “Sí, modificaría la decisión”): “Justamente tenía 11 años de edad, que supone madurez mínima frente a la defensa de un ‘encarnizamiento terapéutico’”.

Jueza (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “No modificaría su decisión”): “Al menor hay que escucharlo (Convención sobre los Derechos del Niño), pero, no obstante ello, valoro el criterio de sus padres”.

Médica (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “Sí, modificaría la decisión”): “Si no hay chance, es decir, si no hay posibilidades razonables como el caso lo plantea”.

Médico (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “No modificaría la decisión”): “Debe respetarse la decisión del paciente aún siendo menor”.

Médico (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “No modificaría la decisión”): “No creo poder considerar la autonomía, sobre todo con respecto a la edad”.

Médico (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “No modificaría la decisión”): “Menores y alienados no pueden dar consentimientos válidos. No cambiaría lo que yo pienso”.

* *Jueza de instrucción* (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “No modificaría la decisión”): “No modificaría mi decisión porque sigue siendo un menor de edad”.

Juez (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio culposo”, “Ningún delito” y “No modificaría la decisión”): “No la modificaría,

simplemente ponderaría el consentimiento de la víctima, la autonomía de su voluntad para disponer”.

Jueza de Cámara (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “Sí, modificaría la decisión”): “Aunque incapaz la menor, de acuerdo con la convención y la Ley 26061, debe escuchársela”.

Juez (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “Sí, modificaría la decisión”): “La menor tiene 11 años, lo que, en cada caso, debe evaluarse como que no tiene capacidad de comprender lo que pide o, muy por el contrario, que por ello tiene más valor”.

Juez de Tribunal Oral (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “Sí, modificaría la decisión”): “No estoy de acuerdo con retirar u omitir nutrición/hidratación artificial porque la considero un cuidado básico y no mera terapia. El paciente menor puede adoptar sus preferencias, pero los padres deben decidir teniéndolas en cuenta”.

Juez de instrucción (que seleccionó “En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Homicidio doloso” y “Sí, modificaría la respuesta”): “En el acto de los padres, siempre hay un componente egoísta. Si existe una voluntad documentada, es un acto de grandeza por parte de los padres”.

Juez (que seleccionó “En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Abandono de persona” y “No modificaría la respuesta”): “En el caso de los menores, vale el consentimiento de sus progenitores o representantes, aunque puede suplirse por autorización judicial”.

Jueza de Cámara (que seleccionó “En general, no está de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Homicidio culposo” y “No modificaría su decisión”): “Tema capacidad jurídica”.

Modificación de opinión si hay presencia de directiva médica anticipada o si es un paciente adulto

Juez (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “No modificaría la decisión”): “Bajo las mismas condiciones: que la decisión no estuviera viciada y esté documentada”.

Juez (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “Sí, modificaría la decisión”): “Siempre que la niña fuera más pequeña. Si la niña fuera

muy pequeña o no hubiese consenso entre los tres (padre, madre, hija)".

Jueza (que seleccionó "En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas", "Ningún delito" y "Sí, modificaría la decisión"): "Acá considero que la voluntad a tener una muerte digna es primordial".

Médico (que seleccionó "En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas", "Ningún delito" y "Sí, modificaría su respuesta"): "Probablemente, en lo referente a las directivas anticipadas".

Médico (que seleccionó "En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas", "Ningún delito" y "No modificaría la decisión"): "Un mayor hábil tiene derecho a decidir en estos casos. Confirmaría mi decisión y pensamiento al respecto".

Juez (que seleccionó "En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas", "Ningún delito" y "Sí, modificaría la decisión"): "Eliminaría mis dudas sobre lo adecuado de abandonar el tratamiento".

Considera necesario requerir autorización judicial

Juez (que seleccionó "En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas" y "Homicidio culposo", "Ningún delito" y "No se requiere autorización judicial"): "La ciencia médica es la idónea para diagnosticar e indicar los procedimientos necesarios para atender el caso y lo aconsejable. La intervención judicial dilataría y complicaría la cuestión, lo que agudizaría el dolor y la angustia familiar".

Jueza (que seleccionó "En general, no está de acuerdo con las decisiones tomadas", "Homicidio doloso" y "No se requiere intervención judicial"): "Los médicos están obligados a la asistencia del paciente y, ante la gravedad, deben prescindir del consentimiento paterno".

Juez de Tribunal Oral (que seleccionó "En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas" y "Ningún delito" y "No se requiere autorización judicial"): "Considero que los comités de ética clínica institucional deben formarse para mediar entre conflictos y ofrecer recomendaciones. No son los jueces los que deben intervenir".

Defensor penal (que seleccionó "En general, no está de acuerdo con las decisiones tomadas", "Abandono de persona" y "Ayuda e instigación al suicidio" y "No se requiere intervención judicial"): "Pediría autorización judicial de

necesitar. Para blindaje jurídico de los médicos y/o familiares".

Juez de instrucción (que seleccionó "En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas", "Homicidio doloso" y "No se requiere intervención judicial"): "Requeriría autorización judicial a los fines de que el juez fuera un veedor de que se respetaran los derechos de todos los involucrados. Control de legalidad".

Juez (que seleccionó "En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas", "Abandono de persona" y "No se requiere intervención judicial"): "Procede la autorización judicial de un juez civil únicamente si los progenitores no están de acuerdo o si hay discrepancia entre ellos, no si hay consentimiento de médicos y familiares".

Juez de instrucción (que seleccionó "En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas", "Homicidio doloso" y "Sí, se requiere intervención judicial"): "Eventualmente, podría morigerarse la pena, pero no cambiaría nada con respecto a la configuración del delito".

Hallazgos subjetivos

En la apreciación individual de algunos encuestados, la expresión "situación sin posibilidades razonables de recuperación" hizo presumir que no existía la certeza suficiente para determinar la justificación de la no reanimación.

Fueron importantes los comentarios: los jueces, en general, hicieron hincapié en el respeto a la autonomía, a la voluntad del paciente y a la toma de decisiones subrogadas de los padres. Por su parte, los médicos reconocieron que no estaban formados para el buen morir y para aceptar la opinión de la familia y trabajar en conjunto. Inclusive, uno de ellos expresó "sus dudas" acerca del derecho de la familia a intervenir en la toma de decisiones y reconoció haber asumido esta responsabilidad por sí mismo, en soledad, varias veces. Otro médico, considerando el caso como eutanasia (es decir, homicidio doloso), reconoció que, desde el punto de vista médico o clínico, la decisión de limitar tratamiento sería lo más conveniente.

Cuando se les preguntó por la influencia de una directiva médica anticipada, en los comentarios, se pudo apreciar que los jueces estaban más dispuestos a aceptar la autonomía de un menor de edad y las decisiones subrogadas de los padres. No tanto así los médicos, que consideraron que menores y alienados no podían dar consentimientos válidos.

La mayoría (76,47%) no modificaría la

respuesta si se tratara de un paciente mayor de edad. En este punto, los jueces mantuvieron su opinión en cuanto a la validez de la toma de decisiones autónomas (fuera un paciente menor o mayor); los médicos consideraron que un paciente mayor hábil tenía derecho a decidir en estos casos.

A la luz de estos resultados, impresionó que –en el caso de los médicos– compartían las decisiones médicas asumidas en esta primera hipótesis, las que hubieran tomado independientemente de la voluntad de los padres y de la niña (porque consideraron que no podía dar un consentimiento válido). Parecería que entendieran que la propia praxis médica legitimaba la toma de decisiones con prescindencia de la intervención del paciente. También, en el caso de los médicos, se observó –en general– una confusión entre el concepto de capacidad jurídica y de competencia bioética.

Caso 2. La situación insoportable o de muy pobre calidad de vida

Comentarios y/o notas de los encuestados al caso 2 Grado de acuerdo y presencia/ausencia de delito

Jueza (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio doloso”): “Las conductas pueden ser dolosas, pero estar justificadas. En el caso, debería pensarse en tratar el tema desde este estamento de la teoría del delito. En una conducta justificada, no se realiza el análisis de culpabilidad, ya que estaría permitida en nuestro ordenamiento jurídico”.

Juez (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Es similar al caso anterior, la diferencia es que el menor no puede opinar. Si se concibe la muerte como un acto instantáneo, seguramente se generan opiniones adversas. Comprendiendo la muerte como un proceso irreversible, acuerdo enfáticamente con el caso”.

Juez (que seleccionó “En general, no está de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio doloso”): “El acuerdo sobre pautas morales ambiguas expresadas en términos tales como “mejor interés” o “dignidad”, en el caso, no permite inferir (deducir) un consentimiento. Para que ese consentimiento tenga trascendencia jurídica, debe estar firmado, explicado y documentado debidamente. Su ausencia genera una presunción en contra del equipo médico: en el caso, la única “decisión” fue la de no documentar “el acuerdo”, por lo que esa sería la base de análisis, ineludible para el operador jurídico. La

ausencia de un acuerdo firmado habilita el inicio de la investigación penal, bajo la hipótesis de homicidio doloso”.

Médica (que seleccionó “En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas” y no contestó el ítem acerca de la tipificación de delito): “Si la prolongación tecnológica sostiene un final ominoso (caso 1), no tendría dudas en suspender todo soporte. Si la prolongación de la ayuda asegura sobrevida, no sería capaz, en mi condición de médica, de suspender el apoyo tecnológico sobre el niño. Supongo que me apoyaría en el Comité de Ética del hospital”.

Médica (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “No sostener parámetros vitales y no seguir con sufrimiento adicional para obtener como resultado un ser humano con paupérrimo desarrollo y pésima calidad de vida puede ser visto como un acto de eutanasia, en el buen sentido, de caridad si se quiere, en este caso. Igualmente, considero que la decisión final debe ser siempre consensuada con los padres y manejarse con razonabilidad, humanidad y sentido común”.

Médico (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Antes de contarse con toda esta parafernalia terapéutico-instrumental improductiva (por lo menos, en los casos planteados) y cuando la muerte acontecía “naturalmente”, se pensaba que el no hacer nada era un acto delictivo. El soporte vital debe quedar restringido solo al caso que médicamente se considere favorable o de posible remisión de la causa que motiva su asistencia”.

Médico (que seleccionó ambas “En general, no estar de acuerdo/estar algo de acuerdo con las decisiones tomadas” y ambos “Homicidio doloso” y “Ningún delito”): “Las decisiones deben tomarse respetando las normas vigentes, con intervención de todas las partes involucradas (padres, médicos, etc.)”.

Médico (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Cuál era el beneficio buscado y el sufrimiento de la falta de aire y angustia de los padres. Ejemplo de encarnizamiento terapéutico”.

Médico (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Vale aquí el mismo comentario anterior. Persistir en la terapia, en estos casos, es negarse la posibilidad de un digno morir”.

Jueza de instrucción (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Fallaría conforme las disposiciones legales y la prueba obrante en el caso concreto, constatando si realmente no existía tratamiento posible. Comprobados todos esos extremos del caso, no existiría delito”.

Juez (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Ningún delito”): “Igual que el primer comentario. Si el procedimiento omitido era exigible conforme el protocolo médico y necesario (habitual) para disminuir el riesgo de muerte, se podría denunciar, por homicidio culposo. En caso contrario, ningún delito, ya que no son exigibles a los médicos –de no constar en el protocolo– conductas heroicas para salvar la vida, más allá de lo que ordinariamente correspondiera al caso”.

Jueza de Cámara (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio doloso”): “Si bien estoy muy de acuerdo con la decisión, como jueza, si tuviera que juzgarlo, trataría de tener en cuenta diferentes situaciones que podrían eximir de pena, pero, desde un punto estrictamente dogmático, es un homicidio doloso por omisión”.

Jueza (que seleccionó “En general, no está de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio doloso”): “Destaco que personalmente yo haría lo mismo, tanto si fuera padre como si fuera médico. Sin embargo, si el caso se trajera a juzgamiento, no podría soslayar que se trata de un homicidio doloso”.

Defensor penal (que seleccionó “En general, no está de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Abandono de persona” y “Ayuda e instigación al suicidio”): “Habría que ver qué pena resulta más benigna para médicos y padres”.

Juez de instrucción (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio doloso”): “Causa de justificación que elimine la antijuridicidad o una causa excluyente de la culpabilidad. Si bien el caso encuadra en homicidio doloso, siempre buscaría una causa de justificación o de exclusión de la culpabilidad: estado de necesidad fundado en las especialísimas circunstancias del caso”.

Juez (que seleccionó “En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Abandono de persona”): “Al igual que el caso anterior, si bien la conducta descrita se ajusta al tipo penal del art. 106, la Ley Nacional N.º 17132 estipula que, en los casos de incapacidad, los profesionales deben requerir la conformidad del

representante del incapaz en cuanto sea negativa a tratarse. El principio de beneficencia que surge del juramento hipocrático se ve limitado por el principio de autonomía del paciente y prevalece, en principio, la voluntad de aquel, que posee el bien jurídico protegido. Estos principios y reglas de la bioética surgen del primer comité realizado en EE. UU. (Instituto Kennedy). Debe aclararse que, por tratarse de un menor, si bien el consentimiento de sus progenitores es fundamental, el equipo médico podría no estar de acuerdo con tal decisión y pedir una decisión judicial contraria”.

Juez de instrucción (que seleccionó “En general, no está de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio doloso”): “Agravamiento por ser los padres y atenuación por emoción violenta”.

Jueza de instrucción (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio doloso”): “Podría existir una atenuación: teoría del delito: disculpantes: error de prohibición o inexigibilidad de otra conducta”.

Jueza de Cámara (que seleccionó “En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio doloso”): “Podría llegar a ser catalogado como homicidio emocional”.

Juez de instrucción (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Homicidio doloso”, “Homicidio culposo”, “Abandono de persona”, “Ayuda e instigación al suicidio”): “Técnicamente podría encuadrar”.

Grado de acuerdo con la no reanimación cardiopulmonar, retiro de asistencia respiratoria mecánica y modificación de opinión si hay presencia de directiva médica anticipada

Médica (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “No modificaría la decisión”): “El paciente pediátrico siempre debe ser oído y debe tener la oportunidad de expresar sus opiniones al respecto, si se encuentra en condiciones de hacerlo”.

Juez (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Ningún delito” y “Sí, modificaría la decisión”): “Igual que el comentario anterior, sumaría el consentimiento y la autonomía de la voluntad y libertad”.

Jueza de Cámara (que seleccionó “En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Homicidio doloso” y “No modificaría la

decisión"): "Sin legislación que la acompañe, sería más difícil llegar a una resolución contraria".

Juez de Tribunal Oral (que seleccionó "En general, está algo de acuerdo con las decisiones tomadas", "Ningún delito" y "Sí, modificaría la decisión"): "No estoy de acuerdo con retirar u omitir la nutrición e hidratación".

Juez de instrucción (que seleccionó "En general, está muy de acuerdo con las decisiones tomadas", "Ningún delito" y "Sí, modificaría la decisión"): "En el acto de los padres, siempre hay un componente egoísta. Si existe una voluntad documentada, es un acto de grandeza por parte de los padres".

Modificación de opinión en caso de ser un paciente adulto

Juez (que seleccionó "En general, no está de acuerdo con las decisiones tomadas" y "Homicidio doloso" y "No modificaría su respuesta"): "Con excepción de que estuvieran documentados los 'acuerdos' con el paciente acerca de lo improductivo y cruento de los tratamientos para aplicar".

Juez de Tribunal Oral (que seleccionó "Estar algo de acuerdo con las decisiones tomadas", "No tipifica delito" y "Sí, modificaría su respuesta"): "No estoy de acuerdo con retirar u omitir la nutrición e hidratación".

Defensor penal (que seleccionó "No estar de acuerdo con las decisiones tomadas", "Tipifica abandono de persona" y "Ayuda e instigación al suicidio" y "Sí, modificaría su respuesta"): "Cuando es mayor, puede disponer de su vida".

Juez (que seleccionó "Estar algo de acuerdo con las decisiones tomadas", "Tipifica abandono de persona" y "Modificaría la respuesta"): "Si se trata de un paciente mayor de edad y no deja su consentimiento por escrito, debe requerirse el de sus familiares".

Considera necesario requerir autorización judicial

Juez (que seleccionó "Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas", "Tipifica homicidio culposo" y "No tipifica delito" y "No se requiere autorización judicial"): "La ciencia médica es la idónea para diagnosticar e indicar los procedimientos necesarios para atender el caso y lo aconsejable. La intervención judicial dilataría y complicaría la cuestión, lo que agudizaría el dolor y angustia familiar".

Jueza de Cámara (que seleccionó "Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas",

"Tipifica homicidio doloso" y "El juez no puede autorizar"): "El médico debe saber el comportamiento por seguir".

Juez de Tribunal Oral (que seleccionó "Estar algo de acuerdo con las decisiones tomadas", "No tipifica delito" y "No se requiere autorización judicial"): "Recomendaría cuidados paliativos, atención a la dignidad de morir con plena asistencia afectiva, compañía comunitaria, entendimiento del sufrimiento y control efectivo del dolor".

Juez (que seleccionó "Estar algo de acuerdo con las decisiones tomadas", "No tipifica delito" y "Sí, considera pedir la autorización judicial"): "Aunque el equipo médico y familiares hubieran consentido, sería conveniente solicitar autorización judicial".

Hallazgos subjetivos

En las opiniones vertidas por profesión, los jueces, en general, hicieron hincapié en la estructura de la teoría del delito y consideraron, muchas veces, la conducta ilícita (es decir, prohibida) pero justificada (ya fuera por el consentimiento del paciente o por la indicación médica). Un juez se centró en la no documentación del acuerdo en la abstención del soporte, entre médico y familia, lo cual – para él– constituía una presunción en contra del equipo tratante, lo que habilitaba la investigación judicial. Por su parte, los médicos acentuaron la pobre calidad de vida y la escasa perspectiva de mejoramiento; consideraron que el uso de la tecnología no se justificaba para prolongar el sufrimiento y destacaron que ello constituiría un encarnizamiento terapéutico.

En muchos casos, los encuestados no estuvieron de acuerdo con las medidas tomadas (23,26%) y, aún en algunos casos en que sí estaban de acuerdo (15,52%), consideraron que la conducta podía tipificar algún delito (homicidio doloso o culposo, en la mayoría de los casos). Esto se reflejó en algunas notas adicionales, en las cuales se consideraron posibles causas de atenuación de la pena o de justificación del delito (emoción violenta, estado de necesidad, etc.).

La expresión "solo prolongaban el sufrimiento y una vida de extremada baja calidad" generó algunas dudas entre los encuestados. Según algunos, era difícil determinar el grado de calidad y, según otros, no era razón suficiente para terminar con la vida del menor.

Informalmente, algunos jueces –durante la entrevista– interpretaron el incremento de la

dosis de sedación como el acto final que causaba la muerte.

Si bien se reconoció la patología de base como una condición importante en el desarrollo del curso causal, quienes no estaban de acuerdo con las decisiones tomadas le asignaron a la desconexión el carácter de “causa” del fallecimiento, con todas las implicancias legales que de ello se derivan.

Caso 3. Estado vegetativo permanente

Comentarios y/o notas de los encuestados al caso 3

Un juez no opinó de este caso porque le generaba dudas: “No voy a opinar sobre este caso. Me genera dudas el giro ‘sin posibilidades razonables de recuperación’. ‘Razonable’ es una convención. Por supuesto que las directivas anticipadas alterarían mi respuesta en la medida que abarcaran esta situación”.

Grado de acuerdo y presencia/ausencia de delito

Jueza (que seleccionó “Estar algo de acuerdo con las decisiones tomadas” y “No tipifica delito”): “Creo que las decisiones de los padres compenetrados con la situación de salud con el ser más importante de sus vidas –un hijo– y con debido asesoramiento médico y terapéutico no pueden ni deben ser sometidas al conocimiento de los jueces”.

Jueza (que seleccionó “No estar nada de acuerdo con las decisiones tomadas” y que no contestaba acerca de la tipificación del delito): “Antes de calificar la conducta de los padres, que, además de todo, sería agravada por el vínculo, con lo cual la condena sería a prisión perpetua, trataría de establecer otra cuestión por la dramática situación familiar. Pero, en este caso diferente del resto, tuve la impresión de que los que no querían seguir teniendo un hijo en esas condiciones eran sus padres. Con lo cual me aparté de las soluciones anteriores en las que no dudé. De tener que juzgar un caso así, la decisión no sería tan lineal”.

Fiscal (que seleccionó “Estar algo de acuerdo con las decisiones tomadas” y que no contestaba acerca de la tipificación del delito): “Según entiendo, ha habido casos inéditos de pacientes que, habiendo estado en coma por años, han recuperado la conciencia y han podido rehabilitarse. Creo que, en estos casos, la decisión de retirar la asistencia respiratoria y otros medios artificiales de sustentación de la vida hace más al interés de la familia para evitar el sufrimiento que al propio paciente. Creo, igualmente, que,

si se retira la asistencia mecánica respiratoria y el paciente muere, no configura delito. Sí en el caso de que el paciente pudiera respirar por sus propios medios y se le retirara la alimentación e hidratación”.

Médica (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “No tipifica delito”): “En este caso me parece que cuenta, aún más que en los otros, la opinión de los padres. De todas maneras, considero que son situaciones límite que es difícil ponderar desde los códigos. El cuerpo, en estas situaciones, lo pone el médico y el sufrimiento principal es de los padres. Es por ello por lo que considero que no deberían judicializarse estas situaciones, salvo que se hallen elementos de mala praxis”.

Médico (que seleccionó “Estar algo de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Tipifica abandono de persona”): “Es muy difícil, en este caso, el retiro del respirador. Tal vez, por edad, lo consideraría autónomo (antes del accidente) y, en el caso de haber dejado una directiva anticipada, podría evitarse conectar al respirador si progresase, pero, necesitándolo desde el principio, me resulta muy difícil”.

Médico (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “No tipifica delito”): “Se hallaría en el denominado estado vegetativo persistente, que es uno de los cuadros clínicos en que se presenta la elección del retiro del soporte. Es razonable la decisión, más aún si se conocía la postura de Pedro en tal circunstancia”.

Jueza de instrucción (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “No tipifica delito”): “Fallaría conforme las disposiciones legales y la prueba obrante en el caso concreto, constatando si realmente no existía tratamiento posible. Comprobados todos esos extremos del caso, no existiría delito”.

Juez (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “No tipifica delito”): “Igual a los casos anteriores. En el caso, el riesgo de muerte era inevitable y el procedimiento solo dilataba el resultado; no se reprocharía porque no incrementó el riesgo ni lo provocó. Solo se adelantó y, para algunas posturas, ello no es delito”.

Jueza de Cámara (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Tipifica homicidio doloso”): “Si bien estoy muy de acuerdo con la decisión, como jueza, si tuviera que juzgarlo, trataría de tener en cuenta diferentes situaciones que podrían eximir de pena, pero,

desde un punto estrictamente dogmático, es un homicidio doloso por omisión”.

Jueza (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “No tipifica delito”): “Entiendo que es un caso previsto por la ley de ablaciones”.

Defensor penal (que seleccionó “No estar nada de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Tipifica abandono de persona” y “Ayuda e instigación al suicidio”): “Habría que ver qué pena resulta más benigna para médicos y padres”.

Juez de instrucción (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Tipifica homicidio doloso”): “Causa de justificación que elimine la antijuridicidad o una causa excluyente de la culpabilidad. Si bien el caso encuadra en homicidio doloso, siempre buscaría una causa de justificación o de exclusión de la culpabilidad: estado de necesidad fundado en las especialísimas circunstancias del caso”.

Juez (que seleccionó “No estar nada de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Tipifica homicidio doloso”): “La eutanasia representa un derecho del paciente a decidir la forma y el momento de su muerte, pero que busca como único fin el liberar a una persona de sus intensos sufrimientos, de una agonía inmisericorde que padece como resultado de una enfermedad grave e incurable. En Argentina, no se encuentra permitida dicha conducta, contrariamente a Uruguay y Holanda, que tienen una ley al respecto. Si bien nuestros proyectos de Código Penal de 1937, 41 y 60 estimaban que debía diferenciarse, a los fines de la pena, el homicidio piadoso del común, no se decretaba la justificación de la eutanasia, puesto que el hecho seguía siendo punible, aunque distinguido por su gravedad. Por lo tanto, la conducta relatada, dada la legislación vigente, resulta punible”.

Juez de instrucción (que seleccionó “No estar nada de acuerdo con las decisiones tomadas” y “Tipifica homicidio doloso”): “Agravamiento por ser los padres y atenuación por emoción violenta”.

Grado de acuerdo sobre el retiro de la asistencia respiratoria mecánica, retiro de la hidratación y alimentación parenteral y/o enteral y modificación de opinión si hay presencia de directiva médica anticipada que solicite el retiro/abstención de la asistencia respiratoria mecánica o de la hidratación y alimentación artificial

Juez (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “No tipifica delito”

y “Sí, modificaría su respuesta”): “Bajo las mismas premisas del caso, es decir que los padres conocieran y asintieran ese testamento vital”.

Jueza (que seleccionó “No estar nada de acuerdo con las decisiones tomadas”, que no contestó sobre la tipificación del delito y que “Sí, modificaría su respuesta”): “En el caso, el adolescente tiene 15 años. Hubiera sido importante saber que él tampoco quería vivir en esas condiciones”.

Médica (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “No tipifica delito” y “Sí, modificaría su respuesta”): “En d) y e), creo que la decisión depende de los padres y que los médicos deben trabajar con ellos para llegar al mejor final que se pueda, si no hay posibilidades de recuperación”.

Juez (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Tipifica homicidio culposo” y “No modificaría su respuesta”): “Sumaría el consentimiento y la autonomía de la voluntad y libertad”.

Defensor público de menores e incapaces (civil) (que seleccionó “Estar algo de acuerdo con las decisiones tomadas”, “No tipifica delito” y “Cambiaría de opinión”): “Partiendo del supuesto que la directiva fue emitida como menor adulto (mayores de 14 años)”.

Juez de Cámara (que seleccionó “No estar nada de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Tipifica homicidio culposo” y “No modificaría la respuesta”): “Sería interesante redefinir el concepto de paciente pediátrico”.

Modificación de opinión en caso de ser un paciente adulto

Médica (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “No tipifica delito” y “Sí, modificaría su respuesta”): “Seguiría las directivas que dejó el paciente”.

Médico (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “No tipifica delito” y “No modificaría su respuesta”): “La medicina debe tener un criterio humanístico más que mecanicista. El importante avance tecnológico no debe desvirtuar este criterio. Debe estar al servicio de la vida y no al servicio de la muerte”.

Juez de Tribunal Oral (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “No tipifica delito” y “No modificaría su respuesta”): “Recomendaría cuidados paliativos. Hasta el momento de permitir la muerte natural, se privilegia el cuidado paliativo, que incluye

nutrición e hidratación”.

Defensor penal (que seleccionó “No estar nada de acuerdo con las decisiones”, “Tipifica delito de abandono de persona” y “Ayuda e instigación al suicidio” y “Modificaría su respuesta”): “Cuando es mayor, puede disponer de su vida”.

Juez de instrucción (que seleccionó “No estar nada de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Tipifica homicidio doloso” y “Sí, modificaría su respuesta”): “Si fuera de edad avanzada y con DMA”.

Considera necesario requerir autorización judicial

Juez (que seleccionó “Estar muy de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Tipifica homicidio culposo” y “No tipifica delito” y “No se requiere intervención judicial”): “La ciencia médica es la idónea para diagnosticar e indicar los procedimientos necesarios para atender el caso y lo aconsejable. La intervención judicial dilataría y complicaría la cuestión, lo que agudizaría el dolor y angustia familiar”.

Juez (que seleccionó “Estar algo de acuerdo con las decisiones tomadas”, “No tipifica delito” y “No se requiere intervención judicial”): “Según Molinario/Aguiar Obarrio, Pasteur protagonizó un hecho similar (Molinario, *Los delitos*, T. I, pág. 122, Ed. TEA, 1996)”.

Juez (que seleccionó “No estar nada de acuerdo con las decisiones tomadas”, “Tipifica homicidio doloso” y “Sí, se requiere intervención judicial”): “Resultando una conducta reprimida por la ley penal, deviene necesario solicitar autorización para el caso particular”.

Hallazgos subjetivos

Entre las opiniones, resaltó la de un juez que señaló que las decisiones asistenciales debían ser tomadas dentro del marco de la relación médica y no ser sometidas al conocimiento del juez. Otro juez remarcó que se apartó de las respuestas dadas en los dos anteriores casos porque sintió que quienes no querían tener un hijo en esas condiciones eran los padres y lo vio como una conducta egoísta de ellos. Sin embargo, destacó que –en el caso de tener que juzgarla– probablemente, tendría en cuenta la situación dramática familiar. Un fiscal señaló que la limitación de soporte se debía más al interés de los padres que del propio paciente. De todas maneras, aclaró que las medidas asumidas no tipificaban delito, pero sí sería delito retirar la alimentación e hidratación en el caso de que el

paciente pudiera respirar por sus propios medios. Por su parte, los médicos consideraron que este tipo de situaciones no debía judicializarse, salvo que se hallaran elementos de mala praxis. Otro destacó que se podía evitar intubar al paciente si tal hubiera sido su decisión, pero que le resultaba muy difícil retirar el respirador si lo había necesitado desde un principio.

La mayoría estaba de acuerdo con el retiro de la asistencia respiratoria mecánica (71,42%). Sin embargo, cuando se les preguntó por el retiro de la hidratación y la alimentación, fuera esta parenteral o enteral, cambiaron los acuerdos, ya que la mayoría estaba en contra de su retiro (65,31% para parenteral y 62,74% para enteral) y esta medida apareció como el límite entre lo aceptable y lo no aceptable respecto de la limitación de tratamiento.

Las expresiones “sin posibilidades razonables de curación” y “es capaz de hacer gestos (sonrisas, de dolor, etc.) que son automáticos, sin una relación reconocible con los estímulos” generaron algunas dudas entre los encuestados, ya que les hacían pensar que la situación no era tan irreversible porque existía una respuesta a los estímulos de parte del paciente.

Por lo general, las respuestas a las preguntas vinculadas a este caso resultaron muy parecidas al anterior cuando no se estuvo de acuerdo con las actitudes tomadas.

No obstante, en algunos supuestos (22,22%), aun estando el encuestado muy de acuerdo con las decisiones, solo compartió la posición frente al retiro de la asistencia respiratoria mecánica, mas no de la alimentación e hidratación artificial (enteral o parenteral).

Ninguno de los encuestados tuvo respuestas diferentes en las preguntas sobre retiro de alimentación e hidratación parenteral y enteral (explicándoles aún que un caso solía ser más invasivo que el otro).

En algún supuesto, frente a la pregunta de si modificaría su respuesta en caso de ser un paciente mayor de edad, se respondió que se modificaría la respuesta si existiera una directiva médica anticipada.

Hallazgos subjetivos generales

Las mujeres encuestadas, durante las entrevistas, impresionaron mucho más sensibilizadas que los hombres, al identificar invariablemente a los sujetos hipotéticos como sus propios hijos, y trataron de encontrar alguna justificante que permitiera no responsabilizar

legalmente ni a los médicos ni a los padres.

Quienes no estuvieron de acuerdo con las decisiones tomadas creyeron que una autorización judicial nada cambiaría, ya que esto equivaldría a pedir una “autorización para delinquir”.

Informalmente, durante la entrevista, según lo conversado entre pregunta y pregunta, no solo los médicos serían imputados por el delito de que se tratara, sino también los padres, incluso en el grado de coautores, y les resultarían aplicables penas agravadas por el vínculo.

En cuanto a los roles, llamaron la atención las respuestas dadas por un defensor penal y un fiscal. El defensor no estuvo de acuerdo con las decisiones tomadas y encontró la conducta ilícita, aunque recalcó la necesidad de considerar algún tipo de atenuante o exclusión de la culpabilidad, mientras que el fiscal manifestó estar algo de acuerdo con las decisiones asumidas, al no considerar que tipificaran algún delito. Aparentemente, esto contrariaría, en cierta medida, el “rol esperado”, en cuanto se presumiría que el defensor sería más proclive a compartir la conducta analizada y el fiscal, por el contrario, a asumir una postura más crítica.

Una gran parte de representantes del Poder Judicial (fueran jueces, defensores o fiscales)

señalaron, sobre todo al momento de los comentarios, y aun cuando afirmaban la ilicitud de la conducta, la posibilidad de que se tratara de un tipo privilegiado (emoción violenta) o de una conducta justificada y, por ende, no antijurídica (consentimiento informado del paciente o subrogado por sus padres) o de una conducta que, aunque típica y antijurídica, no resultaba reprochable, fuera por inexigibilidad de otra conducta, por error de prohibición o por estado de necesidad disculpante. Una abrumante mayoría (88,23%) precisó expresamente la necesidad de analizar la atenuación y/o exención de la pena.

También es destacable que la mayoría que se inclinó por considerar alguna de las conductas como delictivas (73,91%) afirmó compartir la toma de decisiones y comprender humanamente la situación, pero, desde el punto de vista estrictamente jurídico, lo veían como una conducta ilícita.

Tanto abogados como médicos dieron importancia a la intervención de un Comité de Ética en la toma de decisiones, antes que pensar en una intervención judicial. Le asignaron un rol preponderante a este tipo de organismos en la relación asistencial.

Opinions of members of the National Civil (Family Proceedings) and Criminal Courts in withholding or withdrawing of life support situations in pediatrics

Jorge O. Selandari, M.D.^a, María S. Ciruzzi, M.D.^a, Adriel J. Roitman, M.D.^b,
Fernanda Ledesma, M.D.^a, Célida Menéndez, M.D.^a and Hernán O. García, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. The possibility of sustaining life functions makes it difficult to distinguish between a dying patient and a patient with chances of survival, raising a dilemma for everyone around them. On the one side, continuing with life support techniques that would only extend an irreversible process and result in physical and psychological damage and harm their dignity. On the other side, withholding or withdrawing life support without an adequate reflection and diagnostic-therapeutic effort which may lead to the death of a potentially recoverable child. In addition, making decisions in this context implies facing barriers that hinder the possibility of pursuing the patient's best interest. Among such barriers, the fear of litigation plays a major role. To what extent is this fear justified?

Objective. To explore the opinions of the members of the National Judiciary regarding the approach to withholding or withdrawing of life support from a legal stance.

Population and methods. Professionals working in the criminal, civil and forensic medicine settings. Semistructured survey on three hypothetical case histories that implied making a decision to withhold or withdraw life support.

Results. One hundred and eighty-five surveys were distributed; 68 (36.76%) were partially completed and 51 (30.3%), in full. Twenty-eight (55%) survey respondents did not criminalize any of the three cases presented. Thirteen (25%) respondents considered that the decisions made in the three cases constituted a crime; 6 (12%), only in one case; and 4 (8%), in two out of the three. Crimes described by survey respondents included intentional homicide, wrongful death, and failure to render assistance.

Conclusions. Forty-five percent of survey respondents considered that decisions made involved some form of crime.

Key words: *pediatric intensive care unit, withholding treatment, decision-making, ethics, legislation, and jurisprudence.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.298>

INTRODUCTION

Medical science development, in its technological phase, has resulted in the emergence of technologies that allow sustaining life to an extent that was unthinkable not long ago. The need to limit this practice posed by the exercise of certain rights (autonomy, dignity, quality of life), the obligation to avoid causing harm (therapeutic obstinacy or patient neglect), and the increasing active role played by patients and/or their family in the health care relationship make it necessary to consider how to solve these problems without harming the patient nor questioning the responsibility of health care team members. In terms of bioethics, the prevailing concept is that not everything that is technologically feasible is ethically correct. What is the approach to this matter according to the Argentine civil and criminal law? Is withholding/withdrawing of life support (WLS) legally allowed in pediatrics? Does WLS require a legal authorization in pediatrics? Is WLS in a pediatric patient a crime?

OBJECTIVE

To explore the opinion of members of the National Judiciary (NJ) regarding the approach to WLS from a legal stance.

POPULATION

Professionals working in the criminal, civil and forensic medicine settings.

METHODS

Descriptive, cross-sectional, qualitative, quantitative, explorative

- Hospital Ethics Committee. Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- Grant holder. School of Law. Universidad de Buenos Aires.

E-mail address:
Jorge O. Selandari, M.D.:
jselandari@intramed.net

Funding:
This research study was conducted with the support of the Ramón Carrillo-Arturo Oñativia Continuing Education Scholarship, granted by the National Ministry of Health of Argentina through the Health Research Committee (Comisión Nacional Salud Investiga).

Conflict of interest:
None.

Received: 5-20-2015
Accepted: 2-10-2016

study with a diagnostic analysis. The instrument used in this study was a semistructured, anonymous survey, which included an informed consent (available in the online *Annex*), administered by the grant holder and/or self-administered by research subjects themselves. The survey structure was as follows:

a. Personal and professional background.

1. Demographic data.
2. Professional training.
3. Religious background.

b. Case and conceptual background.

c. Case history analysis:

The survey described three hypothetical cases based on situations generally faced by the pediatric health care team, and classified into three categories commonly typified in the ethical analysis of these situations. The first case was the “no chance” situation. The second case was the “unbearable” or extremely poor quality of life

situation. Finally, the third case described a patient in a persistent vegetative state.¹ In addition, it was explained that all cases took place in a context of a good relationship, understanding and agreement among the medical team and the patient’s family.

Definition of each category

1. *No chance situation*: Treatment will merely delay death, without significantly relieving suffering.
2. *Unbearable situation*: In the face of progressive disease, additional treatment may only cause further suffering, despite the possibility that it might have some potential benefit on the underlying condition.
3. *Persistent vegetative state*: Medical condition characterized by the absence of voluntary interaction with the outside world, lack of awareness of the inner world, with no reasonable possibility of recovery after 12 months of assistance. The patient feels no pain

TABLE 1. *Hypothetical cases described in the survey*

Case 1. No chance situation

Mariela was an 11-year-old girl with acute myeloid leukemia. The intention had been to perform bone marrow transplantation after chemotherapy. She tolerated treatment poorly and developed sepsis (severe systemic infection) and difficult breathing. She was intubated and connected to a ventilator in the intensive care unit, but her condition continued to deteriorate and required progressively increasing ventilator settings. In spite of chemotherapy, leukemia was still active, which in her present context indicated a situation with no reasonable chances of recovery. Physicians and parents agreed not to escalate life support (e.g., use of ventilator, dialysis or invasive procedures, such as catheterization, etc.) or start cardiopulmonary resuscitation in the event of a cardiac arrest. Mariela had multiple organ failure, cardiac arrest and died; cardiopulmonary resuscitation was not attempted.

Case 2. Unbearable or poor quality of life situation

A first-time mother went into labor at 41 weeks of gestation and required an emergency C-section. She delivered a 2700 g male infant named Ramón, who was relatively small for his gestational age. The baby was not breathing; he was resuscitated but had seizures within the following four hours. He was unresponsive and placed on mechanical ventilation (MV) until he was 32 days of life. At 45 days old, he required MV once again due to apneic episodes (a temporary absence or cessation of breathing), which resulted in a respiratory infection, and required increasing ventilator settings. At 65 days old, he had his first major bronchial-obstructive reaction, accompanied by crying and generalized cyanosis requiring resuscitation and sedation. These episodes were recurrent and progressively worsened during the course of hospitalization, and in spite of several therapeutic strategies, at 9 months old he required continuous mechanical ventilation and had frequent bronchial obstructive reactions and seizures that destabilized him, resulting in an extensive and severe neurological injury. Medical evidence indicated, with a high degree of certainty, that if Ramon survived, he would be quadriplegic (total loss of use of all four limbs) and have severe cognitive impairment. In this context, physicians, nurses and parents agreed that life support was against Ramón’s best interest because such measures (need for a continuous IV line, airway aspiration, sedatives and, sometimes, even paralytic drugs) only caused additional suffering and no benefits for the patient, prolonged suffering and implied an extremely low quality of life, and that providing life support only for the purpose of alleviating the pain of losing a child was against Ramón’s own dignity. Therefore, one morning, with Ramón in his mothers’ arms and next to his father, he was taken off mechanical ventilation. Sedatives were increased to manage a potential sensation of shortness of breath. Few minutes later Ramón had an apnea episode, which resulted in a cardiac arrest, and died; resuscitation was not attempted.

Case 3. Persistent vegetative state

Pedro, a 15-year-old boy, was in a car crash and suffered a brain injury which left him in a vegetative state. He was intubated and on mechanical ventilation for more than 17 months and never regained consciousness nor had any reaction to or interaction with the outside world. His parents asked for the endotracheal tube to be removed and to let him die in peace. Knowing Pedro, they assured that this was what their son would have wanted. Physicians removed the endotracheal tube that was connected to the ventilator and Pedro died approximately 30 minutes later..

and has no consciousness, but a sleep-wake cycle is present, and the patient is capable of making automatic gestures (smiling, wincing, etc.) but there is no recognizable relation to stimuli.

Table 1 is a transcription of the three hypothetical case histories included in the survey.

Parts identified as "B" and "C" provide ample space for respondents to delve into their concepts and opinions.

The study population included all judges, defenders, and prosecutors from criminal and civil justice and oral trial courts, defenders and advocates of minors and legally incompetent persons from criminal and civil justice, and forensic physicians. Only personnel from the National Judiciary and the Guardianship Office who might intervene in cases of WLS in children were included. Survey respondents signed

a written informed consent, and the study was approved by the Ethics Committee and the Institutional Review Board of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", and the Health Research Committee (*Comisión Nacional Salud Investiga*) of the National Ministry of Health.

For descriptive statistics purposes, categorical outcome measures were described as proportion and 95% confidence interval (95% CI). The univariate analysis was done using the χ^2 test. No multivariate analysis was done due to the small n size (n = 51). Answers were qualified by two principal investigators separately, and differences were solved by consensus. Data were analyzed using the Stata 9.0 statistical package for Windows (StataCorp, College Station, Texas, USA).

RESULTS

Between April and August 2011, 185 surveys were distributed: 135 among National Judiciary members and 50 among members of the Forensic and Legal Medicine Board. Sixty-eight (36.76%) surveys were returned: 50 from the National Judiciary and 18 from Forensic and Legal Medicine Board. Among these 68 surveys, 17 (25%) members of the National Judiciary did not complete section "C": 7 criminal defense lawyers and 10 judges.

Descriptive data of survey respondents are shown in detail in Table 2.

Most respondents (47: 92.15%) were never involved in a WLS case. To 96.15% of respondents (50 out of 52 completed surveys), "killing someone", "helping someone to die" and "allowing someone to die" were not the same.

Among the 50 respondents who answered the section about withholding treatment versus interrupting or withdrawing treatment, 84% (42) considered that these were legally separate entities while 16% (8) considered both situations were legally equivalent.

Analysis of hypothetical case histories

This section of the survey was completed by 48-51 respondents. Seventeen respondents systematically omitted this section because the National Chamber of Civil Appeals forbade judges from the civil courts from participating in the survey by alleging that they might eventually fall under prejudice should they become involved in a future case.

Table 3 is a summary of answers given to each case. Among respondents who completed this

TABLE 2. Description of survey respondents (n: 68)

Demographic data	Percentage (n)
Older than 50 years old	70% (35; 18 did not answer)
Male	73.53% (49; 1 did not answer)
Married	67.31% (35; 17 did not answer)
With children	82.35% (43; 17 did not answer)
Religion	
Catholic	72.54% (37)
Atheist or agnostic	23.52% (12)
Jew and other religions	3.92% (2)
Did not answer	17
Religious practice	
Never	45.8% (22)
Seldom	35.4% (17)
Regularly	18.8% (9)
Did not answer	20
Profession	
Lawyer	73.53% (50)
Physician	23.53% (16)
Dentist/Psychologist	2.94% (2)
Professional experience	
20 or more years	84% (42)
Did not answer	18
Position	
Expert	26.27% (18)
Judge	48.53% (33)
Criminal defense lawyer	17.65% (12)
Prosecutor	1.47% (1)
Defender of minors and legally incompetent persons	4.41% (3)
Guardianship advisor	1.47% (1)
Training	
Graduate	39.70% (27)
Post-graduate	47.05% (32)
Doctoral program	13.23% (9)

Percentages were estimated leaving out items that were not answered.

section, for case 1, 30% criminalized the measures taken; for case 2, 41%; and for case 3, 39%.

Table 4 describes the type of crime attributed to each case.

Pooled analysis of the three case histories

In the pooled analysis of answers regarding the three cases, it was observed that 28 (55%) respondents did not criminalize any of the decisions made. On the contrary, 13 (25%) respondents considered that actions taken in all three cases constituted a crime; 6 (12%) criminalized one of the three cases; and 4 (8%) criminalized two out of the three.

Among the answers provided for the three case histories, 73.81% (n = 110) agreed on the

withdrawal of MV. Also, 63.40% (n = 97) focused on the need to have these situations resolved in the health care setting, without the need of requesting legal authorization. In terms of variation in the opinions regarding the existence of advance medical directives (AMD) or when the patient was an adult, most respondents did not modify their answer: 116 (76.8%) and 115 (77.2%) of answers, respectively.

Actions described in the case histories were identified with euthanasia by 47% (n = 24) of respondents. In this regard, case 2 was mostly considered this way (23%, 11 respondents), followed by case 3 (19.6%, 9 respondents). Case 1 was the one with fewer references to euthanasia (8%, 4 respondents).

TABLE 3. Answers from respondents regarding each hypothetical case

	Case 1 n (%)*	Case 2 n (%)*	Case 3 n (%)*
In general, agree with decisions made.	45/51 (88.23%)	33/43 (76.74%)	36/50 (72%)
Decisions made did not constitute a crime.	35/50 (70%)	29/49 (59%)	28/46 (61%)
Agree with no CPR.	39/49 (79.59%)	-	-
Agree with withdrawing MV.	39/50 (78%)	36/50 (72%)	35/49 (71.42%)
Would not change their answer even if the patient had an AMD.	40/51 (78.43%)	41/51 (80.39%)	35/49 (71.43%)
Would not change their answer if the patient was an adult.	39/51 (76.47%)	41/50 (82%)	35/48 (72.92%)
It is not necessary to request a legal authorization for WLS.	35/51 (68.63%)	31/51 (60.78%)	31/51 (60.78%)
Do not agree with withdrawing parenteral hydration or feeding.	-	-	32/49 (65.31%)
Do not agree with withdrawing enteral hydration or feeding.	-	-	32/51 (62.74%)

* n = answers/respondents who answered the item.

CPR: cardiopulmonary resuscitation; MV: mechanical ventilation; AMD: advance medical directive;

WLS: withholding/withdrawing of life support.

TABLE 4. Types of crimes attributed in each case

	Case 1		Case 2		Case 3	
	n	%	n	%	n	%
Intentional homicide	4	8	11	23	9	19.6
Wrongful death	5	10	3	6	4	8.7
Failure to render assistance	2	4	3	6	2	4.3
Inciting a person to commit suicide	0	0	0	0	0	0
Several crimes*	4	8	3	6	3	6.5
No crime	35	70	29	59	28	61
Total	50	100	49	100	46	100

* Several combinations of the four crimes listed here.

TABLE 5. Determination of crime probability based on original profession

Type of profession	No case constituted a crime	One case constituted a crime	Total for the type of profession	"Risk" rate
Legal ¹	15	20	35	57.1%
Health care ²	13	3	16	18.7%
Total cases by crime yes/no	28	23	51	45.1%

¹ Attorneys, including judges, prosecutors, defenders, a scribe, etc.

² Health care, including physicians, a psychologist, and a dentist.

Odds ratio 5.7 (95% CI: 1.4-24), p= 0.024 (Fisher's exact test).

No differences were observed in opinions in terms of religion, sex or profession (judges, prosecutors, and defenders). A significant association was observed between working in the legal field and a higher likelihood of criminalizing any of the three cases, compared to health care providers, which included physicians, a psychologist and a dentist (*Table 5*). On the contrary, religion (grouped by Jewish-Christian tradition or agnostic-atheist) was not associated with differences in the criminalization of decisions made ($p = 0.9$).

Qualitative results

Handwritten comments and notes made by survey respondents and the subjective findings resulting from personal interviews with respondents are available in the supplementary material (*Annex*).

DISCUSSION

WLS is a common decision made in pediatric intensive care units (PICUs) across the world²⁻¹³ and in Argentina,¹⁴ and, to this date, no court claims have been made in Argentina in relation to WLS.

However, the “fear of litigation”^{*} is a factor that may have a negative impact on decision-making processes, communication with the patient’s family, and their duly participation in such decisions.

Actually, the fear of litigation may result, on the one side, in therapeutic obstinacy¹⁵⁻²⁰ and, on the other, in an inadequate WLS.^{17,18,21} It may also affect the level of communication^{22,23} and inquiry on WLS decisions with the family.

It may be believed that the existence of bioethical, medical and legal grounds and the absence, in Argentina, of court decisions against WLS does not justify such fears. However, this study explores, for the first time in our country, legal workers’ opinions in relation to WLS and shows that health care providers’ fear of litigation may be justified.

Although, as expected, most respondents agreed with the decisions made in the hypothetical case histories, a remarkable number of them (45%) found one or more crimes in a setting that, as presumed by authors, posed an ethically and legally valid case of WLS, similar to those commonly observed in Argentine PICUs.^{14,15,24,25}

It is striking that justice workers, regardless of their position (judge, prosecutor, defender, or advocate of minors), had such dissimilar opinions regarding medical practice in its legal significance, both in relation to the “crime-no crime” dilemma and the type of crime (intentional homicide or wrongful death, failure to render assistance, or inciting a person to commit suicide), to the point that, for the same case, both a homicide and the non-existence of a crime were proposed. Or the fact that the same practice may be criminalized as any of the four criminal definitions indistinctly.

It was obvious, during the conduct of the survey and based on respondents’ comments, that contact with real cases of severely ill patients who have no reasonable possibilities of recovery or improvement in the setting of tertiary pediatric practice had made these legal workers upset. The distress caused by these situations became evident during interviews. Respondents made an effort to provide, on the one side, a “technical and professional” opinion, but on the other side, they had an understanding, empathetic and compassionate position regarding others’ pain. In their effort to achieve a balance, when they believed that the case constituted a crime, from a technical point of view, they also attempted to “overturn” the legal perspective and find a legal framework that would reduce the sentence, exclude illegality or prevent accountability.

It is also worth noting, as a positive finding, that many survey respondents (63.40%) stressed the need for these matters to be resolved in the health care setting and that, if a third party was required to intervene other than –a the treating team or the patient and his/her family, they proposed the participation of an ethics committee and avoiding judicialization of the health care relationship.

We agree with this consideration. It is understandable that judicial involvement should be an exceptional resource, the last resort once all possibilities of agreement with the patient and his/her family regarding the management plan have been exhausted. In this regard, the role of the ethics committee is essential because it allows understanding the health-disease situation

* We refer to “fear of litigation” as the psychological “driving force” of “defensive medicine”, a MESH and DeCS term defined as “alterations of modes of medical practice, induced by the threat of liability, for the principal purposes of forestalling lawsuits by patients”. (http://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/?lang=es&tree_id=I01.880.604.583.524.300&term=I01.880.604.583.524.300. Accessed on: December 2014).

from different scientific and lay perspectives. As a matter of principle, and supported on survey findings, the participation of an ethics committee should be requested if discrepancies, questionings, and/or doubts arose regarding the medical decision-making process. Only if discrepancies are against the patient's best interest and an ethics committee is not able to establish consensus, it would be acceptable to make a legal claim.

Another remarkable finding of this study was that most respondents (73.81%) agreed to the withdrawal of MV in the three cases, which has been frequently problematic given that, although not initiating and withdrawing life support have been considered ethically and legally equivalent,^{1,26-29} for the health care team it is morally more challenging to interrupt a treatment than to withhold it. Health care providers tend to give a different psychological/emotional significance to withholding treatment versus withdrawing it.³⁰ The latter is usually not easily accepted among health team members, mostly because the proximity of the patient's death following interruption makes them feel like they are "causing" their death, even if that is not their intention.

Given that this is an original study, there are no previous references for comparing results, but it is worth noting its significant limitations. First of all, the low response rate, especially regarding the most important section of the survey: hypothetical case histories. The 27% response rate hinders the possibility of generalizing results. However, 45% of survey respondents believed that one, two or the three cases were related to some form of crime. Even if those who did not complete the survey had indicated that they did not typify any crime in any of the hypothetical cases—a highly unlikely polarization of opinions—12% of respondents would still criminalize decisions made.

Secondly, the survey technique may not have been sufficient to convey such complex medical concepts and situations in an effective manner to non-medical professionals. However, respondents indicated that they were cognitively—although not emotionally—comfortable with case description and, even though this was a self-administered survey, the investigator was available to discuss and clarify any aspect that might have arisen while reading it.

Thirdly, the survey was administered before the modification in the National Patient's Rights

Law, medically referred to as the "Death with Dignity Law" (May 2012), which has definitely helped to modify the general attitude regarding these situations.

However, there are data supporting the prevalence of this issue. For example, the case of Marcelo Diez, an adult patient who has been in a persistent vegetative state for the past 20 years. His family has made a claim for the withdrawal of life support. An expert report by the National Forensic and Legal Medicine Board and three opinions issued by bioethics committees (Committee for the Provincial Board of Management Quality of the Secretariat of Health of Neuquén, Ethics Committee of the Argentine Society of Intensive Care, and Ethics Committee of INCUCAI*) support the family's request. At present, the case has been raised to the Supreme Court because, after having been in the hands of 15 members of the National Judiciary, including different court judges, the Attorney General, etc., and even after the above-mentioned law was passed, WLS has not been authorized. We believe this case is far from being resolved.

The fear of litigation that many health care providers have at the time of making end-of-life decisions regarding their patients' lives may be justified. We believe that new comprehensive clinical practice guidelines, which provide details regarding the decision-making process, as those published in other countries,³¹⁻³³ developed by health care providers, legal professionals, and bioethicists will help to improve the quality of care provided to patients, their families and the health team.

CONCLUSION

Forty-five percent of survey respondents considered that decisions made constituted some form of crime, and this opinion was significantly associated with working in the legal field compared to working in the health care setting. In addition, variations in the type of crime considered were also observed. ■

REFERENCES

1. Royal College of Paediatrics and Child Health. Withholding or withdrawing life saving treatment in children: a framework for practice. 2nd ed. London: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2004. Pages 10-1 and 28-9.

** Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante.

2. Mink RB, Pollack MM. Resuscitation and withdrawal of therapy in pediatric intensive care. *Pediatrics* 1992;89(5):961-3.
3. Vernon DD, Dean JM, Timmons OD, Banner W Jr, et al. Modes of death in the pediatric intensive care unit: withdrawal and limitation of supportive care. *crit care Med* 1993;21(11):1798-802.
4. Lantos JD, Berger AC, Zucker AR. Do-not-resuscitate orders in a children's hospital. *crit care Med* 1993;21(1):52-5.
5. Martinot A, Lejeune C, Beyaert C, Hue V, et al. Modes of death in a French pediatric intensive care unit (PICU). *Proc Eur Soc Pediatr Intensive Care* 1994;A20.
6. Burns JP, Mitchell C, Outwater KM, Geller M, et al. End-of-life care in the pediatric intensive care unit after the forgoing of life-sustaining treatment. *Crit Care Med* 2000;28(8):3060-6.
7. Devictor DJ, Nguyen DT. Forgoing life-sustaining treatments: how the decision is made in French pediatric intensive care units. *Crit Care Med* 2001;29(7):1356-9.
8. Garros D, Rosychuk RJ, Cox PN. Circumstances surrounding end of life in a pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 2003;112(5):e371.
9. Devictor DJ, Nguyen DT. Forgoing life-sustaining treatments in children: a comparison between Northern and Southern European pediatric intensive care units. *Pediatr crit care Med* 2004;5(3):211-5.
10. Zawistowski CA, DeVita MA. A descriptive study of children dying in the pediatric intensive care unit after withdrawal of life sustaining treatment. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(3):216-23.
11. Kipper DJ, Piva JP, Garcia PC, Einloft PR, et al. Evolution of the medical practices and modes of death on pediatric intensive care units in southern Brazil. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3):258-63.
12. Cuttini M, Nadai M, Kaminski M, Hansen G, et al. End-of-life decisions in neonatal intensive care: physicians' self-reported practices in seven European countries. EURONIC Study Group. *Lancet* 2000;355(9221):2112-8.
13. Lago PM, Devictor D, Piva JP, Bergounioux J. End-of-life care in children: the Brazilian and the international perspectives. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(2 Suppl):S109-16.
14. Althabe M, Cardigni G, Vassallo JC, Allende D, 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.
15. Comité de Ética Hospitalaria Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan". Recomendaciones para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes gravemente enfermos. *Arch Argent Pediatr* 1998;96(6):399-403.
16. Ballard DW, Li Y, Evans J, Ballard RA, et al. Fear of litigation may increase resuscitation of infants born near the limits of viability. *J Pediatr* 2002;140(6):713-8.
17. Perkins HS, Bauer RL, Hazuda HP, Schoolfield JD. Impact of legal liability, family wishes, and other "external factors" on physicians' life-support decisions. *Am J Med* 1990;89(2):185-94.
18. Bell C, Somogyi-Zalud E, Masaki K, Fortaleza-Dawson T, et al. Factors associated with physician decision-making in starting tube feeding. *J Palliat Med* 2008;11(6):915-24.
19. Piva J, Lago P, Othero J, Garcia PC, et al. Evaluating end of life practices in ten Brazilian paediatric and adult intensive care units. *J Med Ethics* 2010;36(6):344-8.
20. Soares M, Terzi RG, Piva JP. End-of-life care in Brazil. *Intensive care Med* 2007;33(6):1014-7.
21. Garcia-Retamero R, Galesic M. On defensive decision making: how doctors make decisions for their patients. *Health Expect* 2014;17(5):664-9.
22. Asher E, Greenberg-Dotan S, Halevy J, Glick S, et al. Defensive medicine in Israel. A nationwide survey. *PLoS One* 2012;7(8):e42613.
23. Belizan M, Meier A, Althabe F, Codazzi A, et al. Facilitators and barriers to adoption of evidence-based perinatal care in Latin American hospitals: a qualitative study. *Health Educ Res* 2007;22(6):839-53.
24. Ghiggi M, Chede C, Saporiti A. De lo que no se habla en la UCIP. *Arch Argent Pediatr* 2001;99(4):337-9.
25. Ciruzzi MS. La limitación de soporte vital: ¿Derecho, Deber o Delito? [Internet]. [Accessed on: March 24, 2015]. Available at: <http://www.unesco.org.uy/shs/fileadmin/templates/shs/archivos/TrabajosLibres-Bioetica/24.%20La%20limitacion%20de%20Soporte%20vital.pdf>.
26. Comité Nacional de Terapia Intensiva Pediátrica. Consenso sobre recomendaciones acerca de la limitación del soporte vital en terapia intensiva. *Arch Argent Pediatr* 1999;97(6):411-5.
27. American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics: Guidelines on foregoing life-sustaining medical treatment. *Pediatrics* 1994;93(3):532-6.
28. Monzón Marín JL, Saralegui Reta I, Abizanda I Campos R, Cabré Pericas L, et al. Recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico. *Med Intensiva* 2008;32(3):121-33.
29. Royal Australasian College of Physicians. Decision-Making at the End of Life in Infants, Children and Adolescents. Sidney: Royal Australasian College of Physicians; 2008. [Accessed on: April 1, 2015]. Available at: <https://www.racp.edu.au/docs/default-source/advocacy-library/decision-making-at-the-end-of-life-in-infants-children-and-adolescents.pdf?sfvrsn=10>.
30. Althabe M, Ledesma F, Cernadas C, Flores C, et al. Actitudes de los profesionales de salud frente a las decisiones de limitación o retiro de tratamiento en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(2):85-92.
31. Berlinger N, Jennings B, Wolf SM. The Hastings Center Guidelines for Decisions on Life-Sustaining Treatment and Care Near the End of Life: Revised and Expanded Second Edition. New York: Oxford University Press; 2013.
32. Larcher V, Craig F, Bhogal K, Wilkinson D, et al. Making decisions to limit treatment in life-limiting and life-threatening conditions in children: a framework for practice. *Arch Dis Child* 2015;100(Suppl 2):s3-23.
33. Australian and New Zealand Intensive Care Society. ANZICS Statement on Care and Decision-Making at the End of Life for the Critically Ill. Edition 1.0. Melbourne: ANZICS; 2014.

ANNEX - QUALITATIVE ANALYSIS

Descriptive study regarding the opinions of members of the National Civil (Family Proceedings) and Criminal Courts in withholding or withdrawing of life support situations in pediatrics

Comments and/or notes made by survey respondents who indicated to have been involved in a case of withholding or withdrawing of life support

Judge: "I was not involved as a legal worker, but personally. I had to make a decision, together with my family, regarding the 'dignified death' of that person".

Physician: "At the Neonatal Intensive Care Unit, I have been involved in the decision regarding critically-ill patients (congenital heart disease, sepsis, ventilatory failure) whose life functions and prognosis are unsustainable".

Physician: "Elderly, 84-year-old patient with brain death for more than 78 hours, multiple organ failure resulting from a hemorrhagic stroke. Life support was withdrawn".

Physician: "I had to authorize multiple organ procurement procedures due to brain death (two cases)".

Comments and/or notes made by survey respondents regarding the three cases in general

Appeal court judge: General note on the survey: "It might seem contradictory to strongly agree with and, at the same time, criminalize an action. Legalizing euthanasia, in all of its forms, is a debt of the legislative body. In my opinion, it is necessary to set the issue in the agenda. Considering physicians (generally working in public hospitals and caring for low-income patients) have to request authorization to perform therapeutic (not punishable) abortions, they might face even more problems in these situations".

Appeal court judge: This judge indicated, in general, to agree with the decisions made in the three cases. Her general opinion was: "Every medical decision made in these hypothetical cases should be accompanied by a report of a bioethics committee".

Investigating judge: He refused to complete this section of the survey and indicated: "Taking this survey implies some sort of prejudice, delivering an opinion outside the case file".

Case 1. No chance situation

Comments and/or notes made by survey respondents regarding case 1

Level of agreement and presence/absence of a crime

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "To me it is clear. I share the parents' decision and the respect of the medical team for such decision. In the description of the case, I assume that parents also respected their child's will (at 11 years old a child is capable of communicating adequately). I recognize dominion over our own bodies. The single most important piece of information was what Mariela wanted. Argentina requires a regulation that, for adults, may allow for the establishment of a 'living will'".

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "Parents are representatives of their child's will. If the decision was not vitiated, it is absolutely mandatory from a legal perspective, so the moral stance becomes irrelevant, whether allegations are made for or against it. In addition, the decision should be duly documented".

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "Family consensus and the medical report based on the impossibility of the patient's survival given her irreversible, end-stage condition, together with the decision not to do anything that may result in death, allow assuming that such alleged withholding (cardiopulmonary resuscitation) was not the cause of such result. Based on this, I agree with the last choice in the survey".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "Physicians are not trained for a patient's 'dignified death'... which is as or even more relevant than a 'dignified life', as in the case described here".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "I believe that, in medical practice, it is necessary to deal with human omnipotence –that of the physician–, and this includes considering the family's opinion and collaborating to reach consensus, preserving the doctor-patient

relationship and acknowledging the limits of practice. In my opinion, parents are finally the ones that should decide, within the realms of what is reasonable".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "If the patient's situation is that of 'no reasonable chance of recovery' and the family agrees not to escalate life support, I believe it is right to let the institution 'decide' on the end and the time for it. Otherwise, it would be a matter of obstinacy and medical and financial(?) arrogance".

Physician (who selected "In general, somewhat agree with decisions made" and "Wrongful death"): "As per our Code, euthanasia is forbidden, so it would be a crime, even though it might be medically or clinically the most convenient thing to do".

Physician (who selected "In general, somewhat agree with decisions made" and "No crime"): "I guess that, if conditions permit, a submission should be made before the ethics committee to clearly establish (regardless of the patient's acute condition and severe multiple organ failure) whether she would have become a transplant candidate had she recovered from sepsis".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "She had no chance at all; had the transplant been successful, who could warrant she would not have sequelae? Was it possible to ensure her an adequate quality of life?".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "In these situations, physicians are also responsible for letting patients have a 'dignified death'. The limit of therapeutic obstinacy is that of alleviating physical pain. I have my reservations about family involvement in this decision. I have made such decision on my own several times".

Investigating judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "I would decide in accordance with legal provisions and the evidence presented in each specific case, after verifying there is really no possible treatment. Once every point in the case has been verified, there would be no crime".

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and both "Wrongful death" and "No crime"): "If a treatment that is mandatory as per the standards of the art of healing (medical protocol) is withheld, such withholding may be considered a violation to the

duty of providing medical care and the risk of death would be increased (wrongful death may be reported against physicians and parents, given that the latter act as guarantors for their child)".

Appeal court judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "Intentional homicide"): "Even though I strongly agree with the decision, as a judge, if I was asked to intervene in the case, I would consider different situations that may relieve [parties] from liability; however, from a strictly dogmatic stance, it is an intentional homicide by negligence".

Criminal defense lawyer (who selected "In general, disagree with decisions made" and both "Failure to render assistance" and "Inciting a person to commit suicide"): "A matter to consider would be what sentence would be more benign towards parents and physicians".

Investigating judge (who selected "In general, somewhat agree with decisions made" and "Intentional homicide"): "A cause for justification that rules out illegality or a cause that would relieve parties from liability. Although the case fits the definition of intentional homicide, I would always look for a justification or a cause that would relieve parties from liability: a necessity based on the case-specific circumstances".

Judge (who selected "In general, somewhat agree with decisions made" and "Failure to render assistance"): "Although this case may fit the crime punished by article 106 of the Criminal Code regarding the fact that a person unable to help herself was left to her fate, a person who should be cared for according to what was promised by physicians in the Hippocratic Oath, when faced by inevitable death, the decision to waive a treatment that would only prolong life in a precarious and arduous manner is legal. This is established in article 19 of Law 17132 regarding Medical Practice".

Investigating judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "Intentional homicide", "Wrongful death", "Failure to render assistance", and "Inciting a person to commit suicide"): "Causes for non-attributability should be considered. These are established in the Criminal Code: considering consent as a cause for justification".

Appeal court judge (who selected "In general, disagree with decisions made" and "Wrongful death"): "There are reasonable possibilities that go against an adequate legal decision regarding that there was no certain chance to continue with life. No end-stage prognosis was made".

Degree of agreement with non cardiopulmonary resuscitation and withdrawal of mechanical ventilation

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "I would not change my decision if parents had consented to it".

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would change my decision"): "The patient was 11 years old, so it is assumed her maturity was enough to face 'therapeutic obstinacy'".

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would not change my decision"): "Minors should be heard (Convention on the Rights of the Child); however, I value parents' opinion".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would change my decision"): "If there is no chance, i.e., no reasonable possibilities, as described in the case".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would not change my decision"): "The patient's decision should be respected, even if she was a minor".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would not change my decision"): "I do not believe autonomy should be considered, especially in terms of her age".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would not change my decision"): "Minors and mentally-disabled persons cannot give a valid consent. It would not change my opinion".

* **Investigating judge** (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would not change my decision"): "It would not change my decision because she was a minor".

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "Wrongful death", "No crime" and "Would not change my decision"): "I would not change my decision, I would simply consider the victim's consent, the autonomy of her will to decide".

Appeal court judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would change my decision"): "Although the minor is considered incompetent, based on the Convention and Law 26061, she should be heard".

Judge (who selected "In general, strongly

agree with decisions made", "No crime" and "Would change my decision"): "This is an 11-year-old minor so, as in every case, she should be considered as unable to understand what she is asking for or, on the contrary, for that reason, it is more valuable".

Oral trial court judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would change my decision"): "I do not agree with withdrawing or withholding artificial feeding/hydration because it is a basic health care procedure, not simply a treatment. A minor patient may decide on his/her preferences, and parents should decide considering such preferences".

Investigating judge (who selected "In general, somewhat agree with decisions made", "Intentional homicide" and "Would change my answer"): "Every parental decision includes a selfish component. If the patient's will was documented, the decision made by parents is an act of greatness".

Judge (who selected "In general, somewhat agree with decisions made", "Failure to render assistance" and "Would not change my answer"): "In the case of minors, their parents' or guardians' consent is valid, although it may be replaced by a legal authorization".

Appeal court judge (who selected "In general, disagree with decisions made", "Wrongful death" and "Would change my decision"): "It is a matter of legal capacity".

Change of opinion in the presence of advance medical directives or in the case of adult patients

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would not change my decision"): "Under the same conditions: ensure the decision was not vitiated and was duly documented".

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would change my decision"): "As long as the girl was younger. If the patient was really young or there was no consensus among the three of them (father, mother, child)".

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would change my decision"): "I believe that the will to have a dignified death is critical".

Physician (who selected "In general, somewhat agree with decisions made", "No crime" and "Would change my answer"):

“Probably in relation to advance directives”.

Physician (who selected “In general, strongly agree with decisions made”, “No crime” and “Would not change my decision”): “A competent adult has a right to decide in these cases. I would ratify my decision and opinion on this subject”.

Judge (who selected “In general, strongly agree with decisions made”, “No crime” and “Would change my decision”): “It would clear all my doubts regarding the fact that it was adequate to withdraw treatment”.

It is necessary to request legal authorization

Judge (who selected “In general, strongly agree with decisions made”, “Wrongful death”, “No crime” and “No need to require legal authorization”): “Medical science is suitable to make a diagnosis and establish the necessary procedures to manage the patient and decide what is right. Legal intervention would result in a delay and complications, worsening pain and distress for the family”.

Judge (who selected “In general, disagree with decisions made”, “Intentional homicide” and “No need to require legal intervention”): “Physicians are forced to provide care to patients and, given a severe condition, they should dispense with parental consent”.

Oral trial court judge (who selected “In general, strongly agree with decisions made”, “No crime” and “No need to require legal authorization”): “I believe ethics committees and institutional review boards should be trained to intervene in these conflicts and make recommendations. It is not up to judges to decide in these cases”.

Criminal defense lawyer (who selected “In general, disagree with decisions made”, “Failure to render assistance”, “Inciting a person to commit suicide” and “No need to require legal intervention”): “If necessary, I would request a legal authorization. For legal protection of physicians and/or family members”.

Investigating judge (who selected “In general, somewhat agree with decisions made”, “Intentional homicide” and “No need to require legal intervention”): “I would ask for a legal authorization so that the judge acted as a supervisor to ensure that the rights of every party involved were respected. A control of legality”.

Judge (who selected “In general, somewhat agree with decisions made”, “Failure to render assistance” and “No need to require legal intervention”): “A civil judge should be asked

to provide an authorization only if parents had discrepancies or did not agree, but not if both the family and physicians consent to the decision”.

Investigating judge (who selected “In general, somewhat agree with decisions made”, “Intentional homicide” and “Need to require legal intervention”): “Eventually, the sentence may be reduced, but that would not change anything about the fact that it is a crime”.

Subjective findings

As per the individual appreciation of some survey respondents, the reference to “a situation with no reasonable chances of recovery” led them to believe that there was not sufficient certainty to justify the withholding of resuscitation.

Comments were a relevant tool: judges, in general, focused on autonomy, the patient’s will and the decision-making process by parents in the name of their children. On their side, physicians recognized that they were not trained to deal with dignified death and how to accept the family’s opinion and collaborate with them. One of the physicians even stated “his doubts” regarding the family’s right to intervene in the decision-making process and acknowledged that he had taken the responsibility himself and many times had made the decision on his own. Another physician, who considered this was a case of euthanasia (i.e., intentional homicide), admitted that, from a medical or clinical perspective, to withhold or withdraw treatment would be the most convenient decision.

When asked to comment whether an advance medical directive would influence on their decisions, it was observed that judges were more willing to agree with the minor’s autonomy and the decisions made by her parents. This was not the case of physicians, who considered that minors and mentally-disabled persons were not capable of giving their valid consent.

Most (76.47%) would not change their answer if the patient was an adult. At this point, judges maintained their opinion regarding the autonomy of decisions (regardless of whether the patient was a minor or an adult); physicians considered that a capable adult patient had a right to decide in these cases.

In view of these results, it called our attention that physicians shared the medical decisions made in this first hypothetical case, and that they would have made them regardless of the will of both the parents and the girl (because they considered that she was not capable of giving

her own consent). It seems like, to them, medical practice itself legalized the decision-making process, regardless of patient involvement. Also among physicians, in general, confusion was observed regarding the difference between legal capacity and bioethics competence.

Case 2. Unbearable or poor quality of life situation

Comments and/or notes made by survey respondents regarding case 2

Level of agreement and presence/absence of a crime

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "Intentional homicide"): "The actions may be painful, but they are justified. In this case, I believe the situation should be considered from the criminal theory perspective. If actions were justified, there is no need to look for a guilty party given that it would be authorized in our legal setting".

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "This is similar to case 1, but the minor patient in this case cannot voice his opinion. If death is considered to be a brief instant, several adverse opinions are bound to arise. If death is understood as an irreversible process, I strongly agree with the decisions made in this case".

Judge (who selected "In general, disagree with decisions made" and "Intentional homicide"): "Agreement regarding ambiguous moral guidelines expressed as 'best interest' or 'dignity', in this case, is not enough to infer (deduce) consent. For such consent to have legal relevance, it should be signed, explained and duly documented. Lack of consent implies a presumption against the medical team: in this case, the only 'decision' made was not to document 'agreement'; this constitutes the basis for analysis and cannot be avoided by legal workers. The absence of a signed agreement enables a criminal investigation regarding the intentional homicide hypothesis".

Physician (who selected "In general, somewhat agree with decisions made" but did not complete the section regarding crime typification): "If technological prolongation of life only extends a fateful end (case 1), I would not even doubt about withdrawing all life support. If prolongation of life support ensures survival, I would not be capable, as a physician, to withdraw any technological life support provided to the child. I guess I would ask the hospital's ethics committee for an opinion".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "Withholding life support parameters and preventing an additional suffering that may only result in a human being having a poor development and a very poor quality of life may be considered an act of euthanasia, in the good sense, even benevolence in this case. Likewise, I think the final decision should always be agreed upon with parents and managed reasonably, humanely and with common sense".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "In the past, when such unproductive therapeutic-instrumental paraphernalia (at least in the cases described here) did not exist and death occurred 'naturally', refraining from acting was considered a crime. Life support should be restricted only to cases for which it is considered medically favorable or when the cause of life support requirement is potentially reversible".

Physician (who selected "In general, disagree/somewhat with decisions made" and both "Intentional homicide" and "No crime"): "Decisions should be made in accordance with present regulations, and all parties involved should participate (parents, physicians, etc.)".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "What benefit were they looking for? What about his suffering due to shortness of breath and his parents' distress? This is an example of therapeutic obstinacy".

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "My comment regarding case 1 is also valid here. Insisting on life support, in these cases, means refusing the possibility of a dignified death".

Investigating judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "I would decide in accordance with legal provisions and the evidence presented in each specific case, after verifying there is really no possible treatment. Once every point in the case has been verified, there would be no crime".

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "No crime"): "My comment is the same as for case 1. If the procedure withheld here was mandatory as per the medical protocol and necessary (typical) to reduce the risk of death, the case may be reported as wrongful death. Otherwise, there is no crime here: physicians are not liable –based on their protocols– to become life-saving heroes beyond

what is commonly adequate in each case".

Appeal court judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "Intentional homicide"): "Even though I strongly agree with the decision, as a judge, if I was asked to intervene in the case, I would consider different situations that may relieve parties from liability; however, from a strictly dogmatic stance, it is an intentional homicide by negligence".

Judge (who selected "In general, disagree with decisions made" and "Intentional homicide"): "Personally, I would do the same, whether I was the mother or the physician. However, if this case was brought to my court, I would not be able to avoid the intentional homicide charge".

Criminal defense lawyer (who selected "In general, disagree with decisions made" and "Failure to render assistance" and "Inciting a person to commit suicide"): "A matter to consider would be what sentence would be more benign towards parents and physicians".

Investigating judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "Intentional homicide"): "A cause for justification that rules out illegality or a cause that would relieve parties from liability. Although the case fits the definition of intentional homicide, I would always look for a justification or a cause that would relieve parties from liability: a necessity based on the case-specific circumstances".

Judge (who selected "In general, somewhat agree with decisions made" and "Failure to render assistance"): "As in case 1, and although the actions described fit into the punishment provided for in article 106, National Law 17132 establishes that, in the case of a disabled person, health care providers should ask for the consent of that person's representative regarding the refusal to receive treatment. The benevolence principle established in the Hippocratic Oath is limited by the patient's autonomy principle and, in theory, the will of those who have a protected legal right prevails. These bioethics principles and regulations were introduced in the first conference held in the USA (Kennedy Institute of Ethics). It is worth noting that, given that this patient is a minor, his parents' consent is essential; the medical team may not agree with their decision and request for a legal ruling against it".

Investigating judge (who selected "In general, disagree with decisions made" and "Intentional homicide"): "This crime is worsened because his parents are committing it and may be mitigated by an allegation of violent emotion".

Investigating judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "Intentional homicide"): "Mitigation might be implemented: criminal theory; exculpatory factors: prohibition mistake or a different behavior cannot be required".

Appeal court judge (who selected "In general, somewhat agree with decisions made" and "Intentional homicide"): "It may be categorized as manslaughter".

Investigating judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made" and "Intentional homicide", "Wrongful death", "Failure to render assistance", and "Inciting a person to commit suicide"): "It may fit in this definitions technically".

Degree of agreement with no cardiopulmonary resuscitation, withdrawal of mechanical ventilation and change of opinion in the presence of advance medical directives

Physician (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would not change my decision"): "Pediatric patients should always be heard and have a chance to voice their opinion if their condition allows them to do so".

Judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would change my decision"): "As I commented for case 1, I would also ask for a consent document, and respect the patient's autonomy, will and freedom".

Appeal court judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "Intentional homicide" and "Would not change my decision"): "Given that there is no law to support the decision, it would be difficult to obtain a different ruling".

Oral trial court judge (who selected "In general, somewhat agree with decisions made", "No crime" and "Would change my decision"): "I do not agree with withdrawing or withholding feeding and hydration".

Investigating judge (who selected "In general, strongly agree with decisions made", "No crime" and "Would change my decision"): "Every parental decision includes a selfish component. If the patient's will was documented, the decision made by parents is an act of greatness".

Change of opinion in the case of adult patients

Judge (who selected "In general, disagree with decisions made", "Intentional homicide"

and “Would not change my answer”): “Except the ‘agreements’ made with the patient were documented regarding how unproductive and cruel treatments to be used are”.

Oral trial court judge (who selected “Somewhat agree with decisions made”, “No crime typified” and “Would change my answer”): “I do not agree with withdrawing or withholding feeding and hydration”.

Criminal defense lawyer (who selected “Disagree with decisions made”, “Typified as failure to render assistance”, “Inciting a person to commit suicide” and “Would change my answer”): “In the case of an adult, he/she may decide what to do with his/her life”.

Judge (who selected “Strongly agree with decisions made”, “Typified as failure to render assistance” and “Would change my answer”): “In the case of an adult who has not signed a consent document, his family’s consent should be requested”.

It is necessary to request legal authorization

Judge (who selected “Strongly agree with decisions made”, “Typified as wrongful death”, “No crime typified” and “No need to require legal authorization”): “Medical science is suitable to make a diagnosis and establish the necessary procedures to manage the patient and decide what is right. Legal intervention would result in a delay and complications, worsening pain and distress for the family”.

Appeal court judge (who selected “Strongly agree with decisions made”, “Typified as intentional homicide” and “A judge cannot authorize it”): “Physicians should know the protocol to follow”.

Oral trial court judge (who selected “Somewhat agree with decisions made”, “No crime typified” and “No need to require legal authorization”): “I would recommend palliative care, care for a dignified death accompanied with emotional support, community support, an understanding of suffering, and an effective pain management”.

Judge (who selected “Somewhat agree with decisions made”, “No crime typified” and “It is necessary to require legal authorization”): “Even if the medical team and the patient’s family had given their consent, I think it would be convenient to request a legal authorization”.

Subjective findings

Analyzing opinions by profession, judges in general focused on the theory of crime and many times considered that decisions were illegal (i.e. forbidden) but justified (either based on the patient’s consent or a clinical indication). One judge focused on the fact that the agreement to withhold life support made between the medical team and the family had not been documented and, in his opinion, this implied a presumption against the treating medical team and the corresponding legal investigation. On their side, physicians focused on the poor quality of life and the scarce chance of improvement; they considered that technology use was not warranted and prolonged suffering, and highlighted that it would be a case of therapeutic obstinacy.

A large number (23.26%) of survey respondents disagreed with decisions made; and some of those who agreed (15.52%) considered that the case may be criminalized (intentional homicide or wrongful death most of the times). This was reflected in some of the additional notes, which considered potential causes for sentence reduction or a justification for the crime (violent emotion, necessity, etc.).

The phrase “only prolonged suffering and implied an extremely low quality of life” raised concerns among respondents. Some believed that it was difficult to establish the level of quality of life while others thought it was not enough to end the child’s life.

Off the record, during the interview, some judges considered that increasing the sedative dosage was the final action that caused the patient’s death.

Although his underlying disease was relevant in his present condition, respondents who disagreed with decisions made considered that taking him off the ventilator was the “cause” of his death, with the resulting legal implications.

Case 3. Persistent vegetative state

Comments and/or notes made by survey respondents regarding case 3

One judge refrained from commenting on this case because it raised concerns: “I will not comment on this case. I have doubts regarding the ‘situation with no reasonable chances of recovery’. ‘Reasonable’ is a convention. Of course, the presence of advance directives would change my answer to the extent that they referred to this situation”.

Level of agreement and presence/absence of a crime

Judge (who selected "Somewhat agree with decisions made" and "No crime typified"): "I believe that the decisions made by parents, who are affected by the health situation of their most cherished gift – a child –, with the corresponding medical and therapeutic guidance cannot and should not be subjected to the opinion of a judge".

Judge (who selected "Disagree with decisions made" and refrained from commenting on the type of crime): "Before attempting to qualify the parents' behavior, which would be aggravated by their relationship with the victim and result in a life sentence, I would try to establish a different matter given the dramatic family situation. However, this case is different from the other two. I felt that parents were the ones who did not want to continue with their son in that condition. So I feel the need to look at this case from a different perspective; with the other two I had no doubts. If I had to rule in this case, I would not be able to make a linear ruling".

Prosecutor (who selected "Somewhat agree with decisions made" and refrained from commenting on the type of crime): "As far as I know, there have been uncommon cases of patients who awoke from a coma after years and recovered. I believe that in these cases the decision to withdraw mechanical ventilation and other artificial means of life support is more related to the family's interest in avoiding pain than the patient's best interest. Anyhow, I believe that if the patient dies following the withdrawal of life support, it does not constitute a crime. However, it would be a crime if the patient was breathing on his own and feeding and hydration were withheld".

Physician (who selected "Strongly agree with decisions made" and "No crime typified"): "In this case, I believe the parents' opinion is more relevant than in the other two. Anyhow, I believe these are borderline situations, hard to assess from the perspective of criminal codes. In these cases, physicians are the ones who stand up to the situation, and the main suffering is that of parents. For this reason, I believe these cases should not be brought to court, except they involve malpractice".

Physician (who selected "Somewhat agree with decisions made" and "Typified as failure to render assistance"): "In this case the withdrawal of mechanical ventilation is very difficult. Given the patient's age, I would consider he was autonomous (before the car crash) and, if he

had advance directives, it might be all right to withhold ventilation in case of worsening of his condition, but if he needed it from the beginning, it would be a very difficult decision".

Physician (who selected "Strongly agree with decisions made" and "No crime typified"): "The case would fit the definition of persistent vegetative state, which is one of the clinical conditions that poses the possibility of withdrawing life support. The decision made is reasonable, even more if Pedro's opinion regarding the situation was known".

Investigating judge (who selected "Strongly agree with decisions made" and "No crime typified"): "I would decide in accordance with legal provisions and the evidence presented in each specific case, after verifying there is really no possible treatment. Once every point in the case has been verified, there would be no crime".

Judge (who selected "Strongly agree with decisions made" and "No crime typified"): "I think this case is like the other two. In this case, the risk of death was inevitable and the procedure was only delaying the result; it would not be reproachable because it neither caused nor increased the risk. It only caused it earlier and, according to some opinions, this does not constitute a crime".

Appeal court judge (who selected "Strongly agree with decisions made" and "Typified as intentional homicide"): "Even though I strongly agree with the decision, as a judge, if I was asked to intervene in the case, I would consider different situations that may relieve parties from liability; however, from a strictly dogmatic stance, it is an intentional homicide by negligence".

Judge (who selected "Strongly agree with decisions made" and "No crime typified"): "I believe this is a case established in the organ donation law".

Criminal defense lawyer (who selected "Disagree with decisions made", "Typified as failure to render assistance" and "Inciting a person to commit suicide"): "A matter to consider would be what sentence would be more benign towards parents and physicians".

Investigating judge (who selected "Strongly agree with decisions made" and "Typified as intentional homicide"): "A cause for justification that rules out illegality or a cause that would relieve parties from liability. Although the case fits the definition of intentional homicide, I would always look for a justification or a cause that would relieve parties from liability: a necessity

based on the case-specific circumstances”.

Judge (who selected “Disagree with decisions made” and “Typified as intentional homicide”): “Euthanasia represents the patient’s right to decide how and when to die, but only seeking to relieve that person from intense suffering and merciless agony resulting from a severe and incurable disease. In Argentina, euthanasia is forbidden, unlike what occurs in Uruguay and The Netherlands, where a law has been passed to regulate it. Even though the Criminal Code projects submitted in 1937, 1941 and 1960 established that “mercy killing” should be differentiated from intentional homicide, euthanasia was not justified, it was still punishable, but differentiated based on its seriousness. Therefore, and based on current legislation, the case described here is punishable”.

Investigating judge (who selected “Disagree with decisions made” and “Typified as intentional homicide”): “This crime is worsened because his parents are committing it and may be mitigated by an allegation of violent emotion”.

Degree of agreement with withdrawal of mechanical ventilation, withdrawal of hydration and parenteral and/or enteral feeding, and change of opinion in the presence of advance medical directives requesting the withdrawal or withholding of mechanical ventilation or artificial hydration and feeding

Judge (who selected “Strongly agree with decisions made”, “No crime typified” and “Would change my answer”): “Under the same circumstances of this case, i.e., if the parents knew about and agreed with his living will”.

Judge (who selected “Disagree with decisions made” and refrained from commenting on the type of crime and indicated “Would change my answer”): “In this case, the patient is a 15-year-old adolescent. It would have been important to know that he did not want to live in that condition either”.

Physician (who selected “Strongly agree with decisions made”, “No crime typified” and “Would change my answer”): “For d) and e), I believe the decision is up to the parents, and physicians should collaborate with them to reach the best possible end when there are no chances of recovery”.

Judge (who selected “Strongly agree with decisions made”, “Typified as wrongful death” and “Would not change my answer”): “I would also ask for a consent document, and respect the patient’s autonomy, will and freedom”.

Public defender of minors and legally

incompetent persons (who selected “Somewhat agree with decisions made”, “No crime typified” and “Would change my opinion”): “If we assume that advance directives were made by a young adult (older than 14 years old)”.

Appeal court judge (who selected “Disagree with decisions made”, “Typified as wrongful death” and “Would not change my decision”): “It would be interesting to redefine the concept of pediatric patient”.

Change of opinion in the case of adult patients

Physician (who selected “Strongly agree with decisions made”, “No crime typified” and “Would change my answer”): “I would follow the patient’s advance directives”.

Physician (who selected “Strongly agree with decisions made”, “No crime typified” and “Would not change my answer”): “Medicine should have a more humanistic rather than mechanistic approach. Major technological advances should not distort that approach. Technology should be at the service of life, not of death”.

Oral trial court judge (who selected “Strongly agree with decisions made”, “No crime typified” and “Would not change my answer”): “I would recommend palliative care. Until natural death occurs, I would privilege palliative care, including feeding and hydration”.

Criminal defense lawyer (who selected “Disagree with decisions made”, “Typified as failure to render assistance”, “Inciting a person to commit suicide” and “Would change my answer”): “In the case of an adult, he/she may decide what to do with his/her life”.

Investigating judge (who selected “Disagree with decisions made”, “Typified as intentional homicide” and “Would change my answer”): “If the patient was elderly and had AMD”.

It is necessary to request legal authorization

Judge (who selected “Strongly agree with decisions made”, “Typified as wrongful death”, “No crime typified” and “No need to require legal intervention”): “Medical science is suitable to make a diagnosis and establish the necessary procedures to manage the patient and decide what is right. Legal intervention would result in a delay and complications, worsening pain and distress for the family”.

Judge (who selected “Somewhat agree with decisions made”, “No crime typified” and “No need to require legal intervention”): “According

to Molinario/Aguirre Obarrio, Pasteur was involved in a similar case (Molinario, Los delitos, volume I, page 122, Ed. TEA, 1996)".

Judge (who selected "Disagree with decisions made", "Typified as intentional homicide" and "Need to require legal intervention"): "Given that this is an action punished by criminal law, it is necessary to request authorization for each case in particular".

Subjective findings

Among the different opinions, it is worth noting that of a judge who indicated that health care decisions should be considered in the setting of the medical relationship, with no need to bring them before a judge. A different judge highlighted that his opinion in this case was different from that in the other two cases because he felt that the parents were the ones who did not want their son to be in that situation, and considered the selfishness component on their part. However, he stressed that, if he had this case in his court, he would probably consider the family's dramatic situation. A prosecutor indicated that withdrawal or withholding of life support was the result of the parents' interest, not that of the patient himself. He clarified that measures taken did not constitute a crime, but if the patient was breathing on his own, it would be a crime to withdraw feeding and hydration. On their side, physicians considered that this type of situations should not be brought to court, except they involved malpractice. A physician highlighted that intubation might have been withheld if that was the patient's decision, but if mechanical ventilation was needed from the beginning, he believed that the withdrawal of ventilation posed a more difficult situation.

Most respondents agreed on the withdrawal of mechanical ventilation (71.42%). However, when asked about the withdrawal of hydration and feeding, either parenteral or enteral, the level of agreement changed: most were against withdrawal (65.31% for parenteral feeding and 62.74% for enteral feeding), and this measure appeared to set the limit between what was acceptable and unacceptable regarding withdrawing or withholding treatment.

Phrases like "a situation with no reasonable chances of recovery" and "the patient is capable of making automatic gestures (smiling, wincing, etc.) but there is no recognizable relation to stimuli" raised concerns among survey respondents because they led respondents to believe that

the situation was not as irreversible because the patient showed some sort of stimuli response.

In general, answers related to this case were very similar to those given in case 2 among those who disagreed with decisions made.

However, for some assumptions (22.22%), even if respondents strongly agreed with decisions made, they only accepted the withdrawal of mechanical ventilation but not that of artificial hydration or feeding (enteral or parenteral).

No respondent changed his/her answer about the withdrawal of hydration or feeding (enteral or parenteral), even after explaining that one procedure was more invasive than the other.

For some assumptions, when asked if they would change their answer if the patient was an adult, they indicated that they would if the patient had advance medical directives.

General subjective findings

During the interviews, female respondents appeared to be much more concerned than men given that they invariably identified hypothetical subjects as their own children and attempted to find a reason to prevent the prosecution of parents and physicians.

Respondents who disagreed with decisions made believed that a legal authorization would not change things because it would be as requesting an "authorization to commit a crime".

Off the record, while chatting between questions during the interview, not only physicians would be accused of the typified crime, but parents would even be accused of being co-perpetrators and receive a longer sentence according to their relationship with the victim.

In relation to the type of profession, it is worth noting answers given by a criminal defense lawyer and a prosecutor. The defense lawyer disagreed with decisions made and criminalized actions but underscored the need to consider some sort of mitigation or waiver of liability while the prosecutor indicated he somewhat agreed with decisions made because he considered they did not constitute any form of crime. This appears to be contrary to what was "expected" from their roles given that a defense lawyer is believed to be more inclined to share the situations described while the prosecutor is expected to have a more critical approach.

A majority of representatives of the National Judiciary, either judges, defenders or prosecutors,

expressed, especially when making comments and even though they criminalized decisions made, the possibility of such decisions being a privileged type of crime (violent emotion) or a justified – therefore legal– behavior (informed consent provided by the patient or his/her parents in his/her name) or a behavior that, although typical and illegal, was not reprehensible, either because a different behavior could not be required, it involved a prohibition mistake, or there was exculpatory evidence available. A vast majority (88.23%) of respondents specifically stated the need to analyze the possibility of a sentence reduction and/or waiver of liability.

It is also worth noting that most respondents who criminalized one of the actions taken (73.91%) indicated that they agreed with decisions made and that they understood the situation from a human perspective but considered it a crime from a strictly legal point of view.

Both lawyers and physicians highlighted the importance of asking an ethics committee to take part in decisions before even considering requesting a legal authorization. A major role in the health care relationship was assigned to these committees.

Eficacia y seguridad de la caspofungina en pediatría: revisión sistemática y metaanálisis

Efficacy and safety of caspofungin in children: systematic review and meta-analysis

Dra. María T. Rosanova^a, Dr. David Bes^b, Dr. Pedro Serrano Aguilar^c,
Lic. Leticia Cuellar Pompa^d, Farm. Norma Sberna^e y Dr. Roberto Lede^f

- a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología del Hospital J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
- b. Servicio de Clínica Médica del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
- c. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Red de Investigación de Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Tenerife, España.
- d. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), Tenerife, España.
- e. Servicio de Farmacia del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
- f. Maestría en Investigación en Farmacología Clínica (CONEAU. Resolución 416/11) de la Universidad Abierta Interamericana (UAI), Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. María T. Rosanova,
margris2@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-12-2015
Aceptado: 22-2-2016

RESUMEN

Las infecciones fúngicas invasivas son una importante causa de morbimortalidad en pediatría. La caspofungina es una equinocandina utilizada como alternativa en la prevención y/o tratamiento de ciertas infecciones fúngicas invasivas en niños, aunque con poca evidencia sobre su eficacia y seguridad en comparación con el tratamiento habitual.

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad de la caspofungina comparada con otros antifúngicos en la prevención y/o tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en pediatría.

Material y métodos. La estrategia de búsqueda inicial tuvo como objetivo identificar estudios controlados aleatorizados de aceptable calidad metodológica (escala de Jadad > 3) mediante la palabra clave "caspofungin" realizados en pacientes de entre los 0 y los 18 años.

Resultados. Solo 3 publicaciones cumplieron los criterios de inclusión. De ellas, 2 fueron en población pediátrica y una en neonatal. No se documentó una mayor incidencia de efectos adversos para la caspofungina y su eficacia no se diferenció de otros antifúngicos (RR típico 1,47; IC 95%: 0,78-2,79).

Conclusiones. Esta revisión sistemática sugiere que la caspofungina podría considerarse como una alternativa para su indicación en pediatría en la prevención y tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas.

Sin embargo, dado el pequeño número de publicaciones existentes, se requieren más estudios para alcanzar conclusiones definitivas.

Palabras clave: caspofungina, micosis, eficacia, niño, seguridad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.305>

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una importante causa de morbimortalidad en pediatría.¹ La presencia de neutropenia secundaria a quimioterapia o al trasplante de médula ósea, el bajo peso al nacer y la prematurez constituyen, entre otros, factores de riesgo de adquisición de infecciones fúngicas. En estos

casos, la anfotericina B desoxicolato y sus diferentes presentaciones son los agentes terapéuticos más utilizados. Su uso restringe los posibles efectos adversos asociados, como la nefrotoxicidad.²⁻⁵ Las otras formulaciones de anfotericina son mucho más costosas y el grupo de azoles suele tener interacciones medicamentosas, por lo que disponer de alternativas terapéuticas sería de utilidad en la práctica pediátrica.

La caspofungina (ATC: J02AX04) es un agente antifúngico de la familia de las equinocandinas, que posee un claro espectro de acción, frente a *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. Actúa inhibiendo la síntesis de (1,3)-D-glucano, que es un componente de la pared celular del hongo y que, al no estar presente en la pared de las células de los mamíferos, explicaría la escasa incidencia de efectos adversos. La caspofungina ha mostrado ser efectiva en la candidiasis esofágica y candidiasis invasiva, como terapia de salvataje en la aspergilosis y como tratamiento empírico de pacientes adultos con neutropenia y fiebre.⁵ Es importante destacar que presenta poco potencial de resistencia. Su aparente baja toxicidad y falta de interacciones convierten la caspofungina en una alternativa útil para la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas. A pesar de haber sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*; FDA, por sus siglas en inglés) para su uso en niños mayores de 3 meses, la experiencia en pediatría es aún escasa.^{4,5}

La necesidad de disponer de

alternativas terapéuticas, de efectividad y seguridad probada, frente a las IFI en pediatría y la escasa experiencia de la caspofungina en nuestro ámbito, explica el objetivo de este estudio, en el que se realizó una revisión sistemática sobre la efectividad y seguridad de la caspofungina, ante otros antifúngicos de uso habitual, para hacer frente a la profilaxis y/o tratamiento de IFI probadas, probables o posibles en la población pediátrica.

Procedimientos

a) Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica combinando los criterios "estudios controlados aleatorizados" con la palabra clave "caspofungin" y se añadió a la búsqueda el filtro de edad de 0 a 18 años. Esta estrategia fue adaptada a las siguientes bases de datos: Medline and PreMedline (OvidSP interface) desde 1966 a agosto de 2015; EMBASE (Elsevier interface) de 1974 a agosto de 2015; Cumulative Index to the Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) (EbscoHost interface) de 1982 a agosto de 2015; Sciences Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) (Web of Science interface) de 1990 a agosto de 2015; Cochrane Library (Wiley interface) de 1989 a agosto de 2015; Scopus (Elsevier interface) de 1960 a agosto de 2015; y DARE, HTA (CRD interface) de 1960 a agosto de 2015. No se aplicó restricción por idioma.

b) Proceso de selección de estudios

Se incluyeron solamente estudios controlados y aleatorizados que compararan la seguridad y eficacia de la caspofungina como profilaxis y/o tratamiento con cualquier otro agente antifúngico en niños. El punto final primario fue eficacia, definida como la ausencia de signos-síntomas clínicos y/o la negativización de cultivos en caso de que fueran positivos. Se evaluó también la incidencia de eventos adversos. Dos revisores independientes (MTR y DB) realizaron la selección de artículos por su título y resumen, y llevaron a cabo el análisis en texto completo de aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión. Un tercer revisor (RL) participó en caso de disidencia.

c) Evaluación y síntesis narrativa y cuantitativa

Se realizó una evaluación de cada estudio incluido; se extractaron las características de cada uno de ellos (diseño, participantes, intervenciones, resultados) y se estimó el control

de sesgos mediante la escala de Jadad.⁶ Para la síntesis cuantitativa, se utilizó el indicador riesgo relativo con sus intervalos de confianza del 95%, obtenidos mediante el modelo de efecto aleatorio (Der Simonian-Laird). Cuando se utilizó una prueba de hipótesis, se rechazó la hipótesis nula si $p < 0,05$. La heterogeneidad entre los estudios se midió por el índice I^2 . Se evaluó el sesgo de publicación mediante un gráfico "funnel plot". Se utilizó el "software" MetaAnalyst (Truett Medical Center).

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica aportó 841 artículos y se restaron 653 luego de eliminar las duplicaciones de la búsqueda. Del análisis de sus resúmenes, se identificaron 21 estudios aleatorizados controlados que involucraban una equinocandina, por lo que se analizaron desde su texto completo. De ellos, solo 3 cumplieron con los criterios de inclusión (Figura 1).

La Tabla 1 presenta una síntesis de las características más relevantes que describen los tres estudios seleccionados.

Descripción de los estudios incluidos:

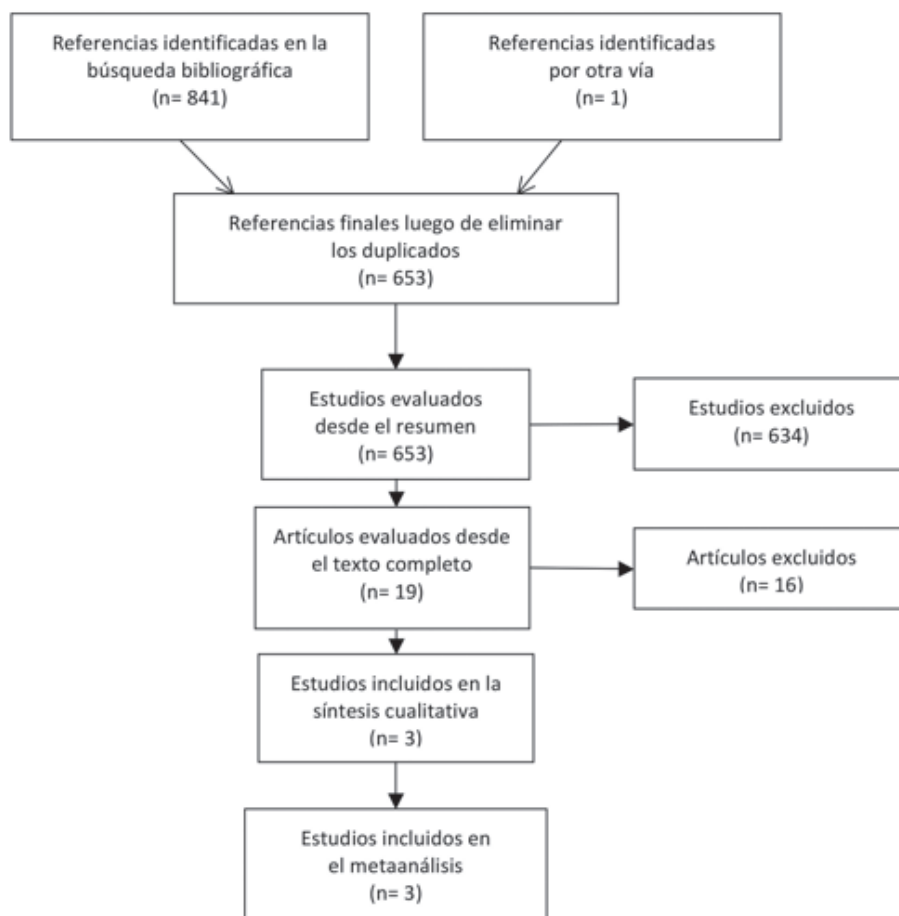
1) Maertens et al.,⁴ evaluaron, en un estudio multicéntrico y doble ciego, la caspofungina como tratamiento en pacientes de 2 a 17 años bajo quimioterapia o trasplante de médula ósea tras 4 días o más de neutropenia febril. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir caspofungina en dosis de carga de 70 mg/m², seguida por una dosis diaria de 50 mg/m² más placebo o 3 mg/kg/día de anfotericina liposomal más placebo. La eficacia fue evaluada según la proporción de tratamientos exitosos de infecciones fúngicas de base o ausencia de "breakthrough" (recaída de la infección) o ausencia de infección fúngica durante 7 días después de la finalización del tratamiento y sobrevida luego de 7 días de tratamiento. También evaluaron la salida del protocolo por toxicidad medicamentosa o falta de eficacia y la resolución de la fiebre dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Este estudio incluyó a 83 pacientes, de los que 81 pudieron ser analizados según la intención de tratamiento. La respuesta global favorable se evidenció en 46,4% (26/56) de los asignados a recibir caspofungina y en 32% (8/25) de los tratados con anfotericina liposomal. En los pacientes de mayor riesgo, como los trasplantados de médula o las leucemias en recaída, la respuesta fue favorable en 9/15 (60%) con caspofungina y en ninguno de los 7 pacientes

tratados con anfotericina liposomal ($p > 0,05$). No se reportaron muertes en ninguno de los dos grupos hasta los 7 días de haber finalizado el tratamiento. Cuando existió sospecha de infección fúngica, la resolución de la fiebre fue observada en 24/56 niños (43%) que recibieron caspofungina y en 8/25 (32%) que recibieron anfotericina liposomal ($p > 0,05$). La discontinuación de la droga por efectos adversos fue de 4% en el grupo caspofungina vs. 12% en el de anfotericina ($p > 0,05$). La probabilidad de sesgos en este estudio es baja (Jadad 5).

2) Mohamed et al., evaluaron, en un estudio aleatorizado y doble ciego, la eficacia y seguridad de la caspofungina con respecto a la anfotericina B desoxicolato en 32 neonatos con confirmación microbiológica de infección invasiva por *Candida* spp.⁷ Se administraron 2 mg/kg/día de caspofungina y 1 mg/kg/día

de anfotericina B durante, al menos, 14 días. La eficacia se evaluó a través del cumplimiento de 5 puntos: resolución clínica de infección fúngica, erradicación microbiológica, ausencia de "breakthrough infection" (recaída de la infección) considerada desde el inicio del tratamiento hasta 7 días de haberlo terminado, supervivencia luego de 7 días de haberlo finalizado y la discontinuación del tratamiento por toxicidad medicamentosa o por falta de eficacia. Evaluaron la presencia de efectos adversos clínicos y de laboratorio. Los primeros incluyeron compromiso relacionado con la infusión, y los últimos, las eventuales toxicidades hepáticas y renales (duplicación de creatinina sérica) e hipokalemia con requerimiento suplementario de potasio. La distribución del cultivo microbiológico fue *C. albicans*: 75%; *C. parapsilosis*: 15,6%; y *C. tropicales*: 9,4%. La eficacia comparada de los tratamientos alcanzó el 86,7% en los pacientes tratados con caspofungina

FIGURA 1. Flujograma de la búsqueda bibliográfica y selección de artículos



y el 41,7% en los tratados con anfotericina B ($p=0,04$). Los efectos adversos clínicos y de laboratorio fueron menores en el grupo tratado con caspofungina ($p<0,05$). No hubo pacientes tratados con caspofungina que requirieran la suspensión de la medicación por efectos adversos,

en contraposición a 5 (29,4%) pacientes con anfotericina B que sí la requirieron. La mortalidad no fue diferente entre ambos grupos (1 en el grupo de caspofungina vs. 3 en el de anfotericina, $p=0,6$) y no fue atribuible a la terapia antifúngica en ninguno de los dos.

TABLA 1. Principales características de los estudios incluidos

Estudio	Diseño	Paciente	Intervención	Resultados evaluados	Escala de Jadad
Maertens et al. ⁴	Aleatorizado, controlado, doble ciego.	81 pacientes pediátricos de 2-17 años con neutropenia febril persistente.	Caspofungina: dosis de carga de 70 mg/m ² y luego de 50 mg/m ² /día o anfotericina, L-Amb: 3 mg/kg/día en relación 2:1. Las dosis podían incrementarse si el estado clínico se deterioraba.	El objetivo principal fue estimar la seguridad, tolerancia y eficacia de caspofungina y L-Amb. Seguridad: se evaluaron las proporciones de pacientes con 1 o más efectos adversos clínicos o de laboratorio durante el período de tratamiento y 14 días después. La eficacia se basó en la evaluación del cumplimiento global de 5 criterios: resolución de todos los síntomas, negativización de cultivos, ausencia de infección fúngica sin tratamiento, sobrevida a los 7 días luego de terminar el tratamiento y la discontinuación del tratamiento por efectos adversos.	5
Mohamed et al. ⁷	Prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego.	32 pacientes neonatos con diagnóstico de infección invasiva por <i>Candida</i> y confirmada mediante cultivo de LCR, sangre u orina.	Caspofungina (2 mg/kg/día) o anfotericina: anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) por vía intravenosa, por >1 h.	Se evaluaron seguridad y eficacia. La seguridad y tolerancia se evaluaron en función de eventos clínicos y alteraciones de laboratorio. La eficacia se evaluó en función de la respuesta basada en el cumplimiento global de 5 criterios: resolución de todos los síntomas, negativización de cultivos, ausencia de infección fúngica sin tratamiento, sobrevida a los 7 días luego de terminar el tratamiento y discontinuación del tratamiento por efectos adversos.	5
Caselli et al. ⁵	Aleatorizado, controlado, estratificado. No doble ciego.	104 pacientes pediátricos < 18 años con neutropenia febril al cabo de 4 días de antibióticos.	Los pacientes de alto riesgo fueron aleatorizados a tratamiento con B) L-Amb o C) caspofungina. El grupo de bajo riesgo fue aleatorizado en A) sin tratamiento, B) L-Amb, C) caspofungina.	La toxicidad medicamentosa se evaluó según el desarrollo de toxicidad renal o hepática definidos en los criterios de exclusión. La eficacia se evaluó en función de la respuesta basada en el cumplimiento global de 3 criterios.	3

L-Amb: anfotericina liposomal; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Las conclusiones del trabajo son que la caspofungina es más eficaz y más segura que la anfotericina B desoxicolato en el tratamiento de infecciones invasivas neonatales por *Candida* spp. El control de sesgos hace que la probabilidad de su presencia sea baja (Jadad 5).

3) El estudio de Caselli y cols.,⁵ incluyó, en forma multicéntrica y aleatorizada, a 110 pacientes pediátricos neutropénicos (por quimioterapia o trasplantados de médula ósea autóloga) con fiebre persistente al 4º día a pesar de antibioterapia y, por ende, con riesgo de IFI. El seguimiento se extendió un mínimo de 30 días. Se excluyeron seis pacientes ya que se les diagnosticó IFI al ingresar al estudio, por lo que el análisis final comparativo incluyó a 104 pacientes. Fueron estratificados en alto (n= 56) y bajo riesgo (n= 48) de presentar IFI y, además, por variables que reforzaban la homogeneidad de los grupos. Los de bajo riesgo fueron aleatorizados a recibir lo siguiente: el grupo A, ningún antimicótico; el grupo B, anfotericina B liposomal; y el grupo C, caspofungina en iguales dosis que los pacientes de alto riesgo. Los de alto riesgo, además de antibióticos, se aleatorizaron para recibir lo siguiente: el grupo B, anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día por vía endovenosa) y el grupo C, caspofungina (dosis de carga de 70 mg/m² y luego de 50 mg/m²/día). El objetivo primario fue evaluar la eficacia y relevancia clínica del tratamiento antimicótico en pacientes con neutropenia febril con bajo riesgo de infección micótica. El punto final primario fue la respuesta completa al tratamiento definido por resolución de fiebre < 37,5 °C por > 48 horas, sobrevida a los 30 días sin evidencia de IFI y haber cumplido el tratamiento asignado en la aleatorización. Sus objetivos secundarios fueron comparar lo siguiente: a) la eficacia de anfotericina B liposomal y caspofungina en pacientes con neutropenia febril y b) el perfil toxicológico de las dos medicaciones antifúngicas. Si bien

el trabajo estuvo diseñado para una población más numerosa, debió interrumpirse debido a modificaciones en las normativas que regulaban los estudios experimentales en su país de origen y se dio por terminado por “futilidad”.⁸ Los resultados mostraron que 6 pacientes tuvieron inicialmente IFI y 3 desarrollaron la infección en el curso del estudio (9 pacientes, 8,2%, IC 95%: 3,8-15,0). Se documentó un caso de criptococosis y se diagnosticaron 4 casos de infección probable y 4 casos de infección posible por *Aspergillus* spp. No se observó toxicidad medicamentosa grave grado iii-iv en ningún paciente, mientras que los casos con toxicidad medicamentosa grado i-ii se distribuyeron por igual en los tres grupos. La respuesta completa al tratamiento antifúngico empírico fue alcanzada en 90/104 pacientes (86,5%): 48/56 de alto riesgo (85,7%) y 42/48 (87,5%) de bajo riesgo. En los pacientes de alto riesgo, no hubo diferencias relevantes en cuanto a la respuesta completa al tratamiento –88% en la rama b) y 83,9% en la rama c) (p> 0,05)– ni en la duración de la internación o de la fiebre. En los pacientes de bajo riesgo, tampoco hubo diferencias en cuanto a la respuesta completa al tratamiento –87,5% en el grupo a), 80% en la rama b) y 94,1% en la rama c) (p= 0,41)– ni en la duración de la internación o de la fiebre. Los autores concluyeron que la terapia con antifúngicos no parecía ser necesaria en los pacientes con bajo riesgo de presentar IFI, en función de la sobrevida y persistencia de fiebre. Los pacientes de alto riesgo serían el segmento de la población que se podría beneficiar con una terapia antimicótica. Tanto la eficacia comparada como la incidencia de efectos adversos entre la anfotericina y la caspofungina fueron similares. En ninguna de las cohortes de pacientes, se reportaron muertes dentro de los 7 días posteriores al tratamiento.

El estudio presentó un riesgo moderado de sesgos (Jadad 3), pues no fue doble ciego ni enmascarado.

TABLA 2. Datos de eficacia de cada estudio, sus RR individuales y las medidas de resumen

Estudio	Caspofungina		Anfotericina		RR (IC 95%)	Peso ponderado
	Cura	Total	Cura	Total		
Maertens, 2010	26	56	8	25	1,45 (0,77-2,74)	0,31
Mohamed, 2012	13	15	5	17	2,94 (1,37-6,32)	0,27
Caselli, 2012	26	31	22	25	0,95 (0,77-1,18)	0,42

RR típico (modelo aleatorio, Der Simonian-Laird): 1,47; IC 95%: 0,78-2,79.

Heterogeneidad: I²: 0,77.

Síntesis cuantitativa:

La *Tabla 2* presenta los datos de cada estudio y la medida de resumen. La dirección del efecto de dos de ellos (Maertens⁴ y Mohamed⁷) sugiere que la caspofungina es más eficaz que la anfotericina. Sin embargo, en el estudio de Caselli y cols.,⁵ la diferencia es casi nula. La medida de resumen global (RR 1,47) muestra una dirección del efecto que favorece la caspofungina, pero sin la precisión necesaria para poder aseverarlo (IC 95%: 0,78-2,79). El conjunto de los estudios resultó heterogéneo (I^2 : 0,77), lo que justificó el análisis según el modelo de efecto aleatorio. El análisis de sensibilidad, que consideró nada más a los pacientes de alto riesgo, presentó un RR típico de 1,55, IC 95%: 0,68-3,54, lo que no resulta sustancialmente distinto del obtenido en el análisis global. La incidencia de eventos adversos (*Tabla 3*) no presentó resultados heterogéneos (I^2 : 0,19) y la medida de resumen (RR) fue 1,17, IC 95%: 0,46-2,97.

DISCUSIÓN

Este estudio pretende sintetizar el mejor conocimiento científico disponible en la actualidad sobre la eficacia y seguridad de la caspofungina en el manejo de las IFI, en el ámbito pediátrico.¹⁻⁴ La oportunidad de esta revisión se explica porque el uso de los antifúngicos convencionales, tales como anfotericina B desoxicolato, no ha permitido reducir la mortalidad en las IFI y ha generado, además, efectos adversos potenciales no despreciables, como la nefrotoxicidad.³⁻⁵ Los resultados de esta revisión sistemática se obtienen a partir de la síntesis narrativa y cuantitativa de únicamente tres estudios primarios de buena calidad.

En uno de ellos, la caspofungina fue más eficaz que la anfotericina;⁴ en otro, la dirección del efecto favoreció la caspofungina, pero sin la suficiente precisión;⁷ mientras que, en el tercero, la dirección fue casi nula.⁵

La medida de resumen común mantiene una

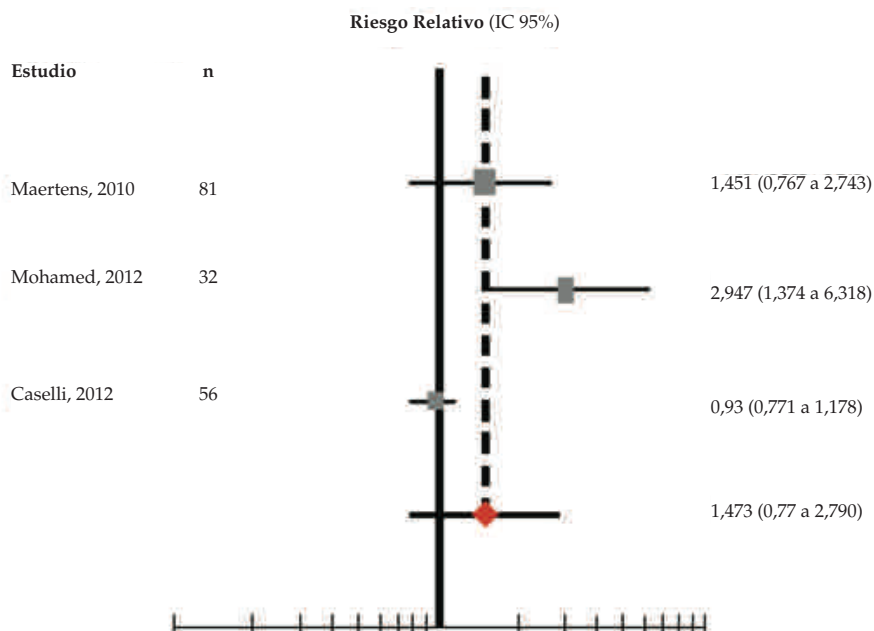
TABLA 3. Datos de seguridad (nefrotoxicidad) de cada estudio, sus RR individuales y las medidas de resumen

Estudio	Caspofungina		Anfotericina		RR (IC 95%)	Peso ponderado
	Cura	Total	Cura	Total		
Maertens, 2010	0	15	2	17	0,22 (0,12-4,35)	0,09
Mohamed, 2012	3	55	2	25	0,68 (0,12-3,82)	0,24
Caselli, 2012	15	48	7	40	1,78 (0,80-3,95)	0,67

RR típico (modelo aleatorio, Der Simonian-Laird):1,17; IC 95%: 0,46-2,97.

Heterogeneidad: I^2 : 0,19.

Figura 2. Gráfico "Forest Plot" de los resultados comparativos de eficacia de la caspofungina vs. la anfotericina



dirección del efecto que favorece la caspofungina, pero con una importante incertidumbre que no permite expedirse al respecto.

El análisis secundario, por subgrupos, realizado sobre los pacientes de mayor riesgo no arrojó un resultado diferente, como tampoco la seguridad de las medicaciones con respecto al desarrollo de nefrotoxicidad. Si bien, globalmente, la caspofungina parece tener una eficacia favorable sin incremento del riesgo de efectos adversos frente a otros antifúngicos, el limitado número de estudios, las limitaciones en el tamaño muestral de estos, las diferencias en la edad de los pacientes incluidos y cierta heterogeneidad en la elección de las medidas de resultado indican la necesidad de una investigación adicional para corroborar nuestras conclusiones.

A pesar de las limitaciones antes señaladas, la validez interna de los estudios incluidos es alta. En concreto, los dos estudios que proporcionan resultados favorables para caspofungina se caracterizan por ser de alta calidad (valor máximo en la escala de Jadad).⁴⁻⁷

Complementariamente, los resultados publicados por otros autores, que hacen uso de diseños menos robustos de carácter observacional, refuerzan nuestros hallazgos al coincidir en señalar el posible valor de la caspofungina y proporcionar información tanto sobre la efectividad como sobre la tipología, frecuencia y magnitud de los eventos adversos asociados. Los estudios observacionales de cohortes prospectivos y retrospectivos son los más apropiados para documentar y caracterizar los acontecimientos adversos relacionados con cualquier tipo de tecnología sanitaria (medicamentosa o no) una vez implantada.⁹

Zaoutis et al., en una cohorte prospectiva y multicéntrica, describen los resultados para 49 pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad que recibieron caspofungina como terapia primaria o de salvataje por presentar candidiasis o aspergilosis invasiva documentada o probable, o candidiasis esofágica documentada. Concluyen que la caspofungina es segura y eficaz.¹⁰

Odio y cols., proporcionan información sobre el posible valor terapéutico de la caspofungina en neonatos con candidemia persistente tratados con caspofungina combinada con anfotericina en formulación lipídica, fluconazol o 5 fluorocitosina.¹¹

Uno de los estudios incluidos en nuestra revisión comparó la caspofungina con la anfotericina B en neonatos con candidiasis invasiva

confirmada.⁷ En este caso, la caspofungina fue más efectiva y mostró menor incidencia de efectos adversos, lo que coincide con otros estudios pediátricos¹²⁻¹⁴ y con Mora y cols., que la estudiaron en pacientes adultos que presentaban candidiasis invasiva.¹⁵

En un mayor nivel de evidencia, se halla la revisión sistemática realizada por Falagas et al.,¹⁶ sobre pacientes adolescentes y adultos, en la que, coincidiendo con nuestras observaciones en la etapa pediátrica, concluyen que la caspofungina podría ser un agente alternativo para el tratamiento de candidiasis invasiva y esofagitis candidiásica, ya que presenta similar eficacia y menor toxicidad, sin cambios en la mortalidad, como se expone en otros reportes.¹⁷

El mayor aporte de este estudio es ser la primera revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia de la caspofungina en forma exclusiva en pediatría y poner de manifiesto la urgencia de realizar estudios adecuados y con la potencia necesaria para responder con claridad a la pregunta de cuál es el mejor antifúngico para tratar IFI en esa población, pues la evidencia existente es modesta y no resulta suficiente para definir la opinión. Importa tanto por la posibilidad de disponer de un agente potencialmente útil y no aplicarlo (riesgo implícito en la baja potencia de los estudios) como por estar aplicándolo sin que sea la mejor alternativa. No olvidemos que estamos considerando el tratamiento de una afección grave en una población particularmente vulnerable, como la de niños inmunocomprometidos y neonatos.

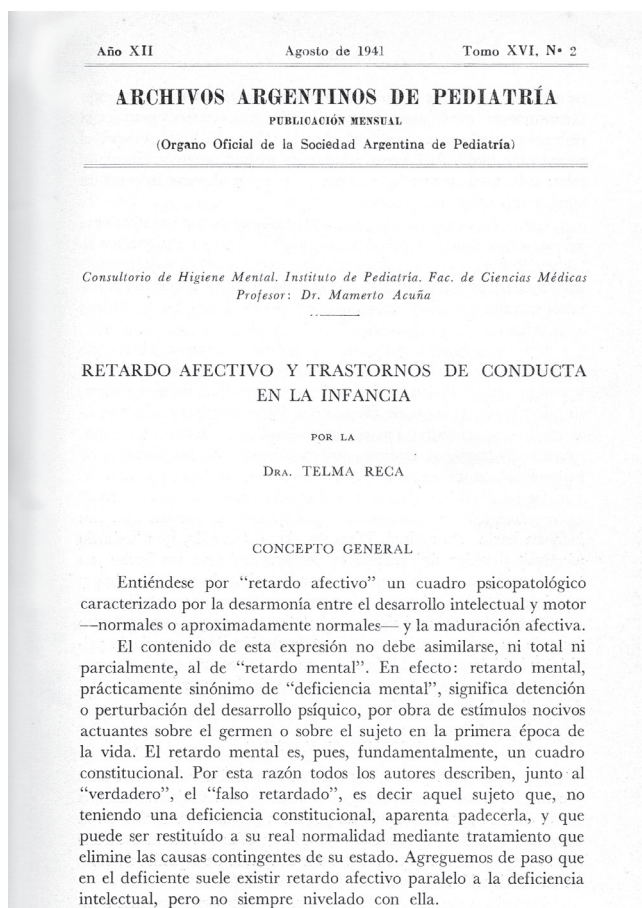
Para que la nueva evidencia contribuya a reducir la incertidumbre científica actual, los estudios deberían mejorar el reclutamiento y el tiempo de seguimiento de los participantes, y asegurar la validez de las comparaciones directas entre caspofungina y otros antifúngicos activos de uso habitual en pediatría. ■

REFERENCIAS

1. Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett HM. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD006343.
2. McCormack PL, Perry C. Caspofungin A review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs* 2005;65(14): 2049-68.
3. Wiederhold NP, Herrera L. Caspofungin for the treatment of immunocompromised and severely ill children and neonates with invasive fungal infections. *Clin Med Insights Pediatrics* 2012;6:19-31.
4. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of

- casposfungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(5):415-20.
5. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol* 2012;158(2):249-55.
 6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
 7. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, prospective study of casposfungin vs. amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis in newborn infants. *J Trop Pediatr* 2012;58(1):25-30.
 8. Freidlin B, Korn EL. A comment on futility monitoring. *Control Clin Trials* 2002;23(4):355-66.
 9. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;335(7624):806-8.
 10. Zaoutis T, Lehrnbecher T, Groll AH, Steinbach WJ, et al. Safety experience with casposfungin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(12):1132-5.
 11. Odio C, Araya R, Pinto L, Castro CE, et al. Casposfungin therapy of neonates with invasive Candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(12):1093-7.
 12. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, Flynn PM, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of casposfungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(11):4536-45.
 13. Caudle KE, Inger AG, Butler DR, Rogers PD. Echinocandin use in the neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother* 2012;46(1):108-16.
 14. VandenBussche HL, Van Loo DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2010;44(1):166-77.
 15. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, et al. Comparison of casposfungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2020-9.
 16. Falagas ME, Ntziora FA, Betsi GA, Samonis G. Casposfungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(2):136-43.
 17. Yuan X, Wang R, Bai CQ, Song XJ, Liu YN. Casposfungin for prophylaxis and treatment of fungal infections in adolescents and adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmazie* 2014;67(4):267-73.

Archivos hace 75 años



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

Efficacy and safety of caspofungin in children: Systematic review and meta-analysis

María T. Rosanova, M.D., Ph.D.^a, David Bes, M.D.^b, Pedro Serrano Aguilar, M.D., Ph.D.^c, Leticia Cuellar Pompa, M.D.^d, Norma Sberna, Pharmacist^e and Roberto Lede, M.D., Ph.D.^f

ABSTRACT

Invasive fungal infections are a significant cause of morbidity and mortality in children. Caspofungin is an echinocandin used as an alternative treatment in the prevention and/or treatment of certain invasive fungal infections in children, although compared to the standard treatment there is little evidence on its efficacy and safety.

Objectives. To evaluate the efficacy and safety of caspofungin compared with other antifungal drugs for the prevention and/or treatment of invasive fungal infections in children.

Material and methods. The objective of the initial search strategy was to identify randomized controlled studies of acceptable methodological quality (Jadad scale >3), through the key word "caspofungin", conducted in patients with an age range from 0 to 18 years old.

Results. Only 3 publications met the inclusion criteria. Two of them were studies conducted in children and one in newborn infants. A higher incidence of adverse events was not documented for caspofungin and its efficacy was not different from that of other antifungal drugs (typical RR 1.47; CI 95%: 0.78-2.79).

Conclusions. This systematic review suggests that caspofungin could be considered as an alternative drug in children for the prevention and treatment of invasive fungal infections. However, given the small number of existing publications, more studies are required to reach definite conclusions.

Key words: caspofungin, mycosis, efficacy, child, safety.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.305>

INTRODUCTION

Invasive fungal infections (IFI) are a significant cause of morbidity and mortality in children.¹ The presence of neutropenia secondary to chemotherapy or to bone marrow transplantation, low birth weight and prematurity, among others, are risk factors for fungal infections. In these cases, amphotericin B deoxycholate and its different presentations are the most widely used treatment agents. Its use limits the possible associated

adverse events like nephrotoxicity. Other formulations of amphotericin are much more expensive and the azole group presents drug interactions; therefore, having treatment alternatives would be useful in pediatrics.

Caspofungin (ATC: J02AX04) is an antifungal agent of the echinocandin family and has a clear spectrum of action against *Candida spp.* and *Aspergillus spp.* It works by inhibiting the synthesis of (1,3)-D-glucan which is a component of fungus cell wall, and since it is not present in mammal cell wall it would account for the small incidence of adverse events. It has been shown that caspofungin is effective in esophageal and in invasive candidiasis, as rescue therapy in aspergillosis and as empirical therapy of neutropenia and fever in adults.⁵ It is important to point out that its resistance potential is low. Its apparent low toxicity and the lack of interactions make caspofungin a useful alternative in fungal infection prophylaxis and treatment. In spite of having been approved by the Food and Drug Administration (FDA) for its use in children aged 3 months and older, the experience in children is still limited.^{4,5}

The need to have treatment alternatives available, of proven effectiveness and safety, to manage IFIs among children, and the limited experience with the use of caspofungin in our setting, explains the objective of this study, in which a systematic review about caspofungin effectiveness and safety was conducted, in comparison with standard antifungal agents, to manage the prophylaxis and/or treatment of proven, probable or possible IFIs in children.

- a. Department of Epidemiological Control and Infectology of Hospital "Prof. Dr. J. P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
- b. Department of General Medicine of Hospital "Prof. Dr. J. P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
- c. Evaluation Unit of the Canary Islands Health Service (SESCS), National Network of Health Services Research in Chronic Diseases (REDISSEC), Tenerife, Spain.
- d. Canary Islands Foundation of Health Care Research (FUNCANIS), Tenerife, Spain.
- e. Pharmacy Department of Hospital "Prof. Dr. J. P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
- f. Master in Clinical Pharmacology Research (CONEAU. Resolution 416/11) of Universidad Abierta Interamericana (UAI), Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
María T. Rosanova, M.D.:
margris2@yahoo.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12- 2-2015

Accepted: 2-22-2016

Procedures

a) Bibliographic search

A bibliographic search was done combining the endpoint "randomized controlled studies" with the key word "caspofungin" and the 0 to 18 year age filter was added to the search. The strategy was adapted from the following databases: Medline and PreMedline (OvidSP interface) from 1966 to August 2015; EMBASE (Elsevier interface) from 1974 to August 2015; Cumulative Index to the Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) (EbscoHost interface) from 1982 to August 2015; Sciences Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) (Web of Science interface) from 1990 to August 2015; Cochrane Library (Wiley interface) from 1989 to August 2015; Scopus (Elsevier interface) from 1960 to August 2015; and DARE, HTA (CRD interface) from 1960 to August 2015. No language restriction was applied.

b) Study selection criteria

Only randomized, controlled studies comparing the effectiveness and safety of caspofungin with those of any other antifungal agents, for the prophylaxis and/or treatment in children were included. The primary endpoint was efficacy, defined as the absence of clinical signs-symptoms and/or culture negativization in case they were positive. The incidence of adverse events was also evaluated. Two independent reviewers (MTR and DB) selected articles by title and abstract, and analyzed the complete text of those meeting inclusion criteria. A third reviewer (RL) participated in case of disagreement.

c) Narrative and quantitative evaluation and synthesis

Each included study was evaluated; characteristics of each of them were extracted (design, participants, interventions, results) and the bias control was estimated by means of the Jadad scale.⁶ For the quantitative synthesis, a relative risk indicator was used with 95% confidence intervals obtained by the randomized effect model (Der Simonian-Laird). When the hypothesis test was used, the null hypothesis was rejected if $p < 0.05$. Heterogeneity among studies was measured with the I² index. Publication bias was determined with a funnel plot graph. The software MetaAnalyst (Truett Medical Center) was used.

RESULTS

The bibliographic search contributed with 841 articles of which 653 were subtracted after removing search duplications. After reviewing abstracts, 21 randomized and controlled studies of echinocandin were identified, therefore full texts were reviewed. Only 3 of them met inclusion criteria (Figure 1).

Table 1 presents a summary of the most relevant characteristics describing the 3 selected studies.

Description of the included studies:

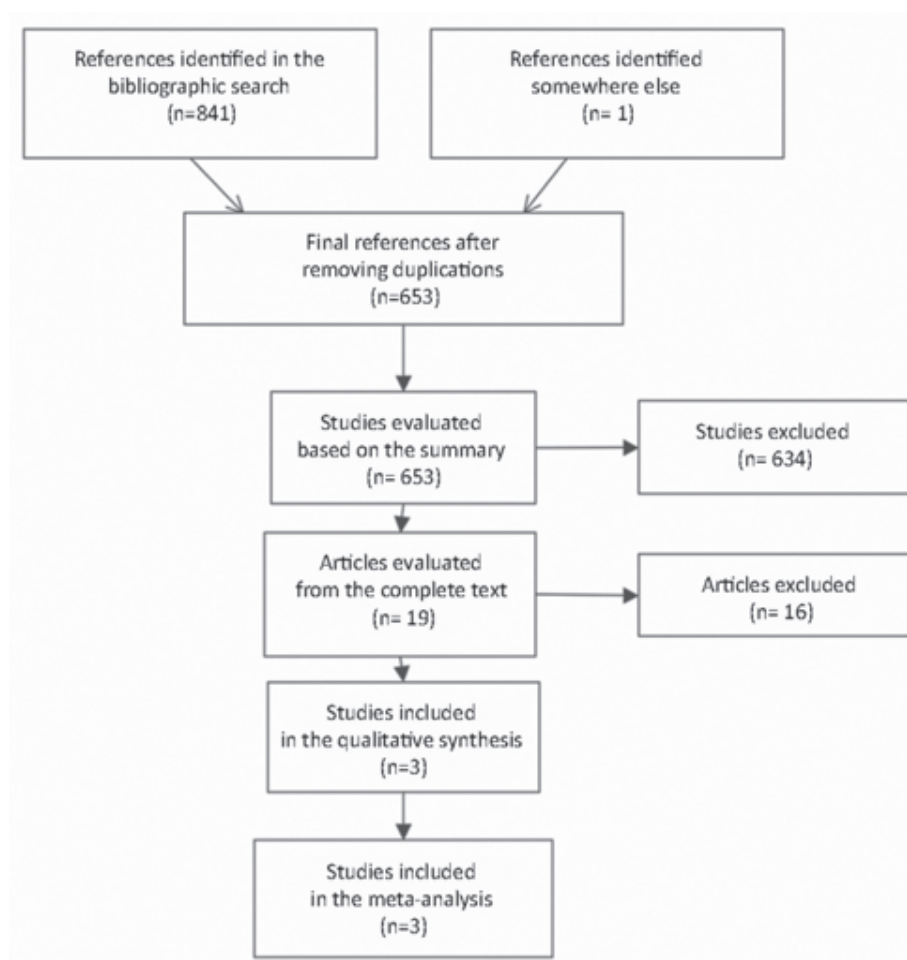
1) Maertens et al.,⁴ assessed, in a multicentric, double blind study, caspofungin treatment in 2-17 year old patients undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation after 4 or more days of febrile neutropenia. Patients were randomly assigned to receiving caspofungin at a loading dose of 70 mg/m², followed by a daily dose of 50 mg/m² plus placebo or 3 mg/kg/day of liposomal amphotericin plus placebo. The efficacy was evaluated based on the rate of successful treatments of baseline fungal infections, or the absence of a breakthrough infection, or the absence of a fungal infection within 7 days after completion of treatment, and survival after 7 days of treatment. Withdrawal from protocol due to drug-related toxicity or lack of efficacy, and fever resolution within the first 48 hours of treatment were also studied. Eighty three patients were included in the study; 81 out of them could be analyzed on an intention-to-treat basis. A favorable overall response was evidenced in 46.4% (26/56) of patients assigned to the caspofungin arm and in 32% (8/25) of those treated with liposomal amphotericin. In higher risk patients, like those who had undergone a bone marrow transplantation or who had relapsing leukemia, the response was favorable in 9/15 (60%) of the patients treated with caspofungin and in none of the 7 patients treated with liposomal amphotericin ($p > 0.05$). No deaths were reported in either of the two groups up to 7 days after having completed treatment. When fungal infection was suspected, fever resolution was observed in 24/56 children (43%) treated with caspofungin and in 8/25 (32%) treated with liposomal amphotericin ($p > 0.05$). Drug discontinuation rate because of adverse events was 4% in the group treated with caspofungin vs. 12% in the group treated with amphotericin ($p > 0.05$). In this study, the likelihood of biases is low (Jadad 5).

2) In a randomized, double blind study, Mohamed et al. evaluated the efficacy and safety of caspofungin compared to amphotericin B deoxycholate in 32 newborn infants with microbiological confirmation of invasive *Candida spp.* infection.⁷ The study consisted in the administration of caspofungin 2 mg/kg/day and amphotericin B 1 mg/kg/day during, at least, 14 days. Efficacy was evaluated based on 5 items: fungal infection clinical resolution, microbiological eradication, absence of breakthrough infection considered since treatment onset up to 7 days of having completed it, survival rate after 7 days of treatment completion and treatment discontinuation due to drug related toxicity or lack of efficacy. Clinical adverse events and laboratory abnormalities were evaluated. Clinical adverse events included infusion related compromise while among laboratory abnormalities the most frequent were liver and kidney toxicities (serum

creatinine duplication) and hypokalemia requiring potassium supplementation. Microbiological culture evidenced *C. albicans*: 75%; *C. parapsilosis*: 15.6%; *C. tropicales*: 9.4%. Compared efficacy of treatments reached 86.7% among patients treated with caspofungin and 41.7% among those treated with amphotericin B ($p = 0.04$). Clinical adverse events and laboratory abnormalities were lower in the group treated with caspofungin ($p < 0.05$). None of the patients treated with caspofungin required treatment withdrawal due to adverse events while 5 (29.4%) patients treated with amphotericin B did require it. Mortality was similar between both groups (1 in caspofungin group vs. 3 in the amphotericin group, $p = 0.6$) and was not attributed to fungal therapy in any of the two groups.

Conclusions are that caspofungin is more effective and safe than amphotericin B deoxycholate for the treatment of neonatal invasive *Candida spp.* infections. Bias control

FIGURE 1. Bibliographic search and article selection flow chart



suggests that the likelihood of its presence is low (Jadad 5).

3) A multicentric and randomized study published by Caselli et al.,⁵ analyzed 110 neutropenic children (undergoing chemotherapy or autologous bone marrow transplantation) with persistent fever on day 4 in spite of antibiotic treatment and, consequently, with risk of having

an IFI. Follow-up was extended to at least 30 days. Six patients were excluded because of the diagnosis of IFI when enrolled in the study; therefore, the final comparative analysis included 104 patients. They were stratified into high (n= 56) and low risk (n= 48) of having IFI and also, by variables that reinforced group homogeneity. Those of low risk were randomized to receiving the following: group A, no antifungal agent; group B, liposomal

TABLE 1. Main characteristics of the included studies

Study	Design	Patient	Intervention	Evaluated results	Jadad scale
Maertens et al. ⁴	Randomized, controlled, double blind.	Eighty one 2-17 pediatric patients with persistent febrile neutropenia.	Caspofungin: loading dose of 70 mg/m ² and then 50 mg/m ² /day, or amphotericin, L-AmB: 3 mg/kg/day in 2:1. Doses could be increased if the clinical status worsened.	The main objective was to estimate caspofungin and L-AmB safety, tolerance and efficacy. Safety: the rate of patients with 1 or more clinical adverse events or laboratory abnormalities were evaluated during the treatment period and 14 days after. Efficacy was based on the evaluation of the overall fulfillment of 5 criteria: symptom resolution, culture negativization, absence of fungal infection without treatment, 7 day survival after finishing treatment and treatment discontinuation because of adverse events.	5
Mohamed et al. ⁷	Prospective, randomized, controlled, double-blind	Thirty two newborn infants with the diagnosis of invasive <i>Candida</i> infection, confirmed by CSF, blood or urine culture.	Caspofungin (2 mg/kg/day) or amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg/day) by IV route, during >1 h.	Efficacy and safety were evaluated. Safety and tolerance were evaluated in terms of clinical events and laboratory abnormalities. Efficacy was evaluated in terms of the response based on the overall fulfillment of 5 criteria: symptom resolution, culture negativization, absence of fungal infection without treatment, 7 day survival after finishing treatment and treatment discontinuation because of adverse events.	5
Caselli et al. ⁵	Randomized, controlled, stratified. No double blind.	One hundred and four pediatric patients younger than 18 years of age, with febrile neutropenia after 4 days of antibiotic treatment.	High risk patients were randomized to receiving treatment with B) L-Amb or C) caspofungin. The low risk group was randomized to A) without treatment, B) L-Amb, C) caspofungin.	Drug toxicity was evaluated taking into account kidney or liver toxicity development defined in the exclusion criteria. The efficacy was evaluated in terms of the response based on the overall fulfillment of 3 criteria.	3

L-AmB: liposomal amphotericin; CSF: cerebrospinal fluid.

amphotericin B; and group C, caspofungin at the same doses as those used in high risk patients. Besides antibiotic treatment, high risk patients were randomized to receiving: group B, liposomal amphotericin B (3 mg/kg/day by IV route) and group C, caspofungin (a loading dose of 70 mg/m² and then 50 mg/m²/day). The primary objective was to evaluate the clinical efficacy and relevance of antifungal treatment among patients with febrile neutropenia and a low risk of fungal infection. The primary end-point was complete response to treatment defined by fever resolution < 37.5 °C during > 48 hours, 30-day survival without evidence of IFI and having completed the treatment assigned at randomization. Secondary objectives were to compare: a) liposomal amphotericin B and caspofungin efficacy in patients with febrile neutropenia and, b) the toxicological profile of both antifungal agents. Although the study was designed for a larger population, it had to be interrupted due to modifications in the rules regulating experimental studies in the country of origin and it was ended because of futility.⁸ Results showed that 6 patients initially had IFI and 3 developed an infection in the course of the study (9 patients, 8.2%, CI 95%: 3.8-15.0). A case of cryptococcosis was documented, and 4 cases of probable *Aspergillus spp.* infection and 4 cases of possible *Aspergillus spp.* infection were diagnosed. No severe grade III-IV drug related toxicity was observed in any patients, while grade I-II drug related toxicity cases were evenly distributed among the three groups. Complete response to empirical antifungal treatment was reached in 90/104 patients (86.5%): 48/56 of the high risk group (85.7%) and 42/48 (87.%) of the low risk group. In high risk patients, no significant differences were seen regarding complete response to treatment –88% in arm b) and 83.9% in arm c) ($p > 0.05$)– neither in hospital length of stay nor in fever duration. In low risk patients, there were no significant differences either as far as complete response to treatment –87.5% in arm a), 80% in

arm b) and 94.1% in arm c) ($p = 0.41$)– neither in hospital length of stay nor in fever duration. Authors concluded that antifungal treatment did not seem to be necessary in patients with a low risk of developing IFI in terms of survival and fever persistence. High risk patients would be the group in the population who could benefit the most with an antifungal treatment. Both the compared efficacy as well as the incidence of adverse events between amphotericin and caspofungin were similar. In none of the patients cohorts, deaths were reported within 7 days after treatment completion.

The study had a moderate risk of biases (Jadad 3), because neither masking nor double blinding was possible.

Quantitative synthesis:

Table 2 presents data of each study and the summary measure. The direction of the effect of two of them (Maertens⁴ and Mohamed⁷) suggests that caspofungin is more effective than amphotericin. However, in the study of Caselli et al.,⁵ the difference is almost null. The overall summary measure (RR 1.47) shows a direction of the effect favoring caspofungin, but without the necessary accuracy to be able to assert it (CI 95%: 0.78-2.79). The set of studies was heterogeneous (I²: 0.77), that justified the analysis based on the random effect model. The sensitivity analysis, which only took into account high risk patients, resulted in a typical RR of 1.55, CI 95%: 0.68-3.4, which is not considerably different from the one obtained in the overall analysis. The incidence of adverse events (Table 3) showed no heterogeneous results (I²: 0.19) and the summary measure (RR) was 1.17, CI 95%: 0.46-2.97.

DISCUSSION

The aim of this study is to summarize the best scientific knowledge currently available about caspofungin efficacy and safety in the management of IFI in children.¹⁻⁴ This review is timely because it explains why the use of

TABLE 2. Efficacy data of each study, their individual RRs and abstract measures

Study	Caspofungin		Amphotericin		RR (CI 95%)	Relative weight
	Cure	Total	Cure	Total		
Maertens, 2010	26	56	8	25	1.45 (0.77-2.74)	0.31
Mohamed, 2012	13	15	5	17	2.94 (1.37-6.32)	0.27
Caselli, 2012	26	31	22	25	0.95 (0.77-1.18)	0.42

Typical RR (randomized model, Der Simonian-Laird): 1.47; 95% confidence interval [CI]: 0.78-2.79.
Heterogeneity: I^2 : 0.77. RR: relative risk.

standard antifungal agents, like amphotericin B deoxycholate, have not allowed to reduce mortality in IFIs and has also resulted in significant potential adverse events like nephrotoxicity.³⁻⁵ The results of this systematic review are obtained from the narrative and quantitative synthesis of only three primary studies of good quality.

In one of them, caspofungin was more effective than amphotericin;⁴ in another one, the direction of the effect favored caspofungin but without enough accuracy;⁷ while in the third one, the direction was almost null.⁵

The common summary measure keeps a direction of the effect in favor of caspofungin but with a significant uncertainty that does not allow to ascertain it.

The secondary analysis, by subsets, conducted on higher risk patients did not yield a different result; neither it did regarding drug-induced nephrotoxicity. Overall, caspofungin seems to

have a favorable efficacy without increasing the risk of adverse events in comparison with other antifungal agents; however, the limited number of studies, limitations in their sample sizes, age differences of included patients and a certain heterogeneity in the choice of outcome measures point the need of conducting additional research to confirm our conclusions.

In spite of the above mentioned limitations, the internal validity of the included studies is strong. In short, two studies providing favorable results for caspofungin are characterized because their quality is high (maximum score in Jadad scale).⁴⁻⁷

Additionally, results published by other authors who use less robust, observational designs, reinforce our findings by supporting the possible value and effectiveness of caspofungin as well as by providing information regarding the incidence, types and magnitude of associated adverse events. Prospective and retrospective,

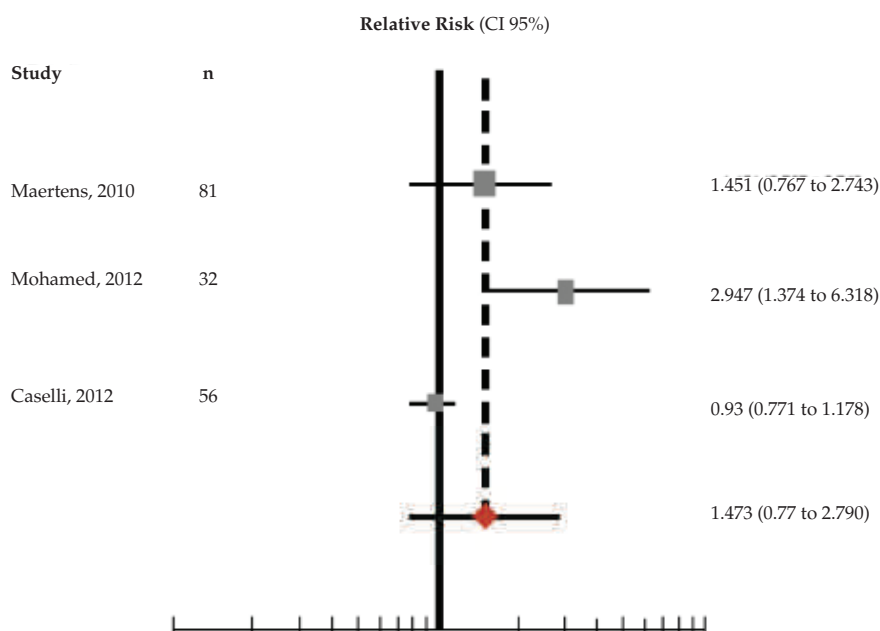
TABLE 3. Safety data (nephrotoxicity) of each study, their individual RRs and abstract measures

Study	Caspofungin		Amphotericin		RR (CI 95%)	Relative weight
	Cure	Total	Cure	Total		
Maertens, 2010	0	15	2	17	0.22 (0.12-4.35)	0.09
Mohamed, 2012	3	55	2	25	0.68 (0.12-3.82)	0.24
Caselli, 2012	15	48	7	40	1.78 (0.80-3.95)	0.67

Typical RR (randomized model, Der Simonian-Laird):1.17; CI 95%: 0.46-2.97.

Heterogeneity: I^2 : 0.19. RR: relative risk.

FIGURE 2. Forest Plot graph of the comparative efficacy results of caspofungin vs. amphotericin



observational cohort studies are the most appropriate to document and characterize adverse events related to any type of technology assessment in health care (whether drug-related or not) once implemented.⁹

Zaoutis et al., in a prospective and multicentric cohort, describe the results in 49 children, with an age range from 3 months old to 17 years old, who received caspofungin as primary or rescue therapy due to documented or probable candidiasis or invasive aspergillosis, or documented esophageal candidiasis. They conclude that caspofungin is safe and effective.¹⁰

Odio et al., provide information about the possible therapeutic value of caspofungin in newborn infants with persistent candidemia treated with caspofungin combined with amphotericin in a lipid formulation, fluconazole or 5 fluorocytosine.¹¹

One of the studies included in our review compared caspofungin to amphotericin B in newborn infants with confirmed invasive candidiasis.⁷ In this study, caspofungin was more effective and the incidence of adverse events was lower, results similar to the findings of other pediatric studies¹²⁻¹⁴ and those of Mora et al., who studied the use of this drug in adult patients with invasive candidiasis.¹⁵

At a higher level of evidence, the systematic review by Falagas et al.,¹⁶ about adolescent and adult patients, in which, in agreement with our observations in the pediatric stage, they conclude that caspofungin could be an alternative agent in the treatment of invasive candidiasis y candidiasis esophagitis, since it has the same efficacy and less toxicity, without any changes in the mortality rate, as stated in other reports.¹⁷

The greatest contribution of this study is to be the first systematic review and meta-analysis on the efficacy of caspofungin in children and evidences the urgent need of conducting adequate studies with the necessary power to clearly respond to the question about the best antifungal agent to treat IFI in this population since the current evidence is modest and insufficient to ascertain the opinion. It is important not only because of the possibility of having a potentially useful agent and not using it (implicit risk in the low power of the studies) but also for using it even if it is not the best alternative. Let us not forget that we are dealing with the treatment of a severe condition in a particularly vulnerable population, like children with immune deficiency and newborn infants.

In order that the new pieces of evidence

contribute to reducing current scientific uncertainty, participants enrollment and follow-up period should be improved in the studies while ensuring the validity of direct comparisons between caspofungin and other active antifungal agents habitually used in pediatrics. ■

REFERENCES

1. Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett HM. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD006343.
2. McCormack PL, Perry C. Caspofungin A review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs* 2005;65(14):2049-68.
3. Wiederhold NP, Herrera L. Caspofungin for the treatment of immunocompromised and severely ill children and neonates with invasive fungal infections. *Clin Med Insights Pediatrics* 2012;6:19-31.
4. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(5):415-20.
5. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol* 2012;158(2):249-55.
6. Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
7. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, prospective study of caspofungin vs. amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis in newborn infants. *J Trop Pediatr* 2012;58(1):25-30.
8. Freidlin B, Korn EL. A comment on futility monitoring. *Control Clin Trials* 2002;23(4):355-66.
9. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;335(7624):806-8.
10. Zaoutis T, Lehrnbecher T, Groll AH, Steinbach WJ, et al. Safety experience with caspofungin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(12):1132-5.
11. Odio C, Araya R, Pinto L, Castro CE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive Candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(12):1093-7.
12. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, Flynn PM, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(11):4536-45.
13. Caudle KE, Inger AG, Butler DR, Rogers PD. Echinocandin use in the neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother* 2012;46(1):108-16.
14. VandenBussche HL, Van Loo DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2010;44(1):166-77.
15. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2020-9.
16. Falagas ME, Ntziora FA, Betsi G A, Samonis G. Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(2):136-43.
17. Yuan X, Wang R, Bai CQ, Song XJ, Liu YN. Caspofungin for prophylaxis and treatment of fungal infections in adolescents and adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmazie* 2014;67(4):267-73.

Balance de fluidos y duración de la ventilación mecánica en niños internados en una Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

Fluid balance and length of mechanical ventilation in children admitted to a single Pediatric Intensive Care Unit

Dra. Solange Vidal^a, Dr. Augusto Pérez^a y Dr. Pablo Eulmesekian^a

RESUMEN

Introducción. Se han descrito asociaciones entre balance de fluido acumulado y mayor estadía en asistencia respiratoria mecánica en adultos. El objetivo fue evaluar si el balance de las primeras 48 horas de iniciada la asistencia respiratoria mecánica se asociaba a su prolongación en niños internados en Terapia Intensiva Pediátrica (UCIP).

Métodos. Cohorte retrospectiva de pacientes de la UCIP del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre el 1/1/2010 y el 30/6/2012. El balance se calculó en porcentaje del peso corporal; ventilación mecánica prolongada se definió como ≥ 7 días y se registraron confundidores. Se realizó un análisis univariado y multivariado.

Resultados. 249 pacientes permanecieron ventilados más de 48 horas; se incluyeron 163. El balance de las primeras 48 horas en ventilación mecánica fue $5,7\% \pm 5,86$; 82 pacientes (50,3%) permanecieron más de 7 días con respirador. La edad < 4 años (OR 3,21; IC 95% 1,38-7,48; $p 0,007$), enfermedad respiratoria (OR 4,94; IC 95% 1,51-16,10; $p 0,008$), shock séptico (OR 4,66; IC 95% 1,10-19,65; $p 0,036$), puntaje de disfunción orgánica (PELOD) > 10 (OR 2,44; IC 95% 1,23-4,85; $p 0,011$) y balance positivo $> 13\%$ (OR 4,02; IC 95% 1,08-15,02; $p 0,038$) se asociaron a ventilación mecánica prolongada. El modelo multivariado mostró para PELOD > 10 un OR 2,58; IC 95%: 1,17-5,58; $p 0,018$, y para balance positivo $> 13\%$ un OR 3,7; IC 95%: 0,91-14,94; $p 0,066$.

Conclusiones. En relación a ventilación mecánica prolongada, el modelo multivariado mostró una asociación independiente con disfunción de órganos (PELOD > 10) y una tendencia hacia la asociación con balance positivo $> 13\%$.

Palabras clave: balance de fluidos, ventilación mecánica, niños, unidades de terapia intensiva pediátrica.

genéricamente como lesión pulmonar asociada a ventilación¹ y fueron el fundamento de las estrategias de ventilación con protección pulmonar, las cuales demostraron disminuir de modo significativo la mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda.^{2,3}

Otra forma de disminuir el riesgo de daño asociado a ARM es reducir el tiempo de exposición. Diferentes estrategias se han estudiado con este objetivo, y, a pesar de que sus resultados no son concluyentes, se utilizan en diferentes unidades protocolos de retiro del respirador, suspensión diaria de los sedantes y pruebas de respiración espontánea.⁴⁻⁸ Otra variable relacionada con el tiempo de exposición a la ventilación mecánica es el balance de fluidos.

En adultos, se demostró que el balance acumulado de los primeros 3-7 días se asociaba a más días de ARM en pacientes con lesión pulmonar aguda^{9,10} y también a mayor mortalidad en pacientes con sepsis^{11,12} y con síndrome de dificultad respiratoria aguda.¹³

En niños, se mostró que el balance acumulado de las primeras 72 horas se asociaba a más días de ARM en pacientes con lesión pulmonar aguda^{14,15} y en aquellos en posoperatorio de cirugía cardiovascular.¹⁶ También se evidenció que un balance acumulado mayor del 15% del peso corporal se asociaba a un deterioro en la oxigenación y prolongación de ARM.¹⁷

Lo que este estudio intenta comprobar es si la asociación entre

a. Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Pablo Eulmesekian,
pablo.eulmesekian@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-11-2015
Aceptado: 11-3-2016

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.313>

INTRODUCCIÓN

La asistencia respiratoria mecánica (ARM) es un método de soporte vital utilizado con frecuencia que, a pesar de sus beneficios, puede provocar daños. Las consecuencias no deseadas de la ARM se conocen

balance de fluidos y prolongación de ARM se puede establecer con datos correspondientes a las primeras 48 horas de comenzada la ventilación mecánica y no se limita a un subgrupo de pacientes.

Por lo tanto, el objetivo principal es evaluar si el balance de fluidos de las primeras 48 horas de iniciada la ARM se asocia a más días de respirador en una población general de pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). El objetivo secundario es evaluar si existen otras variables –edad, sexo, motivo de inicio de ARM, puntajes del índice pediátrico de mortalidad 2 (*Pediatric Index of Mortality 2*; PIM2, por sus siglas en inglés), puntaje de disfunción orgánica (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*; PELOD, por sus siglas en inglés), falla respiratoria hipoxémica y falla cardiovascular– asociadas al mismo evento.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Ámbito

La UCIP del HIBA es una unidad multidisciplinaria de 18 camas inserta en un hospital general universitario. En ella, se internan 700-750 niños por año; 25%-30% recibe ARM y se manejan diversos tipos de patologías, como trasplantes, posoperatorios de cirugías complejas, pacientes oncológicos y patología prevalente.

Diseño

Cohorte retrospectiva.

Período de estudio

Del 1 de enero de 2010 al 30 de junio de 2012.

Población

Criterios de inclusión: permanencia con ARM más de 48 horas y edad menor de 18 años.

Criterios de exclusión: pacientes que recibieron terapias de reemplazo de la función renal, quemados, ARM domiciliaria, ARM antes del ingreso a la UCIP, lactantes menores de 30 días de vida y pacientes en cuyos documentos fuente había datos faltantes.

Instrumentos para la recolección de datos

Como fuente de datos, se utilizaron la historia clínica informatizada y una base administrativa en la que se registraron días de internación y de permanencia con ARM.

Para la recolección de datos de los pacientes incluidos, se utilizó un formulario diseñado especialmente para este estudio.

Operacionalización de variables

Balance de fluidos

Se calcula mediante la diferencia entre el total de fluidos administrados y la suma de todas las pérdidas durante las primeras 48 horas de iniciada la ARM. Se expresa en porcentaje del peso corporal del paciente según la siguiente fórmula:^{17,18}

$$(\text{ingreso de fluidos} - \text{egreso de fluidos}) / \text{peso corporal} \times 100.$$

Para el cálculo del balance, se toma el peso del paciente al ingresar y no se consideran las pérdidas insensibles, pues, en todos los pacientes ventilados, se usan sistemas de humidificación y calentamiento activos.^{17,18}

Ventilación mecánica prolongada

En la bibliografía, existe variabilidad para definir ventilación mecánica prolongada (VMP): ≥ 48 horas,¹⁹ ≥ 96 horas,²⁰ ≥ 7 días,^{21,22} y ≥ 21 días.²³

En este estudio, consideramos VMP al período de ARM igual a 7 días o mayor.^{21,22}

Fluidos administrados

El volumen de líquidos calculado mediante la fórmula de Holliday se denomina 100% y, en referencia a este valor, se reporta el volumen de fluidos administrados.²⁴

Motivo de inicio de asistencia respiratoria mecánica

Reportado en forma de categorías diagnósticas: enfermedad neurológica, cardiovascular, respiratoria, hepatológica, sepsis y otras.

Pediatric Index of Mortality 2 (PIM 2)

Puntaje que estima el riesgo de mortalidad en Terapia Intensiva con información obtenida al ingresar a la UCIP²⁵ y que ha sido validado en nuestro medio.²⁶

Puntaje de disfunción orgánica, Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)

Este puntaje asigna valores a cada órgano que falla de acuerdo con la gravedad y luego se resume en un puntaje correspondiente a la suma de puntajes individuales.²⁷ Fue validado en Europa y Canadá²⁸ y en nuestro medio.²⁹

Falla respiratoria hipoxémica

Definida como $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ en ausencia de cardiopatía cianótica o disfunción ventricular izquierda.³⁰⁻³³

Falla cardiovascular

Definida como hipotensión arterial (< percentilo 5 para la edad) o necesidad de drogas vasoactivas (dopamina, epinefrina, norepinefrina en cualquier dosis).^{30,31}

Otras variables

Edad, sexo, peso, enfermedad de base, ARM como parte del manejo posquirúrgico, PaO₂/FIO₂, días de internación y mortalidad en la UCIP.

Análisis estadístico

Se analizaron las características y la distribución de las variables y se utilizaron medias y desvíos estándar, medianas y rangos intercuartiles o proporciones.

Se realizó un análisis univariado entre cada variable independiente y la variable dependiente VMP. Las variables dicotómicas se introdujeron de la misma manera; las categóricas se transformaron en *dummies* y las continuas se transformaron en dicotómicas. Para esto, se investigó la frecuencia de VMP en sus quintiles, se analizaron puntos de corte en la curva ROC y, en algunas variables (PIM2, PELOD), se definió clínicamente.

Las variables con $p < 0,20$ se introdujeron en forma manual en el modelo multivariado. Permanecieron aquellas variables que mejoraron su capacidad predictiva, tuvieron una asociación significativa con el evento o se consideraron clínicamente relevantes. La relación entre variables independientes y número de eventos fue de 1 a 10.

En el modelo final, se evaluaron calibración y discriminación. La primera, mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow en decilos de riesgo, y la segunda, mediante el área bajo la curva ROC. Se consideran adecuadas una calibración global con $p > 0,05$ y una discriminación con un área bajo la curva ROC $> 0,7$.³⁴

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 9, Statacorp, Texas.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Evaluación de Protocolos del HIBA. Por las características de su diseño, se definió que no era necesario obtener el consentimiento informado. Los datos fueron tratados de acuerdo con la Ley de Protección de Datos Personales (Ley Nacional N° 25326).

RESULTADOS

Durante el período de estudio, se internaron en la UCIP 1655 pacientes; 249 permanecieron con ARM por más de 48 horas y 163 se incluyeron (Figura 1).

Las características de la población se resumen en la Tabla 1. Esta población tuvo una mediana (25-75) de edad de 1,2 (0,4-3,3) años; recibió, en las primeras 48 horas de ARM, una media ($\pm$ DE) de 123,2% ($\pm$ 40,11) de fluidos; y tuvo una media ($\pm$ DE) de balance de 5,7% ($\pm$ 5,86) del peso. Un 50,3% permaneció más de 7 días con ARM.

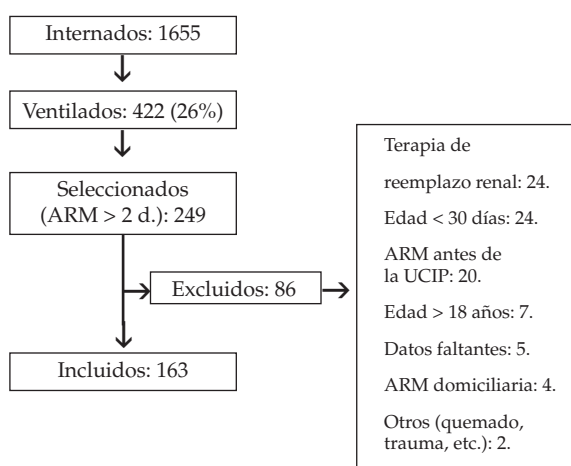
El análisis univariado mostró que edad menor de 4 años (OR 3,21; IC 95%: 1,38-7,48), enfermedad respiratoria (OR 4,94; IC 95%: 1,51-16,10), shock séptico (OR 4,66; IC 95%: 1,10-19,65), PELOD > 10 (OR 2,44; IC 95%: 1,23-4,85) y balance positivo $> 13\%$ del peso corporal (OR 4,02; IC 95%: 1,08-15,02) se asociaron a VMP (Tabla 2).

El análisis multivariado mostró que PELOD > 10 (OR 2,58; IC 95%: 1,17-5,58) permaneció independientemente asociado al evento y la variable de interés; balance positivo $> 13\%$ presentó una tendencia a la asociación con VMP (OR 3,7; IC 95%: 0,91-14,94) (Tabla 3).

La calibración del modelo fue adecuada. La prueba de Hosmer-Lemeshow arrojó un valor de $p > 0,05$ ($p = 0,3648$) y el número de eventos observados y estimados por el modelo en cada decilo de riesgo se resume en la Tabla 4.

La discriminación del modelo estimada mediante área bajo la curva ROC fue de 0,73 (IC 95%: 0,65-0,80).

FIGURA 1. Flujo de pacientes



ARM: asistencia respiratoria mecánica.

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

DISCUSIÓN

El estudio demuestra, mediante el análisis univariado, que, en una población general de pacientes internados en la UCIP del HIBA, en las primeras 48 horas de ARM, 5 variables se asocian en forma estadísticamente significativa a VMP: edad < 4 años, enfermedad respiratoria y sepsis como motivo de inicio de ARM, disfunción de órganos definida como PELOD > 10 y balance positivo > 13% del peso.

El análisis multivariado refleja que solo una de estas variables permanece asociada en forma independiente a VMP, PELOD > 10. La variable de interés, balance positivo > 13%, permanece cercana a alcanzar significancia estadística, con un OR de 3,7, una $p=0,066$ y un amplio IC 95% (0,91-14,94).

Estos resultados se interpretan como una tendencia a que el balance de fluidos de las primeras 48 horas de comenzada la ARM se asocie a más días de ventilación mecánica. El valor de p y el amplio IC podrían indicar que no se alcanza significancia estadística, dado que

TABLA 1. Características de la población estudiada: $n=163$

Variable	Medida de resumen
Edad en años, mediana (25-75)	1,2 (0,4-3,3)
Peso en kg, mediana (25-75)	8,8 (5,5-13)
Sexo, varones, n (%)	86 (52,7)
Enfermedad de base, n (%)	146 (89,6)
Motivo de inicio de ARM	
Respiratorio, n (%)	47 (28,83)
Cardiovascular, n (%)	45 (27,61)
Neurológico, n (%)	19 (11,66)
Hepatólógico, n (%)	19 (11,66)
Shock séptico, n (%)	16 (9,82)
Otros, n (%)	17 (10,43)
PIM2, media ($\pm$ DE)	6,74 ($\pm$ 13,12)
PELOD, mediana (25-75)	12 (2-12)
ARM posquirúrgica, n (%)	70 (42,9)
PaO ₂ /FIO ₂ , media ($\pm$ DE)	178,6 ($\pm$ 94,85)
Falla respiratoria hipoxémica, n (%)	103 (63,1)
Falla cardiovascular, n (%)	104 (63,8)
Días de ARM, mediana (25-75)	8 (5-16)
Días de internación, mediana (25-75)	18 (11-31)
Fluidos las primeras 48 h con ARM en % de NB, media ($\pm$ DE)	123,2 ($\pm$ 40,11)
Balance las primeras 48 h con ARM en % de peso, media ($\pm$ DE)	5,7 ($\pm$ 5,86)
ARM prolongada, n (%)	82 (50,3)
Mortalidad, n (%)	16 (9,8)

ARM: asistencia respiratoria mecánica;
NB: necesidades basales; PIM2: índice pediátrico de mortalidad 2; PELOD: puntaje de disfunción orgánica;
DE: desvío estándar.

existe un escaso número de pacientes con balance positivo mayor del 13% del peso ($n=16$). El punto de corte de la variable balance para tratarla en forma dicotómica surgió del análisis de la frecuencia de VMP en los quintiles de la variable y del análisis de la curva ROC.

Arikan estudió la asociación entre balance y duración de la ventilación mecánica en una cohorte retrospectiva de 80 pacientes pediátricos que permanecieron con ARM más de 24 horas. En esta población, demostró que quienes tuvieron un balance positivo mayor del 15% del peso

TABLA 2. Análisis univariado: variable dependiente ventilación mecánica prolongada ($n=163$; eventos: 82)

Variable	OR	P	IC 95%
Edad < 4 años	3,21	0,007	1,38-7,48
Sexo masculino	1,18	0,586	0,64-2,19
Motivo de inicio de ARM			
Cardiovascular	2,92	0,074	0,90-9,49
Respiratorio	4,94	0,008	1,51-16,10
Hepatólógico	2,03	0,308	0,51-7,99
Otros	1,52	0,560	0,36-6,35
Shock séptico	4,66	0,036	1,10-19,65
PIM2 > 5	0,82	0,573	0,42-1,61
PELOD > 10	2,44	0,011	1,23-4,85
ARM poscirugía	0,59	0,100	0,31-1,10
Falla respiratoria hipoxémica	1,01	0,952	0,53-1,92
PaO ₂ /FIO ₂	0,99	0,175	0,99-1,00
Falla cardiovascular	1,48	0,231	0,77-2,81
Fluidos > 160 NB	1,44	0,351	0,66-3,12
Balance positivo > 13% peso	4,02	0,038	1,08-15,02

ARM: asistencia respiratoria mecánica; NB: necesidades basales; VMP: ventilación mecánica prolongada; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; PIM2: índice pediátrico de mortalidad 2; PELOD: puntaje de disfunción orgánica.

TABLA 3. Análisis multivariado: variable dependiente ventilación mecánica prolongada ($n=163$; eventos: 82)

Variable	OR	P	IC 95%
Bal. pos. > 13%	3,70	0,066	0,91-14,94
Edad < 4 años	2,30	0,088	0,88-6,04
Motivo de inicio de ARM			
Cardiovascular	1,39	0,615	0,37-5,18
Respiratorio	3,03	0,097	0,81-11,23
Hepatólógico	2,01	0,380	0,42-9,46
Otros	0,92	0,918	0,19-4,42
Shock séptico	3,44	0,116	0,73-16,10
PIM2 > 5	0,68	0,365	0,30-1,55
PELOD > 10	2,58	0,018	1,17-5,68

VMP: ventilación mecánica prolongada; ARM: asistencia respiratoria mecánica; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; PIM2: índice pediátrico de mortalidad 2; PELOD: puntaje de disfunción orgánica.

permanecieron más tiempo con respirador. Este umbral es similar al punto de corte elegido en este estudio para tratar en forma dicotómica la variable balance.¹⁷

Otros estudios pediátricos reportaron asociaciones entre balance y duración de ARM. El balance acumulado de fluidos a las 72 horas del diagnóstico de lesión pulmonar aguda se asoció a mayor mortalidad en el estudio de Flori¹⁴ y a menor número de días libres de respirador.¹⁵ El trabajo actual es consistente con estos reportes. El análisis univariado muestra la existencia de una asociación entre balance y VMP, y, a diferencia de los anteriores, la extiende a las primeras 48 horas de iniciada la ARM y no la limita a la población de pacientes con lesión pulmonar aguda.

No obstante, el modelo multivariado mostró que solo la variable disfunción de órganos (PELOD > 10) permanecía asociada en forma independiente con VMP y que la variable en estudio solo mostraba una tendencia hacia la asociación con el evento.

Para estos hallazgos, se proponen dos explicaciones.

La primera es que, en verdad, existe una asociación entre balance y VMP, independientemente de las demás variables ingresadas al modelo, pero esta no alcanza significancia estadística, dado el escaso número de pacientes con un balance positivo > 13% (n = 16). Siguiendo este pensamiento, sería razonable considerar que, controlando el balance mediante diuréticos o técnicas de hemofiltración, se podría disminuir el tiempo de exposición a ARM.

La segunda es que no existe una verdadera asociación entre balance y VMP, sino que la única variable asociada en forma independiente a VMP es disfunción de órganos (PELOD > 10). La tendencia observada entre balance y VMP podría corresponder a cierto grado de colinealidad entre balance y PELOD. De este modo, la variable balance podría considerarse un subrogante de disfunción de órganos y gravedad de enfermedad. Este razonamiento tiene plausibilidad biológica, ya que quienes se encuentran más gravemente enfermos tienen mayor probabilidad de permanecer con ARM y suelen recibir mayor cantidad de fluidos y tener más dificultades para su eliminación.

La mejor manera de aclarar esta incertidumbre sería la realización de un estudio clínico aleatorizado en el cual se compararan diferentes estrategias de manejo de fluidos en diferentes grupos de pacientes pediátricos ventilados, similares en cuanto al manejo de la ARM y la gravedad de su condición clínica.

En este estudio, se reconocen limitaciones. Su carácter retrospectivo impide garantizar que las estrategias de administración de fluidos y de manejo de ARM hayan sido similares en la población estudiada; su realización solo en una UCIP determina que sus hallazgos podrían no ser generalizables a otras unidades; la existencia de potenciales confundidores no estudiados o no conocidos que eventualmente modificarán la fuerza de asociación entre la variable en estudio y el evento; el escaso número de pacientes con balance positivo > 13% del peso (n = 16), lo cual explicaría el valor cercano a la significancia estadística obtenido en el modelo multivariado; y, finalmente, la no consideración de las pérdidas insensibles para el cálculo del balance, dado que se consideran mínimas cuando los pacientes se encuentran en un ambiente con temperatura controlada y son ventilados con sistemas de humidificación activos.

CONCLUSIÓN

En las primeras 48 horas de iniciada la ARM, en una población general de pacientes internados en la UCIP del HIBA, el modelo multivariado demostró una tendencia hacia la asociación entre la variable en estudio balance positivo > 13% y VMP y, al mismo tiempo, una asociación independiente entre disfunción de órganos evaluada mediante puntaje PELOD y permanencia con respirador por más de 7 días. ■

TABLA 4. Eventos observados y estimados en decilos de riesgo (Hosmer-Lemeshow)

Decilo	P estimada modelo	VMP Observados	VMP Estimados	NO VMP Observados	NO VMP Estimados	Total
1	0,2375	2	3	15	14	17
2	0,3171	7	4,9	10	12,1	17
3	0,3748	5	5,1	10	9,9	15
4	0,4669	8	7,5	9	9,5	17
5	0,5384	5	8,6	12	8,4	17
6	0,5506	17	17	14	14	31
7	0,6322	0	0,6	1	0,4	1
9	0,7264	25	22,3	7	9,7	32
10	0,9076	13	12,9	3	3,1	16

VMP: ventilación mecánica prolongada.

REFERENCIAS

- Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369(22):2126-36.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-8.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(6):347-54.
- Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Singhi S. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(2):131-5.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342(20):1471-7.
- Foronda FK, Troster EJ, Farias JA, Barbas CS, et al. The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2011;39(11):2526-33.
- Ferguson LP, Walsh BK, Munhall D, Arnold JH. A spontaneous breathing trial with pressure support overestimates readiness for extubation in children. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(6):e330-5.
- Blackwood B, Murray M, Chisakuta A, Cardwell CR, et al. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of invasive mechanical ventilation in critically ill paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD009082.
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Comparison of two chest fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354(24):2564-75.
- Stewart RM, Park PK, Hunt JP, McIntyre RC Jr, et al. Less is more: improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):725-35.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-53.
- Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39(2):259-65.
- Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005;128(5):3098-108.
- Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin, et al. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract* 2011;2011:854142.
- Valentine SL, Sapru A, Higgerson RA, Spinella PC, et al. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med* 2012;40(10):2883-9.
- Seguin J, Albright B, Vertullo L, Lai P, et al. Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Crit Care Med* 2014;42(12):2591-9.
- Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(3):253-8.
- Goldstein SL, Currier H, Graf JM, Cosio CC, et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001;107(6):1309-12.
- Chelluri L, Im KA, Belle SH, Schulz R, et al. Long-term mortality and quality of life after prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004;32(1):61-9.
- Zilberberg MD, Kramer AA, Higgins TL, Shorr AF. Prolonged acute mechanical ventilation: implications for hospital benchmarking. *Chest* 2009;135(5):1157-62.
- Polito A, Paterno E, Costello JM, Salvin JW, et al. Perioperative factors associated with prolonged mechanical ventilation after complex congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(3):e122-6.
- Cox CE, Carson SS, Govert JA, Chelluri L, et al. An economic evaluation of prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2007;35(8):1918-27.
- Traiber C, Piva JP, Fritsher CC, Garcia PC, et al. Profile and consequences of children requiring prolonged mechanical ventilation in three Brazilian pediatric intensive care units. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(3):375-80.
- Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19(5):823-32.
- Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003;29(2):278-85.
- Eulmesekian PG, Pérez A, Minces PG, Ferrero H. Validation of Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) in a single pediatric intensive care unit of Argentina. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(1):54-7.
- Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Gauvin F, et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Med Decis Making* 1999;19(4):399-410.
- Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;362(9379):192-7.
- Garcia PC, Eulmesekian P, Branco RG, Perez A, et al. External validation of the paediatric logistic organ dysfunction score. *Intensive Care Med* 2010;36(1):116-22.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8.
- Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, Markovitz BP, et al. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(5):562-70.
- Ghuman AK, Newth CJ, Khemani RG. The association between the end tidal alveolar dead space fraction and mortality in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(1):11-5.
- Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bohn D. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):206-11.
- Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 3rd ed. New Jersey: Wiley; 2013.

Fluid balance and length of mechanical ventilation in children admitted to a single Pediatric Intensive Care Unit

Solange Vidal M.D.^a, Augusto Pérez M.D.^a and Pablo Eulmesekian M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Associations between cumulative fluid balance and a prolonged duration of assisted mechanical ventilation have been described in adults. The aim of this study was to evaluate whether fluid balance in the first 48 hours of assisted mechanical ventilation initiation was associated with a prolonged duration of this process among children in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU).

Methods. Retrospective cohort of patients in the PICU of Hospital Italiano de Buenos Aires, between 1/1/2010 and 6/30/2012. Balance was calculated in percentage of body weight; prolonged mechanical ventilation was defined as ≥ 7 days, and confounders were registered. Univariate and multivariate analyses were performed.

Results. Two hundred and forty-nine patients were mechanically ventilated for over 48 hours; 163 were included in the study. Balance during the first 48 hours of mechanical ventilation was $5.7\% \pm 5.86$; 82 patients (50.3%) were on mechanical ventilation for more than 7 days. Age < 4 years old (OR 3.21, 95% CI 1.38-7.48, p 0.007), respiratory disease (OR 4.94, 95% CI 1.51-16.10, p 0.008), septic shock (OR 4.66, 95% CI 1.10-19.65, p 0.036), Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) > 10 (OR 2.44, 95% CI 1.23-4.85, p 0.011), and positive balance $> 13\%$ (OR 4.02, 95% CI 1.08-15.02, p 0.038) were associated with prolonged mechanical ventilation. The multivariate model resulted in an OR 2.58, 95% CI: 1.17-5.58, $p = 0.018$ for PELOD > 10 , and an OR 3.7, 95% CI: 0.91-14.94, $p = 0.066$ for positive balance $> 13\%$.

Conclusions. Regarding prolonged mechanical ventilation, the multivariate model showed an independent association with organ dysfunction (PELOD > 10) and a trend towards an association with positive balance $> 13\%$.

Key words: fluid balance, mechanical ventilation, children, pediatric intensive care units.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.313>

a. Department of
Pediatric Intensive
Care, Hospital
Italiano de Buenos
Aires.

E-mail address:
Pablo Eulmesekian, M.D.:
pablo.eulmesekian@
hospitalitaliano.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-02-2015
Accepted: 03-11-2016

INTRODUCTION

Assisted mechanical ventilation (AMV) is a frequently used life-support system which, in spite of its benefit, might cause damage. Unwanted consequences arising from the use of AMV are generically

known as ventilator-associated lung injury,¹ and were the reason for lung-protective ventilation strategies which resulted in a significant mortality reduction among patients with acute respiratory distress syndrome.^{2,3}

Another approach to decreasing the risk of AMV-associated damage is to reduce exposure time. Different strategies have been studied to this end; and, in spite of having obtained non-conclusive results, in different intensive care units, sedation and ventilator weaning protocols with use of spontaneous breathing trials are in place.⁴⁻⁸ Another outcome measure related to the time of exposure to mechanical ventilation is fluid balance.

It was shown that fluid balance accumulation in the first 3-7 days was associated with more days on AMV among adult patients with acute pulmonary injury,^{9,10} and also to a higher mortality rate in patients with sepsis^{11,12} and with acute respiratory distress.¹³

In children, it was shown that the balance accumulated in the first 72 hours was associated with more days on AMV in patients with acute lung injury^{14,15} and in those in the cardiovascular postoperative period.¹⁶ A cumulative balance higher than 15% of the body weight was demonstrated to be associated with impaired oxygenation and prolonged AMV.¹⁷

What this study is trying to demonstrate is if the association between fluid balance and prolonged AMV can be established with data corresponding to the first 48 hours of having started mechanical ventilation and is not limited to a subset of patients.

Therefore, the objective is to evaluate whether fluid balance in the

first 48 hours of assisted mechanical ventilation initiation is associated with a prolonged duration of this process in the general population of patients hospitalized in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). The secondary objective is to determine if there are other outcome measures –age, sex, decision to initiate AMV, Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2), Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD), hypoxemic respiratory failure, and cardiovascular failure– associated with the same event.

POPULATION AND METHODS

Setting

The PICU at HIBA is a multidisciplinary 18-bed unit which is part of a university general hospital. Seven hundred to seven hundred and fifty children are hospitalized annually; 25%-30% undergo AMV. In this unit, the type of conditions and situations managed are quite different, like post-transplant, complex post-operative period, cancer patients, and prevalent conditions.

Design

Retrospective cohort

Study period

From January 1st, 2010 to June 30th, 2012.

Population

Inclusion criteria: on AMV for over 48 hours and age under 18 years old.

Exclusion criteria: patients who had received renal function replacement therapy, burn patients, patients on home-AMV, patients on AMV before being admitted to the PICU, infants under 30 days of life, and patients whose medical records had incomplete information.

Data collection instruments

As data source, the electronic medical record and an administrative database were used to register hospital length of stay and AMV duration.

A form especially designed for this study was used to collect data of included patients.

Outcome measure operationalization

Fluid balance

It is calculated by the difference between the total amount of fluid administered and the sum of all the losses experienced during the first 48 hours of AMV: It is expressed in percentage of the patient's body weight as per the following formula:^{17,18}

$$(\text{fluid input} - \text{fluid output}) / \text{body weight} \times 100.$$

To calculate fluid balance, the patient's weight is measured upon admission, and insensible losses are disregarded because in all ventilated patients active humidification and heating systems are used.^{17,18}

Prolonged mechanical ventilation

In the bibliography, different terms are used to define prolonged mechanical ventilation (PMV): ≥ 48 hours,¹⁹ ≥ 96 hours,²⁰ ≥ 7 days,^{21,22} and ≥ 21 days.²³

In this study, it was considered that PMV was the AMV period equal to or longer than 7 days.^{21,22}

Fluids administered

The fluid volume calculated by the Holliday formula is called 100% and, in reference to this value, it reports the volume of administered fluid.²⁴

Decision to initiate assisted mechanical ventilation

Reported as diagnostic categories: neurological, cardiovascular, respiratory, liver conditions, sepsis, and others.

Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2)

Score that estimates mortality risk in the intensive care setting from data collected at the time of PICU admission, validated in our setting.²⁶

Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)

This score assigns points to each organ that fails according to severity, and then is summed up in a score corresponding to the sum of individual scores.²⁷ It was validated in Europe and Canada,²⁸ and in our setting.²⁹

Hypoxemic respiratory failure

Defined as $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 200$ in absence of cyanotic heart disease or left ventricular dysfunction.³⁰⁻³³

Cardiovascular failure

Defined as arterial hypotension ($< 5^{\text{th}}$ percentile for the age) or the need to use vasoactive drugs (dopamine, epinephrine, norepinephrine at any dose).^{30,31}

Other outcome measures

Age, sex, weight, baseline disease, AMV as part of the post-operative management, $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2$, days of hospitalization, and mortality in the PICU.

Statistical analysis

Outcome measure characteristics and distribution were analyzed, and means and standard deviations, medians, inter-quartile ranges, or proportions were used.

A univariate analysis between each independent outcome measure and the dependent AMV outcome measure was conducted. Dichotomous outcome measures were introduced in the same way; categorical outcome measures were transformed into dummies, and continuous outcome measures were transformed into dichotomous ones. To this end, the frequency of PMV was investigated in its quintiles, cut-off points in the ROC curve were analyzed and, in some outcome measures (PIM2, PELOD), it was clinically defined.

Outcome measures with a $p < 0.20$ were manually introduced in the multivariate model. The only outcome measures that remained were those that improved predictive ability, were significantly associated with the event, or were considered clinically relevant. The relationship between independent outcome measures and the number of events was 1 to 10.

In the final model, calibration and discrimination were evaluated. The former, by the Hosmer-Lemeshow in deciles of risk, and the latter, by the area under the ROC curve. Overall calibration with a $p > 0.05$ and a discrimination with an area under the ROC curve > 0.7 were considered adequate.³⁴

The statistical analysis was performed with the Stata 9 software, Statacorp, Texas.

Ethical considerations

The study was approved by the Research Protocol Evaluation Committee of HIBA. Taking into account the characteristics of its design, it was defined that it was not necessary to obtain the informed consent. Data were managed in agreement with the Protection of Personal Information Act (National Law N° 25326).

RESULTS

During the study period, 1655 patients were admitted to the PICU; 249 remained on AMV for over 48 hours and 163 were included in the study (Figure 1).

The characteristics of the population are summarized in Table 1. The median (25-75) age of this population was 1.2 years old (0.4-3.3); they received in the first 48 hours of AMV initiation, a mean ($\pm$ SD) of 123.2% ($\pm$ 40.11) of fluids; and had

a balance mean ($\pm$ SD) of 5.7% ($\pm$ 5.86) of the body weight. As far as AMV, 50.3% of patients were connected to the ventilator for more than 7 days.

The univariate analysis showed that the age younger than 4 years old (OR 3.21, 95% CI: 1.38-7.48), respiratory disease (OR 4.94, 95% CI: 1.51-16.10), septic shock (OR 4.66, 95% CI: 1.10-19.65), PELOD > 10 (OR 2.44, 95% CI: 1.23-4.85), and positive balance $> 13\%$ of the body weight (OR 4.02, 95% CI: 1.08-15.02) were associated with PMV (Table 2).

The multivariate model indicated that PELOD > 10 (OR 2.58, 95% CI: 1.17-5.58) remained independently associated with the event and the outcome measures of interest; positive balance $> 13\%$ showed a trend towards the association with PMV (OR 3.7, 95% CI: 0.91-14.94) (Table 3).

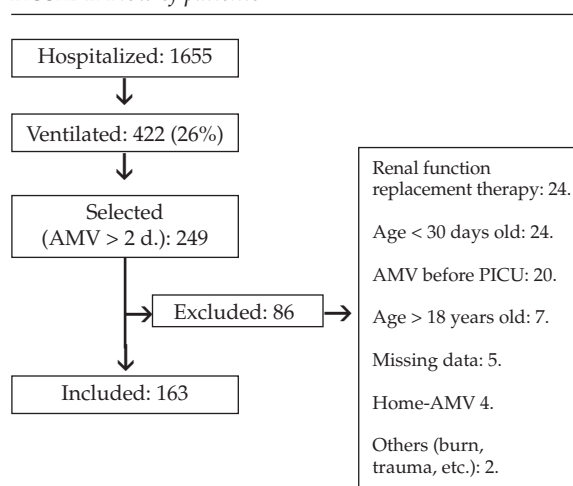
The model adjustment was adequate. The Hosmer-Lemeshow test resulted in a $p > 0.05$ ($p = 0.3648$) and the number of events observed and estimated by the model in each decile of risk is summarized in Table 4.

The model discrimination estimated by an area under the ROC curve was 0.73 (95% CI: 0.65-0.80).

DISCUSSION

The study shows, through the univariate analysis, that in a general population of patients hospitalized in the PICU of HIBA, in the first 48 hours of AMV initiation, five outcome measures are statistically significantly associated with PMV:

FIGURE 1. Flow of patients



AMV: assisted mechanical ventilation.
PICU: Pediatric Intensive Care Unit.

age < 4 years old, respiratory disease and sepsis as a decision to initiate AMV, organ dysfunction defined as PELOD > 10, and positive balance > 13% of the body weight.

The multivariate analysis reflects that only one of these outcome measures is independently associated with PMV, PELOD > 10. The outcome measure of interest, positive balance > 13%, remains close to reaching statistical significance, with an OR= 3.7, a $p=0.066$, and a broad 95% CI (0.91-14.94).

These results are interpreted as a trend that fluid balance in the first 48 hours of AMV initiation is associated with more days of mechanical ventilation. The p value and the broad CI might indicate that statistical significance is not reached given that there is a small number of patients with a positive balance greater than 13% of the body weight ($n=16$). The cut-off point of the balance outcome measure to treat it dichotomically comes from the analysis of the frequency of PMV in the quintiles of the outcome measure and the analysis of the ROC curve.

TABLE 1. Characteristics of the studied population: $n=163$

Outcome measure	Summary metric
Age in years, median (25–75)	1.2 (0.4–3.3)
Weight in kg, median (25–75)	8.8 (5.5–13)
Male sex, n (%)	86 (52.7)
Underlying disease, n (%)	146 (89.6)
Decision to initiate AMV	
Respiratory, n (%)	47 (28.83)
Cardiovascular, n (%)	45 (27.61)
Neurological, n (%)	19 (11.66)
Liver, n (%)	19 (11.66)
Septic shock, n (%)	16 (9.82)
Others, n (%)	17 (10.43)
PIM2, mean ($\pm$ SD)	6.74 ($\pm$ 13.12)
PELOD, median (25–75)	12 (2–12)
Post-operative AMV, n (%)	70 (42.9)
PaO ₂ /FIO ₂ , mean ($\pm$ SD)	178.6 ($\pm$ 94.85)
Hypoxemic respiratory failure, n (%)	103 (63.1)
Cardiovascular failure, n (%)	104 (63.8)
Days of AMV, median (25–75)	8 (5–16)
Hospitalization days, median (25–75)	18 (11–31)
Fluid during the first 48 hours with AMV in % of BNs, mean ($\pm$ SD)	123.2 ($\pm$ 40.11)
Balance during the first 48 hours with AMV in % of weight, mean ($\pm$ SD)	5.7 ($\pm$ 5.86)
Prolonged AMV, n (%)	82 (50.3)
Mortality, n (%)	16 (9.8)

AMV: assisted mechanical ventilation; BNs: baseline needs; PIM2: pediatric index of mortality 2; PELOD: pediatric logistic organ dysfunction score; SD: standard deviation.

Arikan studied the association between the balance and the duration of mechanical ventilation in a retrospective cohort of 80 pediatric patients who were on AMV for over 24 hours. In this population, it was shown that those who had a positive balance greater than 15% of the body weight were on the ventilator for a longer time. This threshold is similar to the cut-off point chosen in this study to dichotomically treat the balance outcome measure.¹⁷

TABLE 2. Univariate analysis: Outcome measure dependent on prolonged mechanical ventilation ($n=163$; events: 82)

Outcome measure	OR	P	95% CI
Age <4 years old	3.21	0.007	1.38-7.48
Male sex	1.18	0.586	0.64-2.19
Decision to initiate AMV			
Cardiovascular	2.92	0.074	0.90-9.49
Respiratory	4.94	0.008	1.51-16.10
Liver	2.03	0.308	0.51-7.99
Others	1.52	0.560	0.36-6.35
Septic shock	4.66	0.036	1.10-19.65
PIM2 > 5	0.82	0.573	0.42-1.61
PELOD > 10	2.44	0.011	1.23-4.85
Post-operative AMV	0.59	0.100	0.31-1.10
Hypoxemic respiratory failure	1.01	0.952	0.53-1.92
PaO ₂ /FIO ₂	0.99	0.175	0.99-1.00
Cardiovascular failure	1.48	0.231	0.77-2.81
Fluids > 160 BNs	1.44	0.351	0.66-3.12
Positive balance > 13% weight	4.02	0.038	1.08-15.02

AMV: assisted mechanical ventilation; BNs: baseline needs; PMV: prolonged mechanical ventilation; OR: odds ratio; CI: confidence interval; PIM2: pediatric index of mortality 2; PELOD: pediatric logistic organ dysfunction score.

TABLE 3. Multivariate analysis: Outcome measure dependent on prolonged mechanical ventilation ($n=163$; events: 82)

Outcome measure	OR	P	95% CI
Pos. bal. > 13%	3.70	0.066	0.91-14.94
Age < 4 years old	2.30	0.088	0.88-6.04
Decision to initiate AMV			
Cardiovascular	1.39	0.615	0.37-5.18
Respiratory	3.03	0.097	0.81-11.23
Liver	2.01	0.380	0.42-9.46
Others	0.92	0.918	0.19-4.42
Septic shock	3.44	0.116	0.73-16.10
PIM2 > 5	0.68	0.365	0.30-1.55
PELOD > 10	2.58	0.018	1.17-5.68

Pos. bal.: positive balance; AMV: assisted mechanical ventilation; OR: odds ratio; CI: confidence interval; PIM2: pediatric index of mortality 2; PELOD: pediatric logistic organ dysfunction score.

Other pediatric studies reported associations between balance and AMV duration. Cumulative fluid balance at 72 hours from acute lung injury diagnosis was associated with a higher mortality in the study by Flori,¹⁴ and to a lower number of ventilator-free days.¹⁵ The current study is consistent with these reports. The univariate analysis shows that there is an association between balance and PMV, and unlike the former studies, it extends to the first 48 hours of AMV initiation and does not limit it to the population of patients with acute lung injury.

However, the multivariate model showed that only the organ dysfunction outcome measure (PELOD > 10) was independently associated with PMV, and that the outcome measure under study only showed a trend towards the association with the event.

Two explanations are proposed for these findings.

The first one is, that there truly is an association between balance and PMV, regardless of the other outcome measures included in the model, but this does not reach statistical significance, given the small number of patients with a positive balance > 13% (n = 16). In line with this trend of thought, it would be reasonable to consider that, by controlling fluid balance with the administration of diuretics or hemofiltration techniques, the time of exposure to AMV could be diminished.

The second explanation is that there is not a true association between balance and PMV; the single outcome measure independently associated with PMV is organ dysfunction (PELOD > 10). The trend observed between fluid balance and

PMV might correspond to a certain degree of colinearity between balance and PELOD. Thus, the balance outcome measure could be considered as a surrogate endpoint of organ dysfunction and disease severity. This reasoning has biological plausibility since those who are more severely ill have a greater possibility of being on AMV, and tend to receive a larger amount of fluid and have more difficulties to remove it.

The best approach to deal with this uncertainty would be to conduct a randomized clinical trial comparing different fluid management strategies in different groups of ventilated pediatric patients, similar as far as AMV management and the severity of their clinical condition.

This study has certain limitations. Its retrospective character does not allow to ensure that fluid administration and AMV strategies used in the studied population were similar; the fact that this strategy has been implemented in only one PICU determines that findings cannot be extrapolated to other units; the presence of potential non-studied or unknown confounders that would eventually modify the power of association between the study outcome measure and the event; the small number of patients with positive balance > 13% of the body weight (n = 16), which would account for a value close to statistical significance obtained in the multivariate model; and finally, the overlooking of insensible losses when calculating balance given that they are considered as minimal losses when patients are in a setting with controlled temperature and are ventilated with systems of active humidification.

CONCLUSION

In the first 48 hours of AMV initiation, in a general population of patients hospitalized in the PICU of HIBA, the multivariate model showed a trend toward the association between the outcome measure in study, that is positive balance > 13% and PMV, organ dysfunction evaluated by PELOD score, and staying on the ventilator for over 7 days. ■

REFERENCES

1. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369(22):2126-36.
2. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-8.
3. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality

TABLE 4. Events observed and estimated in deciles of risk (Hosmer-Lemeshow)

Decile	Estimated p model	Observed PMV	Estimated PMV	Observed No PMV	Estimated No PMV	Total
1	0.2375	2	3	15	14	17
2	0.3171	7	4.9	10	12.1	17
3	0.3748	5	5.1	10	9.9	15
4	0.4669	8	7.5	9	9.5	17
5	0.5384	5	8.6	12	8.4	17
6	0.5506	17	17	14	14	31
7	0.6322	0	0.6	1	0.4	1
9	0.7264	25	22.3	7	9.7	32
10	0.9076	13	12.9	3	3.1	16

PMV: prolonged mechanical ventilation.

- in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(6):347-54.
4. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Singhi S. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(2):131-5.
 5. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342(20):1471-7.
 6. Foronda FK, Troster EJ, Farias JA, Barbas CS, et al. The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2011;39(11):2526-33.
 7. Ferguson LP, Walsh BK, Munhall D, Arnold JH. A spontaneous breathing trial with pressure support overestimates readiness for extubation in children. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(6):e330-5.
 8. Blackwood B, Murray M, Chisakuta A, Cardwell CR, et al. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of invasive mechanical ventilation in critically ill paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD009082.
 9. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Comparison of two chest fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354(24):2564-75.
 10. Stewart RM, Park PK, Hunt JP, McIntyre RC Jr, et al. Less is more: improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):725-35.
 11. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-53.
 12. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39(2):259-65.
 13. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005;128(5):3098-108.
 14. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin, et al. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract* 2011;2011:854142.
 15. Valentine SL, Sapru A, Higgerson RA, Spinella PC, et al. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med* 2012;40(10):2883-9.
 16. Seguin J, Albright B, Vertullo L, Lai P, et al. Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Crit Care Med* 2014;42(12):2591-9.
 17. Alikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(3):253-8.
 18. Goldstein SL, Currier H, Graf JM, Cosio CC, et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001;107(6):1309-12.
 19. Chelluri L, Im KA, Belle SH, Schulz R, et al. Long-term mortality and quality of life after prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004;32(1):61-9.
 20. Zilberberg MD, Kramer AA, Higgins TL, Shorr AF. Prolonged acute mechanical ventilation: implications for hospital benchmarking. *Chest* 2009;135(5):1157-62.
 21. Polito A, Patomo E, Costello JM, Salvin JW, et al. Perioperative factors associated with prolonged mechanical ventilation after complex congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(3):e122-6.
 22. Cox CE, Carson SS, Govert JA, Chelluri L, et al. An economic evaluation of prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2007;35(8):1918-27.
 23. Traiber C, Piva JP, Fritsher CC, Garcia PC, et al. Profile and consequences of children requiring prolonged mechanical ventilation in three Brazilian pediatric intensive care units. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(3):375-80.
 24. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19(5):823-32.
 25. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003;29(2):278-85.
 26. Eulmesekian PG, Pérez A, Minces PG, Ferrero H. Validation of Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) in a single pediatric intensive care unit of Argentina. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(1):54-7.
 27. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Gauvin F, et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Med Decis Making* 1999;19(4):399-410.
 28. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicenter study. *Lancet* 2003;362(9379):192-7.
 29. Garcia PC, Eulmesekian P, Branco RG, Perez A, et al. External validation of the paediatric logistic organ dysfunction score. *Intensive Care Med* 2010;36(1):116-22.
 30. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8.
 31. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, Markovitz BP, et al. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(5):562-70.
 32. Ghuman AK, Newth CJ, Khemani RG. The association between the end tidal alveolar dead space fraction and mortality in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(1):11-5.
 33. Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bohn D. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):206-11.
 34. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 3rd ed. New Jersey: Wiley; 2013.

Evaluación de la autopercepción de la aptitud física y propuesta de normativas en adolescentes escolares chilenos: estudio EAPAF

Assessment of self-perception of physical fitness and proposal for standards among Chilean adolescent students: the EAPAF study

Dr. Marco Cossio-Bolaños^{a,b,c}, Lic. Pablo Vasquez^d, Mg. Cristian Luarte-Rocha^{b,e},
Mg. José Sulla-Torres^f y Dra. Rossana Gómez Campos^{b,c,d,g}

RESUMEN

Introducción: La aptitud física en niños y adolescentes puede ser evaluada cuantitativa y cualitativamente. En la actualidad, en Chile, no existen herramientas que permitan evaluar la autopercepción de la aptitud física, por lo que el propósito de este estudio fue construir un instrumento válido y confiable que permitiera evaluar la autopercepción de la aptitud física de adolescentes y proponer valores normativos según edad y sexo.

Material y métodos: Se encuestaron a adolescentes escolares de 6 escuelas públicas de la región del Maule, Chile, seleccionadas de forma probabilística (estratificada). Para medir la autopercepción de la aptitud física, se construyó un instrumento cualitativo, la escala de autopercepción de la aptitud física (EAPAF) con 4 dimensiones y 18 preguntas. Se utilizó el método LMS (L= coeficiente Box-Cox; M= mediana; S= coeficiente de variación) para desarrollar percentilos y proponer las referencias según dimensión, edad y sexo.

Resultados: Se estudió a 3060 adolescentes (1702 hombres y 1358 mujeres) entre 11,0 y 18,9 años. El análisis factorial evidenció cuatro factores. Los valores de saturación fueron superiores a 0,40. El % de explicación del instrumento ascendió a 54,24%. En relación con la confiabilidad, las 18 preguntas reflejaron un alfa de Cronbach entre 0,82 y 0,85. Se construyeron percentilos (p 15, p 50 y p 85) para clasificar la autopercepción de la aptitud física según dimensión, edad y sexo. Los hombres evidenciaron puntuaciones superiores en la escala de autopercepción de la aptitud física, en comparación con las mujeres (p < 0,001).

Conclusión: El instrumento construido fue válido y confiable. Además, la propuesta de normativas puede ser una herramienta útil para clasificar a los adolescentes en relación con la autopercepción de la aptitud física.

Palabras clave: aptitud física, confiabilidad y validez, autopercepción, adolescente.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.319>

INTRODUCCIÓN

La aptitud física ha sido definida como un estado de bienestar que permite desarrollar las tareas diarias

con vigor y reducir el riesgo de problemas de salud asociados a la falta de ejercicio.¹ Además, implica la realización de actividad física y hace referencia a una amplia gama de cualidades fisiológicas y psicológicas.² Esto permite establecer una línea de base para desarrollar el rendimiento físico en los deportistas y preservar los niveles aceptables de la salud en los no deportistas.

Históricamente, la aptitud física ha sido entendida en tres componentes: fuerza y resistencia muscular, resistencia cardiorrespiratoria y capacidad motora.³ Sin embargo, en la actualidad, se considera un cuarto componente, denominado morfológico,⁴ que está relacionado directamente con la composición corporal.

En general, la aptitud física ha demostrado ser un importante marcador de la salud en niños y adolescentes.² Su evaluación en poblaciones escolares tiene relevancia fundamental para los profesionales que trabajan en el ámbito clínico, educativo y de la salud pública. De hecho, en el ámbito escolar, el método de medición adoptado para la aptitud física, independientemente de la dimensión (salud y rendimiento deportivo), siempre fue orientado a la evaluación objetiva a través de pruebas físicas.^{5,6} Sin embargo, el método cualitativo (subjetivo), como la técnica de la encuesta (autorreportes), se ha utilizado muy poco, aunque algunos estudios recientes han demostrado su utilidad como un predictor de riesgo de

- a. Departamento de Ciencias de la Actividad Física, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.
- b. Facultad de Educación Física, Universidade Estadual de Campinas, Sao Paulo, Brasil.
- c. Red Iberoamericana en Investigación en Desarrollo Biológico Humano, Perú.
- d. Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile.
- e. Facultad de Ciencias de la Actividad Física, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.
- f. Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa, Perú.
- g. Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

Correspondencia:
Dra. Rossana Gómez Campos,
rossaunicamp@gmail.com

Financiamiento:
Proyecto Fondecyt Regular 1141295.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-10-2015
Aceptado: 15-1-2016

las enfermedades cardiovasculares^{7,8} y es una posibilidad para implementar en los centros escolares.⁸ Además, es un método práctico que sirve para recoger una amplia gama de datos.

En este sentido, las directrices para la evaluación de la aptitud física de los adolescentes escolares de Chile son emitidas por el Sistema de Medición de la Calidad de la Educación del Ministerio de Educación de Chile,⁹ que, a través de una batería diagnóstica la condición física de los estudiantes de 8° básico (de entre 14 y 18 años aproximadamente).

En esencia, esta perspectiva obedece a un abordaje cuantitativo, que se limita a un grupo etario de adolescentes; además, carece de normas referenciales específicas para la población chilena. Estas desventajas impiden evaluar de forma precisa, rápida y al mismo tiempo a grandes grupos poblacionales, por lo que es necesario desarrollar instrumentos de campo (cualitativos) que permitan evaluar la autopercepción de la aptitud física de adolescentes, cuyas ventajas ofrezcan eficiencia en el tiempo, que requieran un menor costo de inversión en los equipos y que sean capaces de poner a prueba a más de una persona a la vez durante la evaluación.¹⁰ Además, deben cumplir con los requisitos de validez y confiabilidad.

Por lo tanto, el objetivo del estudio fue construir un instrumento válido y confiable que permitiera evaluar la autopercepción de la aptitud física de adolescentes escolares chilenos y proponer valores normativos según edad y sexo.

MÉTODOS

Se desarrolló un estudio descriptivo de corte transversal en 6 escuelas públicas (dependencia

municipal) de la región del Maule, Chile. Por lo general, en este país, los escolares que asisten a escuelas municipales pertenecen a la condición socioeconómica media.

El procedimiento de selección de la muestra fue de tipo probabilístico (estratificado por afijación proporcional), en el que el número de elementos muestrales de cada estrato fue directamente proporcional al tamaño del estrato dentro de la población, considerando la edad y el sexo.

Criterios de inclusión

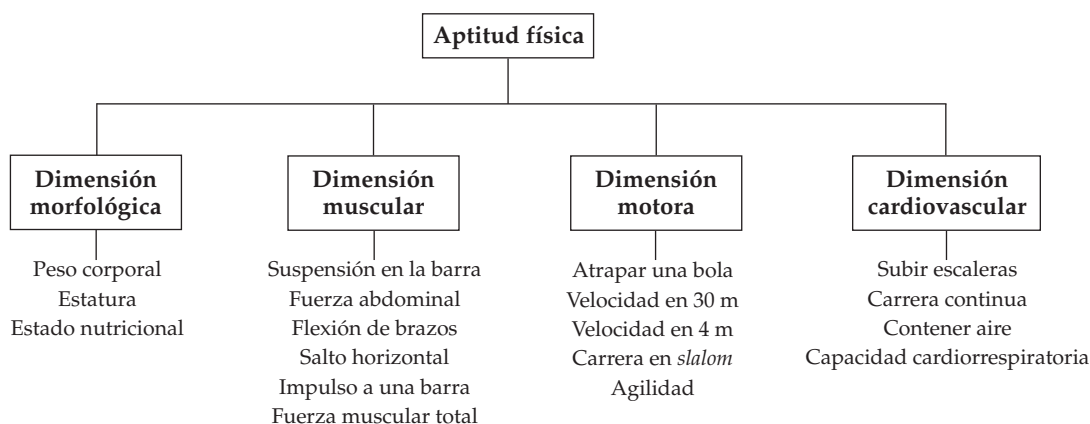
Se incluyeron, en el estudio, los adolescentes cuyos padres firmaron el consentimiento informado, los que asistieron el día de la evaluación y los alumnos mayores de edad que dieron su consentimiento. Previamente, se había informado a los padres y apoderados sobre la aplicación de un cuestionario para evaluar la percepción de la aptitud física de sus hijos. Todo el estudio contó con los respectivos permisos de las direcciones de cada colegio y el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Chile.

Procedimientos

Se utilizó la técnica de la encuesta para medir la variable de autopercepción de la aptitud física. Toda la información requerida se registró en un cuestionario, el cual estuvo organizado en dos apartados (datos demográficos y componentes de la variable).

La recolección de información se efectuó durante los meses de mayo a agosto de 2015. Los cuestionarios fueron aplicados en horarios de las clases de Educación Física (8:00-12:00 horas). Se dispuso de entre 10 y 15 minutos para responder

FIGURA 1. Operacionalización de la variable autopercepción de la aptitud física de adolescentes



las preguntas del instrumento. El procedimiento estuvo a cargo de cuatro profesores de Educación Física debidamente entrenados y capacitados en técnicas de encuesta.

La edad decimal se determinó registrando el día, el mes y el año de nacimiento y restando con la fecha de evaluación (día, mes y año). El cuestionario fue autoadministrado a los adolescentes en cada aula. Los cuatro encuestadores describieron el objetivo del estudio y resolvieron dudas en relación con los contenidos del instrumento elaborado.

Construcción del instrumento

La escala de autopercepción de la aptitud física (en adelante, denominada EAPAF) se construyó a partir de la validez de contenido (véase el *Anexo*). Se operacionalizó la variable aptitud física en cuatro dimensiones (morfológica, muscular, motora y cardiovascular). Cada dimensión dio origen a un conjunto de preguntas, que midieron las propiedades y características pertinentes de la EAPAF (*Figura 1*). Las respuestas se categorizaron dentro de una escala tipo Likert. Las alternativas brindaron tres opciones: a) totalmente de acuerdo, b) ni de acuerdo ni en desacuerdo y c) totalmente en desacuerdo.

Validación y confiabilidad del instrumento

La EAPAF se validó a través del método por constructo. Se utilizó la técnica de análisis factorial confirmatoria. Tras la rotación, los resultados han convergido en cuatro factores (dimensiones), como se planteó inicialmente. La confiabilidad se determinó por medio del análisis de consistencia interna.

Puntos de corte

Los puntos de corte fueron determinados a partir de los percentilos por edad y sexo: $p < 15$

fue baja percepción de la aptitud física; de $\geq p 15$ a $p 85$, moderada percepción de la aptitud física; y $> p 85$ fue alta percepción de la aptitud física.

Análisis estadístico

La normalidad de los datos se verificó por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se analizó la estadística descriptiva de frecuencias, porcentajes, promedios ($\bar{X}$) y desviación estándar. La distribución de percentilos se determinó a través del método LMS¹¹ en $p 15$, $p 50$ y $p 85$. Los datos previamente fueron normalizados para cada edad y sexo. Se efectuó una transformación de potencia de Box-Cox. Se aplicó el procedimiento de máxima probabilidad de penalización a efecto de crear tres curvas suavizadas: $L(t)$ Box-Cox Power, $M(t)$ mediana y $S(t)$ coeficiente de variación. Para cada componente y el total de la EAPAF, se construyeron percentilos (LMS), de acuerdo con el modelo matemático propuesto por Cole et al.¹¹ Para generar los percentilos, se utilizó el software LMS Chartmaker Pro versión 2.3. La validez del instrumento se determinó por medio del análisis multivariado. Se aplicó la técnica de extracción de componentes principales, rotación Varimax, Kaiser-Meier-Olkin (KMO), valores propios (Eigen) y porcentaje de la varianza. Para la fiabilidad, se utilizó el alfa de Cronbach. Las diferencias entre ambos sexos se determinaron por medio del test t para muestras independientes. En todos los casos, se adoptó $p < 0,001$. Los resultados fueron procesados y analizados inicialmente en planillas de Excel y, luego, en SPSS 18.0.

RESULTADOS

Fueron encuestados 3060 adolescentes (1702 varones y 1358 mujeres) de un total de 19 870 sujetos, que representaron el 15,4% del universo, considerando una precisión de 5% y un intervalo

TABLA 1. Actividad deportiva y hábito de fumar ($n = 360$)

	Frecuencia	Varones ($n = 1702$)	Mujeres ($n = 1358$)
Actividad deportiva dentro del colegio	Siempre	638 (37,5%)	509 (37,5%)
	A veces	531 (31,5%)	424 (31,2%)
	Nunca	533 (31,0%)	425 (31,5%)
Actividad deportiva fuera del colegio	Siempre	558 (32,8%)	459 (33,8%)
	A veces	491 (28,8%)	394 (29,0%)
	Nunca	653 (38,4%)	505 (37,2%)
Hábito de fumar	Siempre	532 (31,3%)	425 (31,3%)
	A veces	658 (38,7%)	424 (31,2%)
	Nunca	512 (30,0%)	509 (37,5%)

de confianza (IC) del 95%.

El rango de edad de los adolescentes estudiados osciló entre los 11,0 y los 18,9 años.

La frecuencia de la actividad deportiva realizada dentro y fuera del colegio y los hábitos de fumar se observan en la *Tabla 1*.

Los valores de validez y confiabilidad se observan en la *Tabla 2*.

El análisis factorial evidenció cuatro factores en un total de 18 interacciones. Las cuatro dimensiones de la aptitud física mostraron

valores de saturación superiores a 0,40. La dimensión morfológica agrupó tres preguntas; muscular, seis preguntas; motora, cinco preguntas; y cardiovascular, cuatro preguntas. El porcentaje de explicación de todo el instrumento ascendió a 54,24%. En relación con la confiabilidad, las 18 preguntas reflejaron un alfa de Cronbach que osciló entre 0,82 y 0,85. En general, la EAPAF mostró un elevado nivel de consistencia interna de 0,84, tal como se muestra en la *Tabla 2*.

TABLA 2. Valores del análisis confirmatorio y alfa de Cronbach para la validez y confiabilidad del instrumento construido

Nº	Dimensiones / ítems	AF	Alfa de Cronbach
Dimensión morfológica			
1.	Por lo general, mi peso corporal se mantiene dentro de los rangos normales para mi edad y sexo.	0,476	0,83
2.	A menudo, durante la fase de crecimiento, mi estatura se mantiene dentro de los rangos normales para mi edad y sexo.	0,592	0,83
3.	En general, a partir del estado nutricional actual en el que estoy, considero que me encuentro dentro de la siguiente categoría nutricional:	0,554	0,85
	Valores propios	1,4	--
	% de explicación de la varianza	8,34	--
Dimensión muscular			
4.	Con frecuencia, soy capaz de quedarme suspendido en una barra por unos 10 segundos o más.	0,632	0,82
5.	Por lo general, siento que me agrada efectuar abdominales.	0,549	0,82
6.	Considero que puedo efectuar con facilidad flexiones de brazos (lagartijas en el piso), al menos, unas 5 flexiones.	0,612	0,82
7.	A menudo, veo que puedo saltar con facilidad un obstáculo (impulsándome en un pie y cayendo con el otro), ya sea caminando o trotando.	0,634	0,82
8.	Veo que puedo impulsarme del piso hacia una barra (suspenderme) varias veces.	0,664	0,82
9.	Nivel de fuerza muscular que poseo para mi edad y sexo:	0,568	0,82
	Valores propios	3,1	--
	% de explicación de la varianza	18,2	--
Dimensión motora			
10.	A menudo, suelo reaccionar de forma rápida y con facilidad para atrapar un balón con ambas manos.	0,537	0,82
11.	Por lo general, veo que soy capaz de correr a máxima velocidad más de 30 metros de distancia y en línea recta.	0,689	0,82
12.	Por las características físicas que poseo actualmente, veo que soy capaz de correr a máxima velocidad una distancia de 4 metros (en un sentido de ida y vuelta en más de 6 oportunidades).	0,693	0,82
13.	Veo que puedo correr y superar con facilidad algunas barreras que están puestas en una línea recta (venciendo obstáculos sin derrumbarlos).	0,641	0,82
14.	Nivel de agilidad que poseo para mi edad y sexo:	0,635	0,82
	Valores propios	2,7	--
	% de explicación de la varianza	15,2	--
Dimensión cardiovascular			
15.	Soy capaz de subir por las escaleras hasta el sexto piso de un edificio sin detenerme.	0,483	0,83
16.	Veo que puedo trotar con facilidad más de 15 minutos de forma continua y sin interrupciones.	0,571	0,82
17.	Con frecuencia, puedo contener el aire, al menos, por 30 segundos.	0,461	0,83
18.	Consideración, de forma general, de mi capacidad cardiorrespiratoria:	0,541	0,82
	Valores propios	1,6	--
	% de explicación de la varianza	12,5	--
	Alfa de Cronbach	--	0,84

AF: análisis factorial (saturaciones).

Las dimensiones de la EAPAF por separado y en su totalidad fueron distribuidas en percentilos p 15, p 50 y p 85 por edad y sexo.

La *Tabla 3* muestra los valores suavizados por el método LMS.

Las cuatro dimensiones de la EAPAF fueron graficadas en percentilos p 15, p 50 y p 85 por edad y sexo. Estos resultados se observan en la *Figura 2*. La dimensión morfológica mostró

valores relativamente similares a lo largo de las edades y en ambos sexos. En las dimensiones muscular, motora y cardiovascular, las mujeres reflejaron una leve disminución con el transcurso de la edad. Por el contrario, en los hombres, los valores se mantuvieron relativamente estables.

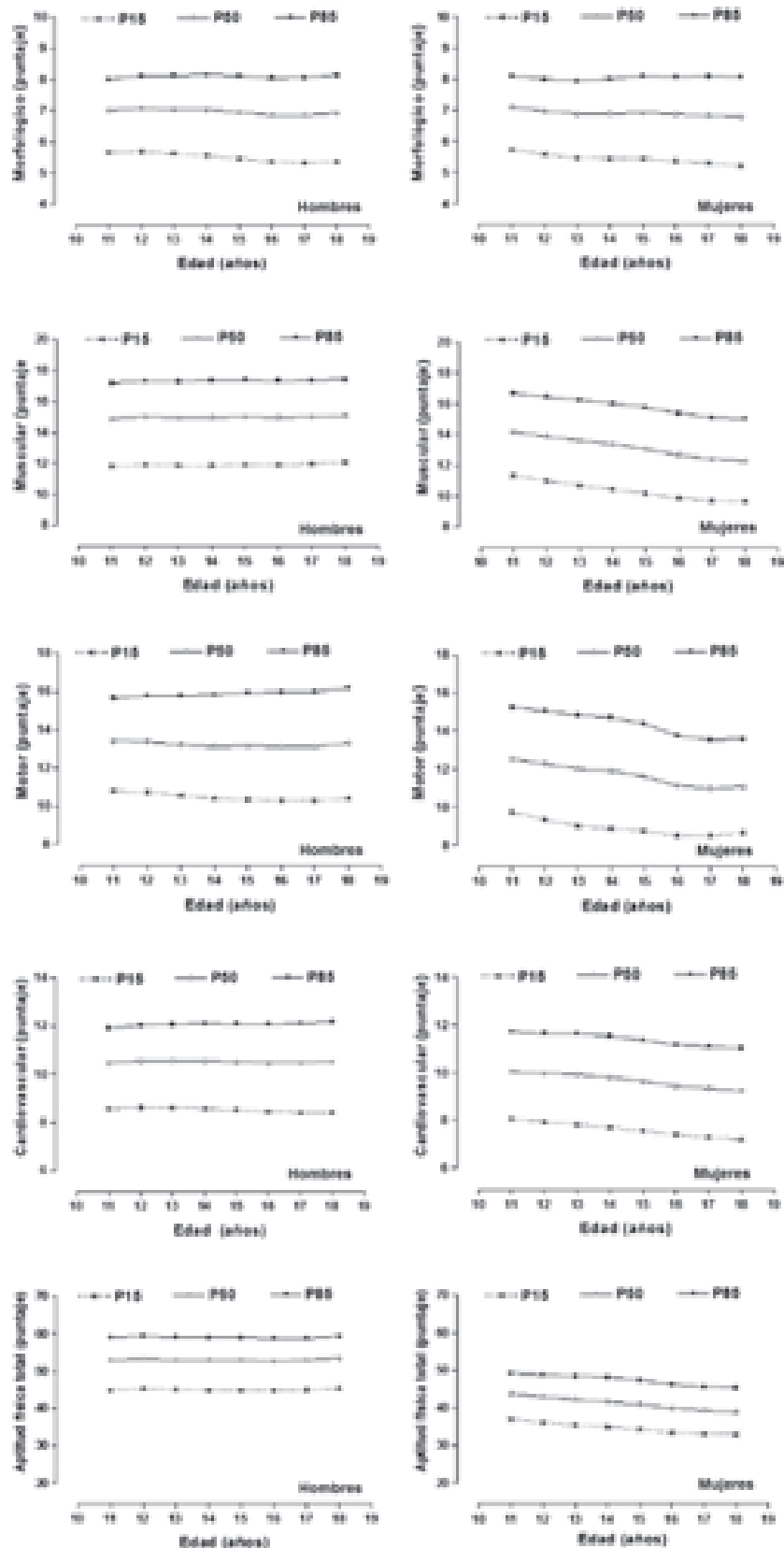
Las comparaciones de los valores obtenidos en promedio y $\pm$ DE por dimensiones y la EAPAF (total) se observan en la *Tabla 3*. En la dimensión

TABLA 3. Distribución suavizada de percentilos de la escala de autopercepción de la aptitud física por dimensión, edad y sexo

Edades (años)	Mujeres							Hombres						
	L	M	S	n	P 15	P 50	P 85	L	M	S	n	P 15	P 50	P 85
Dimensión morfológica														
11,0-11,9	2,8	7,1	0,2	82	5,7	7,1	8,1	2,7	7,0	0,2	95	5,7	7,0	8,0
12,0-12,9	2,7	7,0	0,2	185	5,6	7,0	8,0	2,6	7,1	0,2	152	5,7	7,1	8,1
13,0-13,9	2,5	6,9	0,2	117	5,5	6,9	8,0	2,5	7,1	0,2	200	5,6	7,1	8,1
14,0-14,9	2,4	6,9	0,2	264	5,4	6,9	8,0	2,4	7,0	0,2	275	5,6	7,0	8,2
15,0-15,9	2,3	6,9	0,2	202	5,4	6,9	8,1	2,3	7,0	0,2	208	5,5	7,0	8,1
16,0-16,9	2,2	6,9	0,2	187	5,4	6,9	8,1	2,2	6,9	0,2	264	5,4	6,9	8,1
17,0-17,9	2,1	6,8	0,2	241	5,3	6,8	8,1	2,2	6,9	0,2	352	5,3	6,9	8,1
18,0-18,9	1,9	6,8	0,2	80	5,2	6,8	8,1	2,2	6,9	0,2	156	5,4	6,9	8,2
Dimensión muscular														
11,0-11,9	1,7	14,2	0,2	82	11,3	14,2	16,7	2,5	14,9	0,2	95	11,8	14,9	17,2
12,0-12,9	1,6	13,9	0,2	185	11,0	13,9	16,5	2,5	15,0	0,2	152	11,9	15,0	17,3
13,0-13,9	1,6	13,6	0,2	117	10,7	13,6	16,3	2,5	15,0	0,2	200	11,9	15,0	17,3
14,0-14,9	1,5	13,4	0,2	264	10,5	13,4	16,0	2,5	15,0	0,2	275	11,9	15,0	17,4
15,0-15,9	1,4	13,1	0,2	202	10,2	13,1	15,8	2,4	15,0	0,2	208	11,9	15,0	17,4
16,0-16,9	1,2	12,7	0,2	187	9,9	12,7	15,4	2,4	15,0	0,2	264	11,9	15,0	17,4
17,0-17,9	1,0	12,4	0,2	241	9,7	12,4	15,1	2,5	15,0	0,2	352	12,0	15,0	17,4
18,0-18,9	0,7	12,3	0,2	80	9,7	12,3	15,0	2,5	15,1	0,2	156	12,1	15,1	17,4
Dimensión motora														
11,0-11,9	1,2	12,6	0,2	82	9,7	12,6	15,2	1,9	13,4	0,2	95	10,8	13,4	15,7
12,0-12,9	1,3	12,3	0,2	185	9,4	12,3	15,1	1,5	13,4	0,2	152	10,7	13,4	15,8
13,0-13,9	1,4	12,1	0,2	117	9,0	12,1	14,8	1,3	13,2	0,2	200	10,5	13,2	15,8
14,0-14,9	1,3	11,9	0,2	264	8,9	11,9	14,7	1,1	13,1	0,2	275	10,4	13,1	15,8
15,0-15,9	1,2	11,6	0,2	202	8,8	11,6	14,4	1,0	13,2	0,2	208	10,3	13,2	16,0
16,0-16,9	1,1	11,2	0,2	187	8,5	11,2	13,8	1,0	13,1	0,2	264	10,3	13,1	16,0
17,0-17,9	1,0	11,0	0,2	241	8,5	11,0	13,6	1,0	13,1	0,2	352	10,3	13,1	16,0
18,0-18,9	0,8	11,1	0,2	80	8,7	11,1	13,6	1,0	13,3	0,2	156	10,4	13,3	16,2
Dimensión cardiovascular														
11,0-11,9	2,0	10,1	0,2	82	8,1	10,1	11,7	2,7	10,5	0,2	95	8,6	10,5	11,9
12,0-12,9	2,0	10,0	0,2	185	7,9	10,0	11,7	2,5	10,5	0,2	152	8,6	10,5	12,0
13,0-13,9	2,0	9,9	0,2	117	7,8	9,9	11,7	2,4	10,6	0,2	200	8,6	10,6	12,1
14,0-14,9	1,9	9,8	0,2	264	7,7	9,8	11,6	2,3	10,5	0,2	275	8,6	10,5	12,1
15,0-15,9	1,9	9,6	0,2	202	7,6	9,6	11,4	2,3	10,5	0,2	208	8,5	10,5	12,1
16,0-16,9	1,8	9,5	0,2	187	7,4	9,5	11,2	2,3	10,5	0,2	264	8,5	10,5	12,1
17,0-17,9	1,8	9,4	0,2	241	7,3	9,4	11,1	2,3	10,5	0,2	352	8,4	10,5	12,1
18,0-18,9	1,7	9,3	0,2	80	7,2	9,3	11,0	2,3	10,5	0,2	156	8,4	10,5	12,2
EAPAF (total)														
11,0-11,9	2,4	43,7	0,1	82	37,0	43,7	49,3	3,1	53,0	0,1	95	44,9	53,0	59,1
12,0-12,9	2,1	43,0	0,1	185	36,1	43,0	48,8	2,9	53,3	0,1	152	45,3	53,3	59,5
13,0-13,9	1,8	42,3	0,2	117	35,3	42,3	48,4	2,9	53,0	0,1	200	45,1	53,0	59,2
14,0-14,9	1,5	41,8	0,2	264	34,9	41,8	48,1	3,0	52,9	0,1	275	44,9	52,9	59,1
15,0-15,9	1,3	41,0	0,2	202	34,3	41,0	47,4	3,0	52,9	0,1	208	44,9	52,9	59,1
16,0-16,9	1,2	39,9	0,2	187	33,4	39,9	46,2	3,1	52,8	0,1	264	44,8	52,8	58,8
17,0-17,9	1,0	39,3	0,2	241	33,0	39,3	45,6	3,2	52,9	0,1	352	44,9	52,9	58,9
18,0-18,9	0,8	39,0	0,2	80	32,9	39,0	45,3	3,3	53,4	0,1	156	45,4	53,4	59,3

L= asimetría; M= mediana; S= coeficiente de variación; EAPAF= escala de autopercepción de la aptitud física.

FIGURA 2. Distribución de curvas percentílicas (p 15, p 50 y p 85) a través del método LMS por edad y sexo



morfológica, no hubo diferencias significativas; sin embargo, en las dimensiones muscular, motora y cardiovascular, las mujeres evidenciaron valores inferiores en la EAPAF en relación con los varones. En general, los varones reflejaron una mayor autopercepción de la aptitud física en comparación con las mujeres ($p < 0,001$).

DISCUSIÓN

La escala propuesta permite evaluar la autopercepción de la aptitud física de adolescentes chilenos de ambos sexos de 11,0 a 18,9 años. Su construcción se basó en estudios anteriores, en los que han descrito el contenido y estructura en dominios que comprenden la aptitud física.^{12,13} De hecho, la EAPAF comprende cuatro dominios (morfológico, muscular, motor y cardiovascular), que miden la aptitud física a partir de 18 ítems.

Este proceso denominado operacionalización de la variable se respaldó en la correspondencia teórica entre el constructo y el dato.¹⁴ Inclusive, se siguieron las recomendaciones de Pettee et al.,¹⁵ en las que se describe la adopción del dominio del marco conceptual para desarrollar una adecuada validación del instrumento.

En este sentido, tras el estudio de campo, se optó por desarrollar el análisis factorial confirmatorio (AFC) para validar la escala. Durante este proceso, se confirmaron los cuatro dominios propuestos inicialmente.

Estos resultados evidenciaron saturaciones superiores a 0,40¹⁶ y valores propios (Eigen) muy por encima de 1,0.¹⁷ Previamente, se eliminaron 6 preguntas que presentaban saturaciones inferiores a 0,39, las que permitieron mejorar el porcentaje de explicación de la varianza de la totalidad del instrumento a 54,24%.

En esencia, a pesar de que no existen instrumentos que estudien la validez de la autopercepción de aptitud física de adolescentes

por medio del AFC, los resultados aquí observados son similares a los de otros estudios que evalúan la actividad física¹⁸ y temáticas con similares propósitos.¹⁹ Pues, en general, los estudios que utilizan el AFC persiguen el contraste de teorías sustantivas,¹⁶ lo cual, evidentemente, se refleja en la homogeneidad de cada uno de sus factores y sus correspondientes ítems (preguntas), como se determinó en el presente estudio.

Respecto a la confiabilidad de la EAPAF, el estudio utilizó el análisis de consistencia interna. Los valores aceptables de confiabilidad oscilan entre 0,70 y 0,90.²⁰ La presente escala en su totalidad mostró un alfa de Cronbach de 0,84, lo que evidencia una alta capacidad de reproductibilidad. Este valor observado es consistente con otros estudios con similares características,⁸ pues este coeficiente, por lo general, es el más utilizado y preferido por los estudios que utilizan técnicas de encuesta,²¹ en especial, por su estrecha relación con las saturaciones que se reportan durante el proceso del AFC.²²

Es necesario destacar que las estimaciones de confiabilidad cambian cuando el instrumento se aplica a diferentes poblaciones, por lo que es necesario controlar algunos factores que pueden reducir el coeficiente de confiabilidad, por ejemplo, la dificultad de los ítems y la extensión del instrumento.²³

En ese sentido, la escala fue elaborada manteniendo un lenguaje sencillo, de fácil comprensión para los adolescentes; inclusive, la cantidad de ítems elaborados (18 preguntas) podían ser respondidos dentro de un tiempo prudente, entre 10 y 15 minutos. Por lo tanto, la EAPAF, por sus características descritas, no presenta ítems difíciles de responder; además, por la extensión, es poco probable que ocasione aburrimiento y cansancio entre los adolescentes.

TABLA 4. Comparación de los valores promedios y $\pm$ desvío estándar de la escala de autopercepción de la aptitud física en función del sexo

Dimensiones	Mujeres (n= 1358)		Varones (n= 1702)		Ambos (n= 3060)	
	X	DE	X	DE	X	DE
Morfológica	6,70	1,44	6,78	1,40	6,75	1,47
Muscular	12,99	2,84	14,62	2,90*	13,91	2,98
Motora	11,58	2,70	13,16	2,70*	12,44	2,86
Cardiovascular	9,46	2,02	10,27	1,90*	9,91	1,99
Nivel de aptitud física	40,74	6,78	44,87	6,72*	43,02	7,05

* Diferencia significativa ($p < 0,001$) en relación con las mujeres. DE: desvío estándar.

Respecto a la propuesta de referencias normativas, el estudio utilizó el método LMS para establecer valores percentílicos por dimensión, edad y sexo. Este tipo de herramienta, por lo general, sirve para clasificar y/o diagnosticar el estado de salud de un individuo o una población.²⁴ Inclusive, estudios previos han utilizado dicha técnica para desarrollar referencias en relación con la aptitud física de niños y adolescentes desde el punto de vista cuantitativo.^{25,26}

Los valores normativos aquí propuestos pueden ser una alternativa para el seguimiento y la vigilancia de la autopercepción de la aptitud física de adolescentes. Esto es relevante en la medida en que se utilice para el cuidado de la salud y contribuya a una rápida detección del problema, en especial, dentro de contextos epidemiológicos, en los que, por falta de tiempo, equipamiento sofisticado y limitaciones de personal calificado, no se pueda evaluar la aptitud física de manera objetiva.

En este estudio, la EAPAF se clasifica en tres categorías (< p 15 como baja, de $\geq$ p 15 a p 85 como moderada y > p 85 como alta percepción), por lo que, en términos de salud poblacional, los percentilos más bajos pueden ser utilizados como alerta, puesto que los bajos niveles de aptitud física que se obtienen en la infancia se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular durante la vida adulta.²⁶ Por el contrario, los sujetos con mayores niveles de aptitud física se asocian con un mejor estado de salud, lo que, evidentemente, implica una mayor realización de ejercicio físico y, en consecuencia, puede contribuir no solo a los logros educativos en el rendimiento cognitivo, sino también en la prevención de enfermedades en la sociedad.²⁷

Por lo tanto, el uso de esta referencia a nivel escolar es una necesidad urgente, puesto que, en Chile, se ha observado recientemente un alto porcentaje de adolescentes con un nivel de actividad física y condición física inferior a lo recomendable.²⁸ En este sentido, los instructores y/o profesores de Educación Física de los colegios podrían utilizar los percentilos como una herramienta fundamental para identificar a los adolescentes que presentan bajos niveles de autopercepción de la aptitud física. Consecuentemente, deben promover y estimular la práctica de actividad física para mejorar sus niveles de desempeño físico.

Además, cuando se comparó entre sexos, no se observaron diferencias en la dimensión

morfológica. Se evidenciaron valores medios similares. Sin embargo, en las demás dimensiones (muscular, motora y cardiovascular), los varones presentaron mayor puntaje en relación con las mujeres.

Evidentemente, algunos estudios recientes refuerzan estos hallazgos, puesto que han verificado que los varones realizan mayor actividad física en relación con las mujeres.^{21,29,30} Estas diferencias se fundamentarían en la presencia de condicionantes sociales que, por lo general, se presentan durante la fase crítica de la adolescencia.³¹

Por lo tanto, factores, como la influencia de los amigos y la familia, el tipo de programas de actividad física para cada sexo, podrían jugar un papel relevante en las diferencias entre varones y mujeres.

En consecuencia, es necesario destacar algunas limitaciones en este estudio. Por ejemplo, no se realizaron evaluaciones cuantitativas de la aptitud física de los adolescentes, por lo que el instrumento propuesto carece de validación cruzada, y, además, el conjunto de datos que se utilizó para generar las referencias proviene de la región del Maule (Chile).

Se sugiere, para futuros estudios, utilizar la EAPAF en otros países de Sudamérica y regiones de Chile, y aplicar en diferentes muestras a la del presente estudio, cuyo propósito principal es conseguir la validación externa y, consecuentemente, su uso global.

Es importante también considerar algunas fortalezas del estudio. Puesto que se desarrolló en una muestra representativa de adolescentes, el instrumento construido cumplió con los filtros de control de calidad (validez y confiabilidad) y su uso y aplicación pueden ser útiles y significativos desde el punto de vista subjetivo para evaluar la aptitud física de adolescentes.

Los cálculos pueden efectuarse en el siguiente enlace: <http://reidebihiu.net/cuesaptfisch.php>.

CONCLUSIÓN

El instrumento construido es válido y confiable. Además, la propuesta de la referencia es una herramienta útil para clasificar a los adolescentes en relación con la autopercepción de la aptitud física de adolescentes de 11,0 a 18,9 años. Los resultados sugieren su uso y aplicación para la vigilancia de la aptitud física en situaciones en que no se puede medir objetivamente en contextos sanitarios y educativos. ■

REFERENCIAS

- Pangrazi RP, Hastad DN. Fitness in the elementary schools. 2nd ed. Reston: American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance; 1989.
- Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(1):1-11.
- Clarke HH. Basic understanding of physical fitness. *Pres Coun Phys Fit Sports Res Dig* 1971;1(1).
- Cveji D, Pejovi T, Ostoji S. Assessment of physical fitness in children and adolescents. *Physical Education and Sport* 2013;11(2):135-45.
- American Alliance for Health, Physical Education, and Recreation. Youth Fitness Test Manual. Revised edition. Washington DC: AAHPER; 1975.
- Council of Europe. Testing physical fitness EUROFIT experimental battery: provisional handbook. Strasbourg: Council of Europe; 1983.
- Ortega FB, Sánchez-López M, Solera-Martínez M, Fernández-Sánchez A, et al. Self-reported and measured cardiorespiratory fitness similarly predict cardiovascular disease risk in young adults. *Scand J Med Sci Sports* 2013;23(6):749-57.
- Gómez Campos R, De Arruda M, Camargo C, Cossio-Bolaños MA. Confiabilidad de un cuestionario que valora la actividad física en adolescentes normopeso y con exceso de peso. *Nutr Hosp* 2015;31(5):2205-11.
- Chile. Agencia de Calidad de la Educación. Informe de Resultados SIMCE Educación Física 8.º Básico 2012 para Docentes y Directivos. Santiago de Chile: Agencia de Calidad de la Educación; 2012. [Consulta: 18 de enero de 2016]. Disponible en: http://www.agenciaeducacion.cl/wp-content/uploads/2013/08/WEB_IR_8_basico_Ed_Fisica_2012.pdf.
- Castro-Piñero J, Artero EG, España-Romero V, Ortega FB, et al. Criterion related validity of field-based fitness tests in youth: A systematic review. *Br J Sports Med* 2010;44(13):934-43.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-3.
- Marsh HW. Physical fitness self-concept: relations of physical fitness to field and technical indicators in boys and girls aged 9-15. *J Sport Exerc Psychol* 1993;15(2):184-206.
- Jürimäe T, Saar M. Self-perceived and actual indicators of motor abilities in children and adolescents. *Percept Mot Skills* 2003;97(3 Pt 1):862-6.
- Schmitt FF. Truth: A primer. Boulder: Westview Press; 1995.
- Pettee KK, Morrow JR Jr, Woolsey AL. Framework for physical activity as a complex and multidimensional behavior. *J Phys Act Health* 2012;9(Suppl 1):S11-8.
- Batista-Foguet JM, Coenders G, Alonso J. Análisis factorial confirmatorio. Su utilidad en la validación de cuestionarios relacionados con la salud. *Med Clin (Barc)* 2004;122(Supl 1):21-7.
- Kaiser HF. The application of electronic computers to factor analysis. *Educ Psychol Meas* 1960;20(1):141-51.
- Ryckman RM, Robbins MA, Thornton B, Cantrell P. Development and validation of a physical self-efficacy scale. *J Pers Soc Psychol* 1982;42(5):891-900.
- Pino JL, Díaz C, López MA. Construcción y validación de un cuestionario para medir conductas y hábitos alimentarios en usuarios de la atención primaria de salud. *Rev Chil Nutr* 2011;38(1):41-51.
- Oviedo HC, Campo-Arias A. Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. *Rev Colomb Psiquiatr* 2005;34(4):572-80.
- Cossio-Bolaños MA, Viveros-Flores A, Castillo-Retamal M, Vargas-Vitoria R, et al. Patrones de actividad física en adolescentes en función del sexo, edad cronológica y biológica. *Nutr Clin Diet Hosp* 2015;35(2):41-7.
- Cortina JM. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *J Appl Psychol* 1993;78(1):98-104.
- Gregory RJ. Psychological testing: history, principles and applications. Boston: Allyn and Bacon; 1992.
- Conde W, Monteiro CA. Body mass index cutoff points for evaluation of nutritional status in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(4):266-72.
- Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Moreno LA, et al. Bajo nivel de forma física en los adolescentes españoles. Importancia para la salud cardiovascular futura (Estudio AVENA). *Rev Esp Cardiol* 2005;58(8):898-909.
- Santos R, Mota J, Santos DA, Silva AM, et al. Physical fitness percentiles for Portuguese children and adolescents aged 10-18 years. *J Sports Sci* 2014;32(16):1510-8.
- Åberg MA, Pedersen NL, Torén K, Svartengren M, et al. Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. *Proc Natl Acad U S A* 2009;106(49):20906-11.
- Garber MD, Sajuria M, Lobelo F. Geographical Variation in Health-Related Physical Fitness and Body Composition among Chilean 8th Graders: A Nationally Representative Cross-Sectional Study. *PloS One* 2014;9(9):e108053.
- Biddle SJH, Gorely T, Stensel DJ. Health-enhancing physical activity and sedentary behaviour in children and adolescents. *J Sports Sci* 2004;22(8):679-701.
- Trost SG, Rosenkrantz RR, Dziewaltowski D. Physical activity levels among children attending after school programs. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(4):622-9.
- Pate RR, Dowda M, O'Neill JR, Ward DS. Change in physical activity participation among adolescent girls from 8th to 12th grade. *J Phys Act Health* 2007;4(1):3-16.

ANEXO

CUESTIONARIO DE AUTOPERCEPCIÓN DE LA APTITUD FÍSICA

Nombre: _____. Fecha de nacimiento: (día)/ (mes)/ (año). Sexo: M/F. Zona geográfica donde vive: urbana/rural. Formación académica de los padres: profesional/técnica/oficio. ¿Practica algún deporte en el colegio?: sí/a veces/nunca. ¿Practica algún tipo de actividad física fuera del colegio?: _____. ¿Fuma?: siempre/a veces/nunca.

Marca con una equis (x) la respuesta que consideres. Se acepta marcar una sola alternativa.

1. Por lo general, mi peso corporal se mantiene dentro de los rangos normales para mi edad y sexo.	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
2. A menudo, durante la fase de crecimiento, mi estatura se mantiene dentro de los rangos normales para mi edad y sexo.	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
3. En general, a partir del estado nutricional actual en el que estoy, considero que me encuentro dentro de la siguiente categoría nutricional:	EP (3)	Normal (2)	BP (1)
4. Con frecuencia, soy capaz de quedarme suspendido en una barra por unos 10 segundos o más.	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
5. Por lo general, siento que me agrada efectuar abdominales.	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
6. Considero que puedo efectuar con facilidad flexiones de brazos (lagartijas en el piso), al menos, unas 5 flexiones.	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
7. A menudo, veo que puedo saltar con facilidad un obstáculo (impulsándome en un pie y cayendo con el otro), ya sea caminando o trotando.	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
8. Veo que puedo impulsarme del piso hacia una barra (suspenderme) varias veces.	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
9. Nivel de fuerza muscular que poseo para mi edad y sexo:	Bueno (3)	Aceptable (2)	Pobre (1)
10. A menudo, suelo reaccionar de forma rápida y con facilidad para atrapar un balón (ambas manos).	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
11. Por lo general, veo que soy capaz de correr a máxima velocidad más de 30 metros de distancia y en línea recta.	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
12. Por las características físicas que poseo actualmente, veo que soy capaz de correr a máxima velocidad una distancia de 4 metros (en un sentido de ida y vuelta en más de 6 oportunidades).	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
13. Veo que puedo correr y superar con facilidad algunas barreras que están puestas en una línea recta (venciendo obstáculos sin derrumbarlos).	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
14. Nivel de agilidad que poseo para mi edad y sexo:	Bueno (3)	Aceptable (2)	Pobre (1)
15. Soy capaz de subir por las escaleras hasta el tercer piso de un edificio sin detenerme.	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
16. Veo que puedo trotar con facilidad más de 15 minutos de forma continua y sin interrupciones.	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
17. Con frecuencia, puedo contener el aire, al menos, por 30 segundos.	TA (3)	NA-ND (2)	TD (1)
18. Consideración, de forma general, de mi capacidad cardiorrespiratoria:	Buena (3)	Aceptable (2)	Pobre (1)

TA= totalmente de acuerdo; NA-ND= ni de acuerdo ni en desacuerdo; TD= totalmente en desacuerdo; EP= exceso de peso; BP= bajo peso.

Assessment of self-perception of physical fitness and proposal for standards among Chilean adolescent students: the EAPAF study

Marco Cossio-Bolaños, M.D.^{a,b,c}, Pablo Vasquez, B.S.^d, Cristian Luarte-Rocha, Magister^{b,e}, José Sullá-Torres Magister^f and Rossana Gómez Campos, M.D.^{b,c,d,g}

ABSTRACT

Introduction: Physical fitness may be assessed among children and adolescents in a quantitative and qualitative manner. At present, in Chile, there are no tools available to assess self-perception of physical fitness. Therefore, the purpose of this study was to develop a valid and reliable instrument that would allow to assess self-perception of physical fitness among adolescents and propose standards for age and sex.

Material and methods: A survey was administered among adolescent students from six public schools in the Maule Region, Chile, selected in a probabilistic (stratified) fashion. To measure self-perception of physical fitness, a qualitative instrument was developed: the Self-Perception of Physical Fitness Scale (EAPAF, *escala de autopercepción de la aptitud física*), which is made up of four dimensions and 18 questions. The LMS method (L: Box-Cox coefficient, M: median curve, and S: variation coefficient) was used to establish percentiles and propose references by dimension, age and sex.

Results: A total of 3060 adolescents (1702 boys and 1358 girls) aged 11.0 to 18.9 years old were included. The factor analysis evidenced four factors. Saturation values were above 0.40. The percentage of instrument explanation reached 54.24%. In terms of reliability, the 18 questions reflected that Cronbach's alpha was between 0.82 and 0.85. Percentiles (p15, p50 and p85) were developed to classify self-perception of physical fitness by dimension, age and sex. Boys showed higher scores in the self-perception of physical fitness scale when compared to girls ($p < 0.001$).

Conclusion: The instrument developed in this study was valid and reliable. In addition, the standards proposed may become a useful tool to classify adolescents in relation to their self-perception of physical fitness.

Key words: physical fitness, reliability and validity, self-perception, adolescent.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.319>

INTRODUCTION

Physical fitness has been defined as a state of well-being that allows to perform daily activities with vigor and reduce the risk of health problems related to lack of exercise.¹ It also implies doing physical activity and

refers to a wide range of physiological and psychological features.² This allows to establish a baseline for the development of physical fitness among athletic individuals and the maintenance of acceptable health levels among non-athletic persons.

Historically, physical fitness has been defined as having three components: muscle strength and endurance, cardiorespiratory endurance and motor ability.³ However, at present, a fourth component has been taken into consideration: a morphological factor,⁴ which is directly related to body composition.

In general, physical fitness has demonstrated to be a major marker of health among children and adolescents.² The assessment of physical fitness in student populations acquires a fundamental significance for professionals working in the clinical, education and public health sectors. In fact, in the school setting, the method that has been adopted to measure physical fitness, regardless of the dimension (health and sports performance), has always been focused on the objective assessment by means of physical tests.^{5,6} However, the qualitative (subjective) method, such as the survey (self-reporting) technique, has been scarcely used, although recent studies have demonstrated its usefulness as a predictor of risk for cardiovascular disease^{7,8} and may be easily implemented in the school setting.⁸ In addition, it is a practical method to gather a wide range of data.

In this regard, the Education Quality Measurement System of the Ministry of Education of Chile has issued guidelines for assessing physical

- a. Physical Activity Science Department, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.
- b. School of Physical Education, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brazil.
- c. Ibero-American Network of Research in Human Biological Development (Red Iberoamericana en Investigación en Desarrollo Biológico Humano), Peru.
- d. Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile.
- e. School of Physical Activity Science, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.
- f. Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa, Peru.
- g. Universidad Científica del Sur, Lima, Peru.

E-mail address:
Rossana Gómez Campos, M.D.
rossaunicamp@gmail.com

Funding:
Regular Fondecyt Project 1141295.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-2-2015
Accepted: 1-15-2016

fitness among adolescent Chilean students,⁹ which provide a battery to diagnose physical fitness among students attending the 8th grade of basic education (approximately 14 to 18 years old).

Basically, this perspective follows a quantitative approach and is restricted to a specific adolescent age group; in addition, it lacks specific reference standards for the Chilean population. Such disadvantages hinder the possibility of making an accurate, fast and simultaneous assessment in large population groups, so it is necessary to develop effective field-based (qualitative) tests that allow to assess self-perception of physical fitness among adolescents, require low-cost equipment and can be used to test more than one person at a time.¹⁰ These tests should also meet validity and reliability requirements.

Therefore, the objective of this study was to develop a valid and reliable instrument to assess self-perception of physical fitness among adolescent Chilean students and propose standards for age and sex.

METHODS

A cross-sectional, descriptive study was conducted at six public (municipal) schools of the Maule Region, Chile. In general, in Chile, children attending municipal schools belong to a middle socioeconomic status.

The sample was selected on a probabilistic fashion (stratification with proportional allocation), where the number of sample elements was directly proportional to the stratum size within the population, considering age and sex.

Inclusion criteria

The study included adolescents whose parents had signed an informed consent were present on the assessment day and gave their assent, and who gave their own consent if older than 18 years old. Parents and legal tutors had been informed, in advance, on the administration of the questionnaire to assess their children's self-perception of physical fitness. The study was entirely approved by each school administration and the Ethics Committee of Universidad Autónoma de Chile.

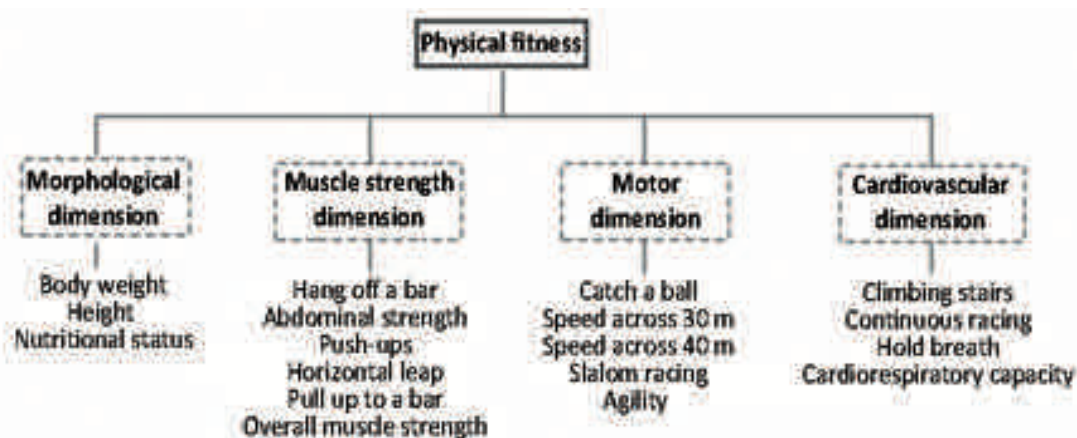
Procedures

The technique used to measure the self-perception of physical fitness outcome measure was a survey. All data were recorded in a questionnaire, which was divided into two sections (demographic data and outcome measure components).

Data collection took place from May through August 2015. Questionnaires were administered during Physical Education classes (8:00 a.m.-12:00 p.m.). Participants had 10-15 minutes to answer the questionnaire. The procedure was conducted by four Physical Education teachers, who were duly trained and experienced in survey-taking methods.

Decimal age was established by recording the result of subtracting the date of the assessment (day, month, year) from the day, month and year of birth. The questionnaire was self-administered by adolescents in their classroom. The four survey takers described the study objective and answered all questions regarding the questionnaire content.

FIGURE 1. Operationalization of the outcome measure self-perception of physical fitness among adolescents



Instrument development

The self-perception of physical fitness scale (EAPAF, *escala de autopercepción de la aptitud física*) was developed based on content validity (see *Annex*). Operationalization was applied to the physical fitness outcome measure using four dimensions: morphological, muscle strength, motor and cardiovascular. Each dimension was the basis for a set of questions used to measure the EAPAF properties and features (*Figure 1*). Answers were categorized into a Likert-type scale. Options were: a) strongly agree, b) neither agree nor disagree, and c) strongly disagree.

Instrument validation and reliability

The EAPAF was validated using the construct method. The confirmatory factor analysis technique was implemented. Following rotation, results were converged into four factors (dimensions), as proposed initially. Reliability was established using an internal consistency analysis.

Cut-off points

Cut-off points were established based on percentiles by age and sex: $p < 15$ indicated a low self-perception of physical fitness; $p \geq 15$ - $p 85$, a moderate self-perception; and $p > 85$, a high self-perception.

Statistical analysis

Data normalization was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive statistics was used to analyze frequencies, percentages, averages ($\bar{X}$) and standard deviations. Percentile distribution was established using the LMS method¹¹ for the 15th, 50th and 85th percentiles. Data were normalized in advance for each age group and sex. A Box-Cox power transformation was performed. The maximum penalized likelihood

estimation was implemented to develop three smoothed curves: $L(t)$ Box-Cox Power, $M(t)$ median and $S(t)$ variation coefficient. Percentiles were constructed for each component and the overall EAPAF according to the mathematical model proposed by Cole et al.¹¹ The LMS Chart Maker Pro software version 2.3 was used to this end. Instrument validity was established using a multivariate analysis. The extraction of principal components technique, Varimax rotation, Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure, eigenvalues and variance percentage were applied. Cronbach's alpha was used for reliability. Differences between sexes were obtained using the t test for independent samples. A value of $p < 0.001$ was used in all cases. Results were processed and analyzed first using Excel spreadsheets and then, the SPSS 18.0 software.

RESULTS

Out of 19 870 subjects, 3060 adolescents (1702 boys and 1358 girls) completed the survey. They accounted for 15.4% of the target population, considering a 5% precision and a 95% confidence interval (CI).

Their age ranged from 11.0 to 18.9 years old.

Table 1 describes the frequency of sport activity at and outside school and smoking habits.

Validity and reliability values are described in *Table 2*.

The factor analysis evidenced four factors out of 18 interactions. The four dimensions of physical fitness evidenced saturation values above 0.40. Three questions were grouped under the morphological dimension, six under the muscle strength dimension, five under the motor dimension, and four under the cardiovascular dimension. The percentage of instrument explanation reached 54.24%. In terms of reliability, the 18 questions reflected a Cronbach's alpha

TABLE 1. Sport activity and smoking habit ($n = 360$)

	Frequency	Boys ($n = 1702$)	Girls ($n = 1358$)
Sport activity at school	Always	638 (37.5%)	509 (37.5%)
	Sometimes	531 (31.5%)	424 (31.2%)
	Never	533 (31.0%)	425 (31.5%)
Sport activity outside school	Always	558 (32.8%)	459 (33.8%)
	Sometimes	491 (28.8%)	394 (29.0%)
	Never	653 (38.4%)	505 (37.2%)
Smoking habit	Always	532 (31.3%)	425 (31.3%)
	Sometimes	658 (38.7%)	424 (31.2%)
	Never	512 (30.0%)	509 (37.5%)

between 0.82 and 0.85. In general, the EAPAF demonstrated a high level of internal consistency (0.84), as described in *Table 2*.

Each EAPAF dimension separately and all dimensions combined were distributed into the 15th, 50th and 85th percentiles by age and sex.

Table 3 shows smoothed values obtained using the LMS method.

The four EAPAF dimensions were plotted into the 15th, 50th and 85th percentiles by age and sex. These results are shown in *Figure 2*. Values in the morphological dimension were relatively similar across all age groups and between both

sexes. Girls showed a mild reduction over time in the muscle strength, motor and cardiovascular dimensions. On the contrary, among boys, values remained relatively stable.

Table 3 shows comparisons of average and $\pm$ SD values by dimension and the overall EAPAF. No significant differences were observed in the morphological dimension; however, girls had lower values in the muscle strength, motor and cardiovascular dimensions of the EAPAF when compared to boys. In general, boys had a greater self-perception of physical fitness than girls ($p < 0.001$).

TABLE 2. Confirmatory analysis and Cronbach's alpha for validity and reliability of the instrument developed in this study

N°	Dimensions / items	FA	Cronbach's alpha
Morphological dimension			
1.	In general, my weight is within normal ranges for my age and sex.	0.476	0.83
2.	Often, during the development stage, my height is within normal ranges for my age and sex.	0.592	0.83
3.	In general, based on my present nutritional status, I think I belong to the following nutritional status category:	0.554	0.85
	Eigenvalues	1.4	--
	% of explained variance	8.34	--
Muscle strength dimension			
4.	I can usually hang off a bar for 10 seconds or more.	0.632	0.82
5.	In general, I like doing abs.	0.549	0.82
6.	I feel I can easily do push-ups, at least 5 push-ups.	0.612	0.82
7.	I often easily leap over an obstacle (one-foot takeoff to a landing on the other foot), either while walking or jogging.	0.634	0.82
8.	I can pull myself up to the bar (hang from the bar) several times.	0.664	0.82
9.	Level of muscle strength for my age and sex:	0.568	0.82
	Eigenvalues	3.1	--
	% of explained variance	18.2	--
Motor dimension			
10.	I often quickly and easily catch a ball with both hands.	0.537	0.82
11.	In general, I can run at top speed more than 30 meters in a straight line.	0.689	0.82
12.	Given my present physical characteristics, I can run 4 meters at top speed (back and forth more than 6 times).	0.693	0.82
13.	I can easily run and leap over obstacles on a straight line (without knocking down the obstacles)	0.641	0.82
14.	Level of agility for my age and sex:	0.635	0.82
	Eigenvalues	2.7	--
	% of explained variance	15.2	--
Cardiovascular dimension			
15.	I can walk up six flights of stairs without stopping.	0.483	0.83
16.	I can easily jog for more than 15 minutes continuously and without stopping.	0.571	0.82
17.	I can frequently hold my breath for at least 30 seconds.	0.461	0.83
18.	General consideration of my cardiorespiratory fitness:	0.541	0.82
	Eigenvalues	1.6	--
	% of explained variance	12.5	--
	Cronbach's alpha	--	0.84

FA: factor analysis (saturation).

DISCUSSION

The proposed scale allows to assess self-perception of physical fitness among Chilean adolescent boys and girls aged 11.0-18.9 years old. The scale was developed on the basis of previous studies that described the content and structure of physical fitness domains.^{12,13} Actually, the EAPAF covers four domains (morphological, muscle

strength, motor and cardiovascular) that measure physical fitness based on 18 items.

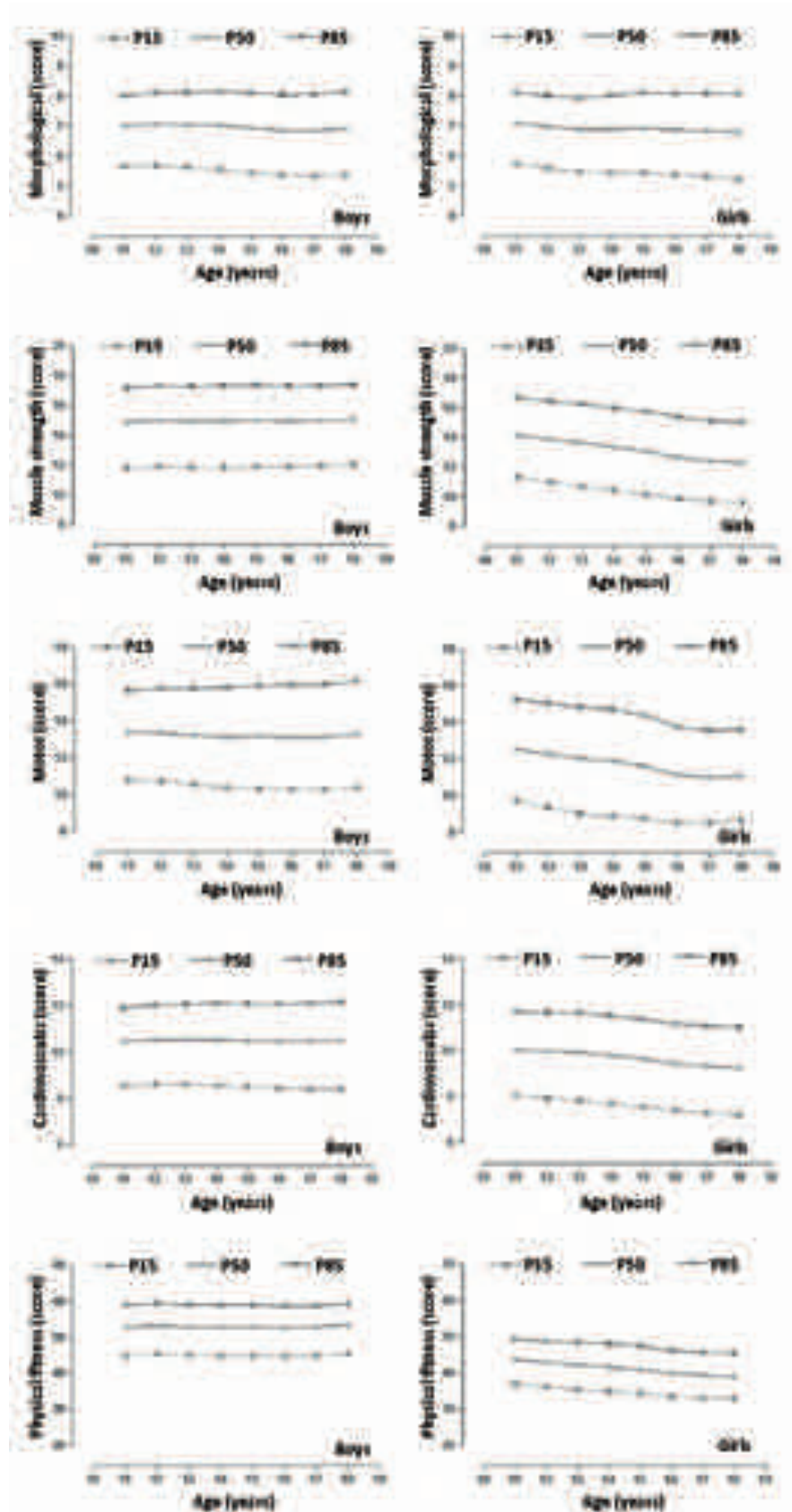
This process is called outcome measure operationalization and is supported by the theoretical correspondence between construct and data.¹⁴ Recommendations made by Pettee et al.¹⁵ were followed, which describe the adoption of a conceptual framework domain to adequately

TABLE 3. Smoothed percentile distribution for the self-perception of physical fitness scale by dimension, age and sex

Age groups (years)	L	M	S	Girls n	P 15	P 50	P 85	L	M	S	Boys n	P 15	P 50	P 85
Morphological dimension														
11.0-11.9	2.8	7.1	0.2	82	5.7	7.1	8.1	2.7	7.0	0.2	95	5.7	7.0	8.0
12.0-12.9	2.7	7.0	0.2	185	5.6	7.0	8.0	2.6	7.1	0.2	152	5.7	7.1	8.1
13.0-13.9	2.5	6.9	0.2	117	5.5	6.9	8.0	2.5	7.1	0.2	200	5.6	7.1	8.1
14.0-14.9	2.4	6.9	0.2	264	5.4	6.9	8.0	2.4	7.0	0.2	275	5.6	7.0	8.2
15.0-15.9	2.3	6.9	0.2	202	5.4	6.9	8.1	2.3	7.0	0.2	208	5.5	7.0	8.1
16.0-16.9	2.2	6.9	0.2	187	5.4	6.9	8.1	2.2	6.9	0.2	264	5.4	6.9	8.1
17.0-17.9	2.1	6.8	0.2	241	5.3	6.8	8.1	2.2	6.9	0.2	352	5.3	6.9	8.1
18.0-18.9	1.9	6.8	0.2	80	5.2	6.8	8.1	2.2	6.9	0.2	156	5.4	6.9	8.2
Muscle strength dimension														
11.0-11.9	1.7	14.2	0.2	82	11.3	14.2	16.7	2.5	14.9	0.2	95	11.8	14.9	17.2
12.0-12.9	1.6	13.9	0.2	185	11.0	13.9	16.5	2.5	15.0	0.2	152	11.9	15.0	17.3
13.0-13.9	1.6	13.6	0.2	117	10.7	13.6	16.3	2.5	15.0	0.2	200	11.9	15.0	17.3
14.0-14.9	1.5	13.4	0.2	264	10.5	13.4	16.0	2.5	15.0	0.2	275	11.9	15.0	17.4
15.0-15.9	1.4	13.1	0.2	202	10.2	13.1	15.8	2.4	15.0	0.2	208	11.9	15.0	17.4
16.0-16.9	1.2	12.7	0.2	187	9.9	12.7	15.4	2.4	15.0	0.2	264	11.9	15.0	17.4
17.0-17.9	1.0	12.4	0.2	241	9.7	12.4	15.1	2.5	15.0	0.2	352	12.0	15.0	17.4
18.0-18.9	0.7	12.3	0.2	80	9.7	12.3	15.0	2.5	15.1	0.2	156	12.1	15.1	17.4
Motor dimension														
11.0-11.9	1.2	12.6	0.2	82	9.7	12.6	15.2	1.9	13.4	0.2	95	10.8	13.4	15.7
12.0-12.9	1.3	12.3	0.2	185	9.4	12.3	15.1	1.5	13.4	0.2	152	10.7	13.4	15.8
13.0-13.9	1.4	12.1	0.2	117	9.0	12.1	14.8	1.3	13.2	0.2	200	10.5	13.2	15.8
14.0-14.9	1.3	11.9	0.2	264	8.9	11.9	14.7	1.1	13.1	0.2	275	10.4	13.1	15.8
15.0-15.9	1.2	11.6	0.2	202	8.8	11.6	14.4	1.0	13.2	0.2	208	10.3	13.2	16.0
16.0-16.9	1.1	11.2	0.2	187	8.5	11.2	13.8	1.0	13.1	0.2	264	10.3	13.1	16.0
17.0-17.9	1.0	11.0	0.2	241	8.5	11.0	13.6	1.0	13.1	0.2	352	10.3	13.1	16.0
18.0-18.9	0.8	11.1	0.2	80	8.7	11.1	13.6	1.0	13.3	0.2	156	10.4	13.3	16.2
Cardiovascular dimension														
11.0-11.9	2.0	10.1	0.2	82	8.1	10.1	11.7	2.7	10.5	0.2	95	8.6	10.5	11.9
12.0-12.9	2.0	10.0	0.2	185	7.9	10.0	11.7	2.5	10.5	0.2	152	8.6	10.5	12.0
13.0-13.9	2.0	9.9	0.2	117	7.8	9.9	11.7	2.4	10.6	0.2	200	8.6	10.6	12.1
14.0-14.9	1.9	9.8	0.2	264	7.7	9.8	11.6	2.3	10.5	0.2	275	8.6	10.5	12.1
15.0-15.9	1.9	9.6	0.2	202	7.6	9.6	11.4	2.3	10.5	0.2	208	8.5	10.5	12.1
16.0-16.9	1.8	9.5	0.2	187	7.4	9.5	11.2	2.3	10.5	0.2	264	8.5	10.5	12.1
17.0-17.9	1.8	9.4	0.2	241	7.3	9.4	11.1	2.3	10.5	0.2	352	8.4	10.5	12.1
18.0-18.9	1.7	9.3	0.2	80	7.2	9.3	11.0	2.3	10.5	0.2	156	8.4	10.5	12.2
EAPAF (total)														
11.0-11.9	2.4	43.7	0.1	82	37.0	43.7	49.3	3.1	53.0	0.1	95	44.9	53.0	59.1
12.0-12.9	2.1	43.0	0.1	185	36.1	43.0	48.8	2.9	53.3	0.1	152	45.3	53.3	59.5
13.0-13.9	1.8	42.3	0.2	117	35.3	42.3	48.4	2.9	53.0	0.1	200	45.1	53.0	59.2
14.0-14.9	1.5	41.8	0.2	264	34.9	41.8	48.1	3.0	52.9	0.1	275	44.9	52.9	59.1
15.0-15.9	1.3	41.0	0.2	202	34.3	41.0	47.4	3.0	52.9	0.1	208	44.9	52.9	59.1
16.0-16.9	1.2	39.9	0.2	187	33.4	39.9	46.2	3.1	52.8	0.1	264	44.8	52.8	58.8
17.0-17.9	1.0	39.3	0.2	241	33.0	39.3	45.6	3.2	52.9	0.1	352	44.9	52.9	58.9
18.0-18.9	0.8	39.0	0.2	80	32.9	39.0	45.3	3.3	53.4	0.1	156	45.4	53.4	59.3

L= asymmetry; M= median; S= variation coefficient; EAPAF= self-perception of physical fitness scale.

FIGURE 2. Percentile curve distribution (15th, 50th and 85th percentiles) using the LMS method for age and sex



develop instrument validation.

In this regard, following the field test, a confirmatory factor analysis (CFA) was developed to validate the scale. During this process, the four domains initially proposed were confirmed.

These results evidenced saturation values above 0.4016 and eigenvalues far above 1.0.¹⁷ Six questions had been previously removed due to saturation values below 0.39, which resulted in an improved percentage of explained variance for the entire instrument of 54.24%.

Basically, and although there are no instruments available to study the validity of self-perception of physical fitness among adolescents using a CFA, the results of this study are similar to those obtained in other studies that assessed physical fitness¹⁸ and similar objectives.¹⁹ In general, studies using CFA seek to contrast substantial theories,¹⁶ which is evidently reflected in the homogeneity of each of its factors and the corresponding items (questions), as determined in this study.

To establish the EAPAF reliability in this study, an internal consistency analysis was performed. Reliability acceptable values range from 0.70 to 0.90.²⁰ The overall scale showed a Cronbach's alpha of 0.84, which evidences a high reproducibility. This value was observed consistently in other similar studies,⁸ given that this is the most widely used coefficient, preferred for studies implementing survey techniques,²¹ especially because it is closely related to saturations reported during the CFA process.²²

It is worth noting that reliability estimations change when the instrument is applied to different populations, so it is necessary to check certain factors that may reduce the reliability coefficient, e.g., item difficulty and instrument length.²³

In this regard, the scale was developed using simple language, easily understood by

adolescents and, considering the number of items (18 questions), could be completed in a reasonable time (10-15 minutes). Therefore, given its characteristics, the EAPAF poses no difficulties in relation to its questions and length, and it is unlikely to make adolescents completing it bored or tired.

In relation to the proposal for standards, the study used the LMS method to establish percentiles by dimension, age and sex. This type of instrument usually helps to classify and/or diagnose an individual's or a population's health status.²⁴ Previous studies have even used this technique to develop references in relation to physical fitness among children and adolescents from a quantitative perspective.^{25,26}

The standards proposed here may be an alternative for follow-up and surveillance of self-perception of physical fitness among adolescents. This is relevant as long as it is used in health care and enables the fast detection of a problem, especially within epidemiological contexts where lack of time, sophisticated equipment use and restricted availability of qualified personnel hinder the possibility of assessing physical fitness in an objective manner.

In this study, the EAPAF is classified into three categories (< p15: low, ≥ p15 to p85: moderate, and > p15: high perception); therefore, in terms of population health, the lowest percentiles may be used as a warning sign given that low physical fitness levels during childhood are associated with a greater risk for cardiovascular disease during adulthood.²⁶ On the contrary, subjects with higher physical fitness levels are associated with a better health status, and this obviously implies doing more physical activity which, as a result, may help to achieve cognitive performance and prevent disease at the level of society.²⁷

Therefore, using this reference at schools is an urgent need in Chile, where a high percentage of

TABLE 4. Comparison of average values and $\pm$ standard deviation of the self-perception of physical fitness scale based on sex

Dimensions	Girls (n= 1358)		Boys (n= 1702)		Both (n= 3060)	
	X	SD	X	SD	X	SD
Morphological	6.70	1.44	6.78	1.40	6.75	1.47
Muscle strength	12.99	2.84	14.62	2.90*	13.91	2.98
Motor	11.58	2.70	13.16	2.70*	12.44	2.86
Cardiovascular	9.46	2.02	10.27	1.90*	9.91	1.99
Level of physical fitness	40.74	6.78	44.87	6.72*	43.02	7.05

* Significant difference ($p < 0.001$) compared to girls. SD: standard deviation.

adolescents have been observed to have physical activity and fitness levels below those included in recommendations.²⁸ In this regard, Physical Education teachers and/or coaches at schools could use percentiles as a basic tool to identify adolescents who have a low self-perception of physical fitness. Consequently, physical activity should be promoted and encouraged to improve physical performance levels among students.

In addition, the comparison between boys and girls showed no differences in the morphological dimension. Mean values were similar. However, in the other dimensions (muscle strength, motor and cardiovascular), boys obtained a higher score than girls.

Clearly, some recent studies reinforce these findings: it has been verified that men do more physical activity than women.^{21,29,30} Such differences may be based on the presence of social determinants that, in general, appear during the critical adolescent stage.³¹ Therefore, factors such as peer and family influence and the type of physical activity program established for each sex may play a significant role in the differences between men and women.

It is necessary to mention some of the limitations of this study. For example, no quantitative assessments of adolescent physical fitness were done, so the instrument lacks cross-validation; besides, data used to develop the references were obtained only from the Maule Region (Chile).

For future studies, we recommend using the EAPAF in other South American countries and Chilean regions, and to implement it in other samples different than the one used here. This study's main purpose is to achieve external validation and, as a result, the possibility of using it globally.

It is also worth noting some of the study's strengths. Given that this study was conducted in a small, representative sample of adolescents, the instrument we developed met quality control filters (validity and reliability) and its use and implementation may be useful and relevant from a subjective perspective to assess physical fitness among adolescents.

Estimations may be done in the following web site: <http://reidebihu.net/cuesaptfisch.php>.

CONCLUSION

The instrument developed in this study is valid and reliable. In addition, the reference proposed is a useful tool to classify adolescents in

relation to their self-perception of physical fitness in the 11.0-18.9 year-old group. Findings suggest that the scale could be used and implemented to monitor physical fitness in situations where it cannot be measured objectively in both the health and education settings. ■

REFERENCES

1. Pangrazi RP, Hastad DN. Fitness in the elementary schools. 2nd ed. Reston: American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance; 1989.
2. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(1):1-11.
3. Clarke HH. Basic understanding of physical fitness. *Pres Counc Phys Fit Sports Res Dig* 1971;1(1).
4. Cveji D, Pejovi T, Ostoji S. Assessment of physical fitness in children and adolescents. *Physical Education and Sport* 2013;11(2):135-45.
5. American Alliance for Health, Physical Education, and Recreation. Youth Fitness Test Manual. Revised edition. Washington DC: AAHPER; 1975.
6. Council of Europe. Testing physical fitness EUROFIT experimental battery: provisional handbook. Strasbourg: Council of Europe; 1983.
7. Ortega FB, Sánchez-López M, Solera-Martínez M, Fernández-Sánchez A, et al. Self-reported and measured cardiorespiratory fitness similarly predict cardiovascular disease risk in young adults. *Scand J Med Sci Sports* 2013;23(6):749-57.
8. Gómez Campos R, De Arruda M, Camargo C, Cossio-Bolaños MA. Confiabilidad de un cuestionario que valora la actividad física en adolescentes normopeso y con exceso de peso. *Nutr Hosp* 2015;31(5):2205-11.
9. Chile. Agencia de Calidad de la Educación. Informe de Resultados SIMCE Educación Física 8.º Básico 2012 para Docentes y Directivos. Santiago de Chile: Agencia de Calidad de la Educación; 2012. [Accessed on: January 18, 2016]. Available at: http://www.agenciaeducacion.cl/wp-content/uploads/2013/08/WEB_IR_8_basico_Ed_Fisica_2012.pdf.
10. Castro-Piñero J, Artero EG, España-Romero V, Ortega FB, et al. Criterion related validity of field-based fitness tests in youth: A systematic review. *Br J Sports Med* 2010;44(13):934-43.
11. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-3.
12. Marsh HW. Physical fitness self-concept: relations of physical fitness to field and technical indicators in boys and girls aged 9-15. *J Sport Exerc Psychol* 1993;15(2):184-206.
13. Jürimäe T, Saar M. Self-perceived and actual indicators of motor abilities in children and adolescents. *Percept Mot Skills* 2003;97(3 Pt 1):862-6.
14. Schmitt FF. Truth: A primer. Boulder: Westview Press; 1995.
15. Pettee KK, Morrow JR Jr, Woolsey AL. Framework for physical activity as a complex and multidimensional behavior. *J Phys Act Health* 2012;9(Suppl 1):S11-8.
16. Batista-Foguet JM, Coenders G, Alonso J. Análisis factorial confirmatorio. Su utilidad en la validación de cuestionarios relacionados con la salud. *Med Clin (Barc)* 2004;122(Supl 1):21-7.
17. Kaiser HF. The application of electronic computers to factor analysis. *Educ Psychol Meas* 1960;20(1):141-51.18.
18. Ryckman RM, Robbins MA, Thornton B, Cantrell P. Development and validation of a physical self-efficacy scale. *J Pers Soc Psychol* 1982;42(5):891-900.

19. Pino JL, Díaz C, López MA. Construcción y validación de un cuestionario para medir conductas y hábitos alimentarios en usuarios de la atención primaria de salud. *Rev Chil Nutr* 2011;38(1):41-51.
20. Oviedo HC, Campo-Arias A. Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. *Rev Colomb Psiquiatr* 2005;34(4):572-80.
21. Cossio-Bolaños MA, Viveros-Flores A, Castillo-Retamal M, Vargas-Vitoria R, et al. Patrones de actividad física en adolescentes en función del sexo, edad cronológica y biológica. *Nutr Clin Diet Hosp* 2015;35(2):41-7.
22. Cortina JM. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *J Appl Psychol* 1993;78(1):98-104.
23. Gregory RJ. Psychological testing: history, principles and applications. Boston: Allyn and Bacon: 1992.
24. Conde W, Monteiro CA. Body mass index cutoff points for evaluation of nutritional status in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(4):266-72.
25. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Moreno LA, et al. Bajo nivel de forma física en los adolescentes españoles. Importancia para la salud cardiovascular futura (Estudio AVENA). *Rev Esp Cardiol* 2005;58(8):898-909.
26. Santos R, Mota J, Santos DA, Silva AM, et al. Physical fitness percentiles for Portuguese children and adolescents aged 10-18 years. *J Sports Sci* 2014;32(16):1510-8.
27. Åberg MA, Pedersen NL, Torén K, Svartengren M, et al. Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. *Proc Natl Acad U S A* 2009;106(49):20906-11.
28. Garber MD, Sajuria M, Lobelo F. Geographical Variation in Health-Related Physical Fitness and Body Composition among Chilean 8th Graders: A Nationally Representative Cross-Sectional Study. *PloS One* 2014;9(9):e108053.
29. Biddle SJH, Gorely T, Stensel DJ. Health-enhancing physical activity and sedentary behaviour in children and adolescents. *J Sports Sci* 2004;22(8):679-701.
30. Trost SG, Rosenkrantz RR, Dziewaltowski D. Physical activity levels among children attending after school programs. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(4):622-9.
31. Pate RR, Dowda M, O'Neill JR, Ward DS. Change in physical activity participation among adolescent girls from 8th to 12th grade. *J Phys Act Health* 2007;4(1):3-16.

ANNEX

QUESTIONNAIRE ON SELF-PERCEPTION OF PHYSICAL FITNESS

Name: _____. Date of birth: (day) / (month) / (year). Sex: M / F. Geographic area of residence: urban/rural. Parents' qualifications: professional / technical / trade. Do you do any sport at school?: yes / sometimes / never. Do you do any physical activity outside school?: _____. Do you smoke?: always/sometimes/never.

Mark the answer with an X. You can only mark one option.

1. In general, my weight is within normal ranges for my age and sex.	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
2. Often during the development stage, my height is within normal ranges for my age and sex.	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
3. In general, based on my present nutritional status, I think I belong to the following nutritional status category:	EW (3)	Normal (2)	LW (1)
4. I can usually hang off a bar for 10 seconds or more.	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
5. In general, I like doing abs.	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
6. I feel I can easily do push-ups, at least, 5 push-ups.	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
7. I often easily leap over an obstacle (one-foot takeoff to a landing on the other foot), either while walking or jogging.	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
8. I can pull myself up to the bar (hang from the bar) several times.	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
9. Level of muscle strength for my age and sex:	Good (3)	Acceptable (2)	Poor (1)
10. I often quickly and easily catch a ball with both hands.	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
11. In general, I can run at top speed more than 30 meters in a straight line.	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
12. Given my present physical characteristics, I can run 4 meters at top speed (back and forth more than 6 times).	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
13. I can easily run and leap over obstacles on a straight line (without knocking down the obstacles).	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
14. Level of agility for my age and sex:	Good (3)	Acceptable (2)	Poor (1)
15. I can walk up six flights of stairs without stopping.	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
16. I can easily jog for more than 15 minutes continuously and without stopping.	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
17. I can frequently hold my breath for at least 30 seconds.	SA (3)	NAND (2)	SD (1)
18. General consideration of my cardiorespiratory fitness:	Good (3)	Acceptable (2)	Poor (1)

SA: strongly agree; NAND: neither agree nor disagree; SD: strongly disagree; EW: excess weight;

NW: normal weight; LW: low weight.

Concentración de insulina e índices de insulinosensibilidad en niños y adolescentes sanos

Insulin level and insulin sensitivity indices among healthy children and adolescents

Bioq. María G. Ballerini^a, Dr. Ignacio Bergadá^a, Bioq. María E. Rodríguez^a, Dra. Ana Keselman^a, Dra. Viviana S. Bengolea^b, Dra. Viviana Pipman^c, Dr. Horacio M. Domené^a, Dr. Héctor G. Jasper^a y Dra. María G. Ropelato.^a

a. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Fundación de Endocrinología Infantil (FEI), División de Endocrinología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
b. Servicio de Pediatría del Hospital Fernández.
c. Servicio de Pediatría del Hospital Tornú. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Bioq. María G. Ballerini,
mgballerini@cedie.org.ar

Financiamiento:
El presente trabajo fue realizado con subsidios otorgados por el Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Bioq. María G. Ballerini y la Dra. María G. Ropelato, y el subsidio PICT 2010-1916/CONICET a los Dres. Héctor G. Jasper y María G. Ropelato como investigadores responsables del proyecto.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 25-10-2015
Aceptado: 6-4-2016

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 ($r^2 = 0,38$; $p < 0,0001$). Los niños prepuberles $> 7,5$ años presentaron mayores valores de insulina [mediana (Pc3 y Pc97) $\mu\text{UI/mL}$: 5,0 (1,7-9,6)] que los prepuberles $\leq 7,5$ 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 puberles presentaron niveles más elevados de insulina y de HOMA-IR respecto de los niños prepuberles ($p < 0,001$).

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.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.329>

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la diabetes tipo 2 (DM 2) está aumentando, y, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), crece el riesgo de esta patología en niños.¹ La obesidad se asocia a hiperinsulinismo e insulinoresistencia, y, probablemente, con el tiempo, conduzcan a una intolerancia a la glucosa y al desarrollo de DM 2.² Kelly y col., demostraron, en niños latinoamericanos con sobrepeso, un deterioro de la función de la célula β .³ El modelo de análisis mínimo de Bergman y las técnicas de "clamp" hiperinsulinémico e hiperglucémico se consideran de referencia para la evaluación de insulinosensibilidad, aunque resultan invasivas en la práctica pediátrica.⁴⁻⁶ Alternativamente, se han propuesto índices subrogantes o estimadores simples de insulinosensibilidad e insulinoresistencia, que surgen de cálculos matemáticos que utilizan la insulinemia y glucemia en ayuno o posestímulo en la pruebas de tolerancia oral a la glucosa.⁶⁻⁸ Estos índices, validados en pediatría, brindan información similar a los métodos referentes en situaciones fisiológicas y patológicas.^{8,9} Sin embargo, los laboratorios clínicos utilizan métodos para medir la insulina proveniente de laboratorios fabricantes que no brindan valores de referencia (VR) para la etapa pediátrica, lo que limita la interpretación del resultado de insulina en niños y adolescentes.¹⁰ En consecuencia, es necesario que los

laboratorios especializados en endocrinología pediátrica colaboren con la obtención de VR de insulina para el método que utilizan.

La insulinosensibilidad disminuye con la pubertad.^{11,12} La mayor secreción de insulina en esta etapa se ha explicado, en parte, por el incremento del índice de masa corporal (IMC), los esteroides sexuales y por el sistema de hormona de crecimiento (*growth hormone*; GH, por sus siglas en inglés) y niveles del factor de crecimiento insulinosímil tipo I (IGF-I),^{11,12} mientras que la influencia del sexo es controvertida.^{8,13,14} Además, la insulinoresistencia se asocia a dislipidemias, en especial, al aumento de triglicéridos.¹⁵ Teniendo en cuenta que la insulinoresistencia puede estar presente aun antes de instaurarse el estado de hiperglucemia en ayuno,² la evaluación de la insulinosensibilidad y la insulinoresistencia con adecuados VR en la etapa pediátrica es importante, especialmente en el seguimiento de niños con factores de riesgo relacionados con DM 2.

El objetivo del estudio fue describir la variación de la concentración de insulina en ayuno y de los índices glucemia/insulina (G/Ins), del modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance*; HOMA-IR, por sus siglas en inglés) y del índice cuantitativo de la sensibilidad a la insulina (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; QUICKI, por sus siglas en inglés) con parámetros clínicos, auxológicos y marcadores bioquímicos de acción de la hormona de crecimiento y del perfil lipídico en niños y adolescentes sanos a fin de obtener VR pediátricos.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, que incluyó niños sanos con edades comprendidas entre 1 y 18 años durante el período 2010-2014. Los criterios de inclusión fueron recién nacidos a término, sin antecedentes de bajo peso al nacer, con proporciones corporales normales, estatura entre el percentilo 3 y el 97, adecuación del peso para la talla de 90%-110%, examen físico normal, adecuada ingesta calórica, sin enfermedad clínica conocida en el momento del estudio, desarrollo físico madurativo acorde a su edad.¹⁶ Se excluyeron niños y adolescentes que estuvieran tomando medicación en el momento del estudio. Los niños sanos del presente trabajo conformaron el grupo control en un estudio clínico que incluyó, además, a pacientes con baja estatura de causa desconocida, en los que se

evaluaron variantes en el gen *IGFALS*.¹⁷ Se evaluó el IMC según Cole y col., y el estadio puberal (EP) según Tanner.¹⁸⁻²⁰ El grupo prepuberal fue categorizado según la edad teniendo en cuenta la primera infancia (menores de 5 años) y los de 5 años o más se subcategorizaron en dos grupos según la mediana de edad cronológica (8,0 años) a fin de poder evaluar los cambios en la insulinosensibilidad en la peripubertad.^{21,22}

Se estimó un tamaño muestral de 147 niños (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/37589>), considerando la variabilidad biológica interindividual de insulina del 58,3% (<https://www.westgard.com/biodatabase3.htm>), confianza del 95% y precisión absoluta de $\pm 8\%$. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez y de los respectivos comités de los Hospitales Fernández y Tornú de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Los padres, tutores o representantes legales prestaron previamente, tras haber recibido la información adecuada en forma verbal y escrita, su consentimiento informado y los niños mayores de 8 años dieron su asentimiento.

La concentración de insulina en suero se determinó luego de un ayuno de 12 h utilizando dos métodos. Uno fue un ensayo quimioluminiscente (Ins-QML; IMMULITE® 2000-Siemens) durante los primeros dos años del estudio. Luego, dado que se implementó un cambio de metodología en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, se utilizó otro método electroquimioluminiscente (Ins-ECLIA; Cobas e-411-Roche). Ambos métodos están estandarizados frente a la preparación de referencia de la OMS (NIBSC, 1^{er} estándar IRP 66/304). Debido a que, actualmente, en nuestro laboratorio, se utiliza la metodología Ins-ECLIA, y a fin de poder establecer VR para un mismo método, se compararon los métodos Ins-QML y Ins-ECLIA usando 109 sueros frescos (que no correspondían a los sueros de los niños incluidos en este estudio) mediante análisis de *ratio-plot* y Passing-Bablok.²² El análisis de *ratio-plot* demostró que el 97% de las relaciones entre Ins-ECLIA e Ins-QML estuvieron comprendidas dentro del intervalo de predicción del 95% calculado ($1,27 \pm 0,91$), sin observarse un efecto de dosis en el rango de insulina evaluado ($p = 0,17$). Según regresión de Passing-Bablok, la Ins-ECLIA mide un 30% más respecto del método Ins-QML, con sesgo constante negativo de $0,8 \mu\text{UI/mL}$. Se

obtuvo la siguiente ecuación, que fue utilizada para corregir valores de concentración de insulina obtenida previamente por el método Ins-QML:²³ (Ins-ECLIA ($\mu\text{UI/mL}$) = $1,30 \times \text{Ins-QML} (\mu\text{UI/mL}) - 0,8$). La concentración de insulina poscorrección matemática fue verificada mediante el protocolo EP-28 de las "Clinical and Laboratory Standards Institute Guidelines" (<http://clsi.org/>). El método Ins-ECLIA presentó coeficientes de variación porcentual interensayo e intraensayos < 4%. El valor de referencia de insulina sugerido por el fabricante en el anexo del kit es de 2,6 a 24,9 $\mu\text{UI/mL}$, sin especificar edad, sexo ni desarrollo puberal.

La concentración de glucosa, colesterol total y triglicéridos se determinó en equipo Hitachi912-Roche (CV% < 5%).

Para la evaluación de la sensibilidad a la insulina, se calcularon los índices G/Ins: [$G (\text{mg/dL}) \div \text{Ins} (\mu\text{UI/mL})$]; HOMA-IR: [$(\text{Ins} (\mu\text{UI/mL}) \times G (\text{mmoles/L})) / 22,5$] y QUICKI [$1 / (\log \text{Ins} (\mu\text{UI/mL}) + \log G (\text{mg/dL}))$]. Se consideró el percentilo 3 como mínimo nivel esperado en niños y adolescentes sanos para el índice G/Ins. Para el resto de los estimadores, se utilizó el percentilo 97 como valor máximo deseable.

La concentración de insulina e índices se expresaron como *puntaje de desvío estándar* (SDE). Se utilizó la correlación múltiple para identificar variables asociadas a la variación de insulina y el análisis Kruskal-Wallis para evaluar las variaciones de IMC, insulina e índices según EP en un mismo sexo. Se comparó la mediana y el rango

de los SDE de insulina e índices subrogantes de insulinosensibilidad en los cuartiles inferior (Q1) y superior (Q4) de la concentración de colesterol y triglicéridos y de los SDE IGF-I mediante el test de Mann-Whitney. En todos los casos, se consideró diferencia estadísticamente significativa para un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El estudio incluyó 122 niñas y 104 niños, que fueron agrupados según el sexo y el EP en prepuberales (EP I), subdivididos, a su vez, en 3 rangos etarios, y puberales (EP II-III, IV y V). Los parámetros clínicos, auxológicos y de la concentración de insulina se presentan en la *Tabla 1*.

La concentración de insulina en suero aumentó en asociación con la edad, el IMC, el EP, la concentración de IGF-I y triglicéridos ($r^2 = 0,38$; $p < 0,0001$). En el grupo prepuberal, se observó una asociación positiva de la concentración de insulina con la edad sin observarse cambios en el IMC (*Figura 1*). Teniendo en cuenta esta observación, los niños del EP I se reanalizaron según la mediana de edad cronológica del grupo EP I total, y se obtuvo que los niños > 7,5 años presentaron mayores niveles de insulina que los niños $\leq 7,5$ años [mediana y (rango Pc3-Pc97) 5,0 (1,7-9,6) $\mu\text{U/mL}$ versus 2,9 (1,3-10,9) $\mu\text{U/mL}$; $p < 0,01$] (*Figura 1.B*). El incremento observado en la insulina en los prepúberes de mayor edad no fue acompañado por cambios en el IMC (*Figura 1.A*). En la *Tabla 2*, se muestran

TABLA 1: Características clínicas y concentración de insulina en ayuno en 226 niños y adolescentes sanos

	n	Edad (años)	Talla SDE	IMC (Kg/m ²)	Insulina ($\mu\text{UI/mL}$)
Niñas					
EP I a	16	3,2 $\pm$ 1,1	0,1 $\pm$ 1,1	16,1 (14,1-18,1)	2,9 (1,6-6,4)
EP I b	23	6,6 $\pm$ 0,9	0,4 $\pm$ 1,1	16,4 (14,1-18,2)	2,8 (1,7-7,9)
EP I c	23	9,3 $\pm$ 1,1	0,0 $\pm$ 0,7	16,8 (14,2-19,8)	4,5 (1,7-8,9)
EP II-III	19	10,9 $\pm$ 0,9	0,6 $\pm$ 1,0	17,6 (14,9-20,9)	6,7 (1,8-11,9)
EP IV	33	13,9 $\pm$ 1,6	0,2 $\pm$ 0,8	19,8 (16,5-24,0)	7,5 (2,5-16,9)
EP V	8	15,3 $\pm$ 1,3	0,3 $\pm$ 1,3	20,8 (17,6-26,3)	7,8 (3,8-12,7)
Varones					
EP I a	14	2,8 $\pm$ 1,1	0,4 $\pm$ 0,9	15,9 (14,7-17,2)	2,9 (1,3-5,8)
EP I b	23	6,5 $\pm$ 0,9	0,3 $\pm$ 1,0	16,1 (14,2-18,3)	2,8 (1,8-12,6)
EP I c	23	10,1 $\pm$ 1,4	0,1 $\pm$ 1,0	16,6 (14,5-20,3)	5,3 (1,8-9,7)
EP II-III	15	12,3 $\pm$ 1,3	0,0 $\pm$ 1,2	18,7 (16,4-22,8)	6,6 (2,6-13,1)
EP IV	10	13,8 $\pm$ 1,2	0,8 $\pm$ 1,4	19,3 (17,7-24,3)	6,0 (2,3-7,6)*
EP V	19	14,9 $\pm$ 1,4	0,6 $\pm$ 1,3	20,3 (17,1-22,8)	5,2 (1,8-12,8)*

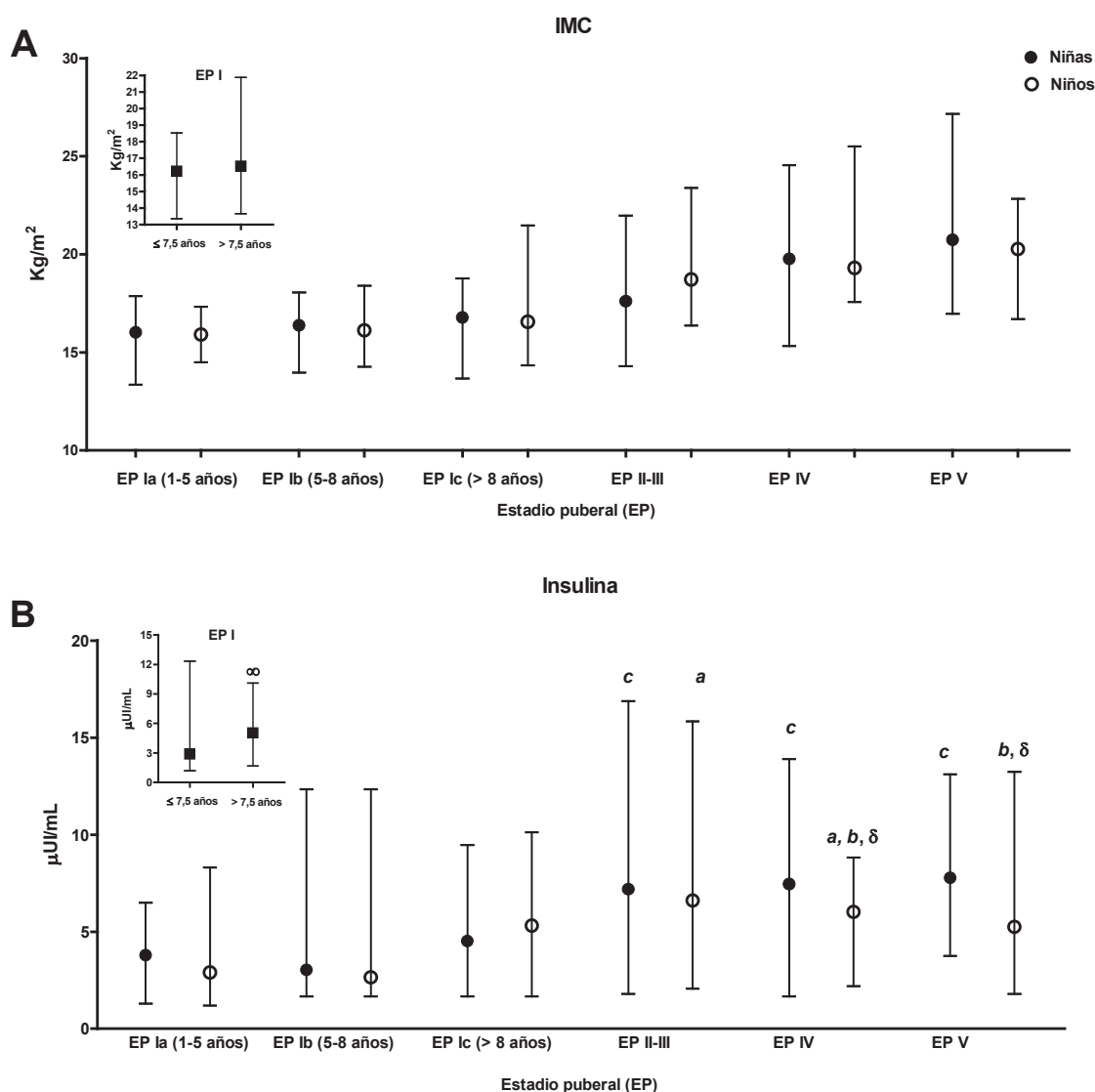
Los datos clínicos y concentración de insulina en niñas y niños sanos se presentan según estadio puberal (EP) y sexo.

La edad y el puntaje de desvío de talla se expresan en media y desvío estándar (DE); los datos de índice de masa corporal (IMC) e insulina se expresan en mediana y rango de percentilos 3 y 97. * $p < 0,05$ versus niñas de igual EP.

los VR para la concentración de insulina del grupo de niños estudiados. En particular, para el grupo prepuberal, se establecieron dos rangos de VR según la edad: niños menores y mayores de 7,5 años. La concentración de insulina en los grupos puberales fue siempre más elevada que en los prepúberes. Si bien se observó una mayor concentración de insulina en el inicio de la pubertad clínica (EP II-III), no se obtuvieron

cambios significativos durante el progreso de la pubertad en las niñas o niños ($p = 0,56$ y $p = 0,88$, respectivamente). La concentración de insulina fue más elevada en el grupo total de niñas respecto de los varones $[6,0 (1,3-17,8) \mu\text{U}/\text{mL}$ versus $4,6 (1,8-15,2) \mu\text{U}/\text{mL}$, $p < 0,05$]. Según el EP, las niñas presentaron una concentración de insulina significativamente mayor en la pubertad avanzada (EP IV y EP V) respecto de los varones

FIGURA 1: Variación del índice de masa corporal (A) y la concentración de insulina en ayuno (B) con la edad cronológica, el estadio puberal y el sexo en 226 niños sanos



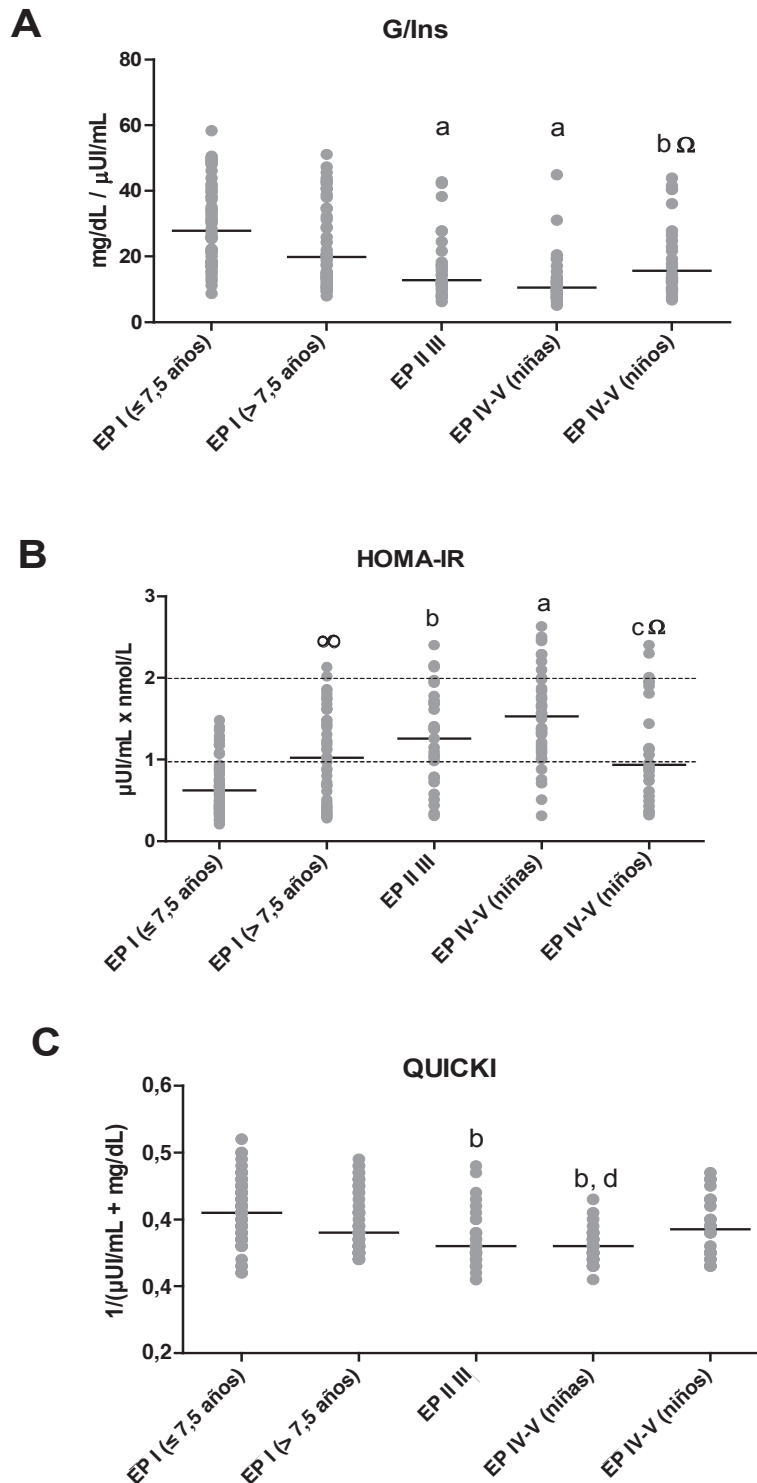
IMC: índice de masa corporal; EP: estadio puberal.

La figura muestra los datos de índice de masa corporal e insulina del grupo prepuberal (EP I) divididos según su mediana de edad cronológica (7,5 años). Los datos se presentan como mediana y rango inferior y superior para cada grupo.

a: $p < 0,05$ versus EP I a y EP I b; b: $p < 0,05$ versus EP I a; c: $p < 0,001$ versus EP I a, I b y I c; δ: niños versus niñas de igual EP.

En la figura del anexo, ∞: $p < 0,01$ versus EP I ≤ 7,5 años.

FIGURA 2: Variación de los índices G/Ins (A), HOMA-IR (B) y QUICKI (C) con la edad cronológica, el estadio puberal y el sexo en 226 niños sanos



G/Ins: índice glucemia/insulina; EP: estadio puberal; HOMA-IR: índice del modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina; QUICKI: índice cuantitativo de la sensibilidad a la insulina.

Los puntos indican los datos individuales de cada niño estudiado y la línea horizontal, la mediana del grupo.

a: $p < 0,001$ versus EP I; b: $p < 0,01$ versus EP I $\leq 7,5$ años; c: $p < 0,05$ versus EP I $\leq 7,5$ años; d: $p < 0,05$ EP IV-V niñas versus EP I $> 7,5$ años; ∞ : $p < 0,01$ versus EP I $\leq 7,5$ años; Ω : $p < 0,05$ EP IV-V niños versus niñas de igual EP.

(Tabla 1 y Figura 1.B). En la Tabla 2, se muestran los VR establecidos para el grupo puberal separado para niñas y varones.

Los índices G/Ins, HOMA-IR y QUICKI variaron con la pubertad ($p < 0,0001$; Figura 2). El HOMA-IR fue el único índice que mostró cambios en la insulinosensibilidad durante la prepubertad, y se obtuvieron valores más elevados en el grupo de niños $> 7,5$ años. Los índices G/Ins y HOMA-IR mostraron menores y mayores valores respectivamente, en las niñas en pubertad avanzada respecto de los niños de similar EP. En la Tabla 2, se muestran los valores de referencia pediátricos establecidos para los índices G/Ins, HOMA-IR y QUICKI.

Para analizar la asociación entre marcadores lipídicos y de acción de GH con la insulinosensibilidad en estos niños sanos, se decidió expresar los valores de insulina e índices subrogantes en SDE (utilizando los VR obtenidos en este trabajo) a fin de corregirlos por variaciones en la edad, género y EP. Los niños con mayor concentración de triglicéridos (cuartil superior: Q4) presentaron niveles estadísticamente mayores de SDE de insulina (media $\pm$ DE: $0,2 \pm 1,2$) y del índice HOMA-IR ($0,4 \pm 1,5$) y menores valores de G/Ins ($0,0 \pm 0,9$) respecto de los valores en Q1 (insulina: $-0,3 \pm 0,8$; HOMA-IR: $-0,2 \pm 0,9$; G/Ins: $0,4 \pm 1,1$; $p < 0,05$). En forma similar, los niños con SDE IGF-I en el Q4 presentaron mayores valores de SDE insulina ($0,1 \pm 0,8$ vs. $-0,4 \pm 0,8$; $p < 0,001$) y SDE HOMA-IR ($0,5 \pm 1,1$ vs. $-0,2 \pm 1,1$; $p < 0,001$) y menores de G/Ins ($0,0 \pm 0,9$ vs. $0,2 \pm 1,2$; $p < 0,01$) respecto del Q1.

DISCUSIÓN

Los índices que utilizan la concentración basal de glucosa e insulina son útiles para detectar

cuadros de insulinoresistencia precozmente en la etapa pediátrica y tomar conductas que ayuden a revertir el cuadro. Sin embargo, en pediatría, existe escasa información sobre VR de insulina en ayuno y para los subrogantes de insulinosensibilidad.^{24,25} Cabe destacar que los fabricantes de inmunoensayos para medición de insulina sugieren un único rango de insulinemia obtenido en población adulta sin especificar una referencia para la infancia y la adolescencia. Es, entonces, una fuerte recomendación que los laboratorios especializados en endocrinología pediátrica colaboren con la obtención de VR de insulina para el método que utilizan.

En una revisión de Ten y MacLaren,²⁵ se define insulinoresistencia en niños a una concentración de insulina basal en suero ≥ 15 μ UI/mL, sin discriminar por edad ni EP. En niños prepúberes europeos, se obtuvo una concentración de $9,5$ μ UI/mL como valor superior utilizando el mismo método que nuestro estudio.²⁶ Nuestro trabajo mostró la conocida variación de insulina con el IMC, la edad, el EP, la concentración de IGF-I y, en menor medida, con el sexo,^{11,12,21,26,27} lo que sugiere su consideración para definir VR pediátricos. La concentración de insulina aumentó a edades peripuberales, y se manifestaron cambios en la insulinosensibilidad antes del inicio de la pubertad clínica. Jeffery y col., observaron un incremento de insulina alrededor de los 7 años, antes del aumento de la hormona luteinizante (*luteinizing hormone*; LH, por sus siglas en inglés) y aparición de signos clínicos puberales.²⁸ El aumento de la adiposidad, de los andrógenos adrenales y del IGF-I explicarían la menor insulinosensibilidad antes del inicio puberal. Apoyando estas hipótesis, nuestro grupo de trabajo observó

TABLA 2: Valores de referencia de insulina en ayuno y de los índices G/Ins, HOMA-IR y QUICKI obtenidos en 226 niños sanos

Grupo	Insulina	G/Ins	HOMA-IR	QUICKI
Prepuberal (n= 122)				
≤ 7,5 años	3,5 (1,6-10,9)	24 (10-50)	0,7 (0,3-1,9)	0,40 (0,33-0,49)
> 7,5 años	2,9 (1,3-10,9)	29 (12-50)	0,6 (0,3-1,4)	0,41 (0,32-0,50)
	5,0 (1,7-9,6)	20 (10-47)	1,1 (0,3-2,0)	0,38 (0,34-0,48)
Puberal (n= 104)				
Niñas	7,1 (1,9-16,9)	14 (7,9-44)	1,4 (0,3-2,5)	0,37 (0,32-0,47)
Niños	6,7 (1,8-16,9)	12 (7,9-44)	1,6 (0,3-2,6)	0,36 (0,31-0,47)
	7,3 (2,2-12,9)	16 (8,0-44)	1,1 (0,3-2,4)	0,38 (0,32-0,47)

G/Ins: índice glucemia/insulina; HOMA-IR: índice del modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina; QUICKI: índice cuantitativo de la sensibilidad a la insulina.

La concentración de insulina (μ UI/mL) e índices G/Ins [G (mg/dL) e Ins (μ UI/mL)];

HOMA-IR [$(\text{Ins} (\mu\text{UI/mL}) \times G (\text{mmoles/L}) / 22,5)$] y QUICKI [$1 / (\log \text{Ins} (\mu\text{UI/mL}) + \log G (\text{mg/dL}))$] se presentan como mediana y rango de percentilos 3 y 97.

que la concentración de 17-hidroxiprogesterona (precursor de andrógenos) y de los niveles de IGF-I en niños sanos a edades peripuberales fueron significativamente mayores comparados con prepúberes de menor edad.^{21,23} En la pubertad, la concentración de insulina aumentó respecto de la prepubertad, con dimorfismo sexual en la pubertad avanzada. La menor insulinosensibilidad en las niñas puberales, posiblemente, se deba a una mayor secreción de GH en las niñas en la pubertad^{29,30} o diferencias en la acción periférica de insulina en ambos sexos.¹³ Sin embargo, se ha demostrado en varones después del EP V que la insulinoresistencia aumentaría, así como también el riesgo cardiovascular.³¹

Los resultados de nuestro estudio podrían estar afectados por el cambio de metodología para la medición de insulina que ocurrió en su transcurso. Sin embargo, hemos realizado los controles de calidad en el desempeño de ambas metodologías, que aseguran que los posibles desvíos entre métodos no son significativos en la interpretación de los resultados. En consecuencia, proponemos que un valor de insulina en ayunas $> 10 \mu\text{UI/mL}$ en prepúberes y de $17 \mu\text{UI/mL}$ y $13 \mu\text{UI/mL}$ en niñas y niños púberes, respectivamente, podrían alertar a los pediatras sobre un posible estado de insulinoresistencia y profundizar el estudio del estado de la homeostasis de glucosa.

Los valores de los índices subrogantes de insulinosensibilidad están fuertemente influenciados por el método para medir insulina, y, con frecuencia, se observan diferencias publicadas por diversos autores, especialmente para el índice más difundido HOMA-IR.^{8-13,26,32} En el presente estudio, los índices calculados mostraron las diferencias en la insulinosensibilidad con el desarrollo puberal en forma similar a la insulina basal. Schwartz y col., encuentran una modesta correlación de los subrogantes de insulinosensibilidad con las pruebas de referencia ("*clamps*") en niños y adolescentes, y sugieren que los índices no ofrecen una ventaja adicional respecto de la insulinemia basal.³³ Solo la concentración de insulina y el HOMA-IR mostraron los cambios en la insulinosensibilidad durante la prepubertad. Las diferencias en la prepubertad y durante el desarrollo puberal fueron previamente reportadas.^{8,26-28} De acuerdo con nuestros resultados, un valor de HOMA-IR superior a 1,4, 2,0 y 2,6 en niños prepúberes menores y mayores de 7,5 años y púberes,

respectivamente, y un valor de G/Ins inferior a 10 sugerirían algún grado de insulinoresistencia en niños y adolescentes. Nuestro trabajo propone VR para índices simples de glucemia e insulinemia obtenidos en condiciones de ayuno; sin embargo, existen otros índices que reflejan la sensibilidad a la insulina en condiciones basales y en estado posabsortivo.⁷

Los valores de SDE de insulina y del HOMA-IR en el cuartil superior de la concentración de triglicéridos fueron mayores respecto al cuartil inferior, lo que demuestra que, en los niños más insulinosensibles, la concentración de triglicéridos es menor. Los defectos en los procesos de esterificación y reesterificación de los ácidos grasos libres en el tejido adiposo y una reducción en la acción inhibitoria de la insulina sobre la enzima lipasa hormonosensible (responsable de la lipólisis de triglicéridos dentro del adipocito) constituyen manifestaciones tempranas de insulinoresistencia, detectables, incluso, antes del establecimiento de la hiperglucemia posprandial o del ayuno.³⁴ En consecuencia, el aumento transitorio y fisiológico de la insulina e insulinoresistencia durante la pubertad podrían potenciarse en aquellos niños con mayor grasa visceral y constituir un factor de riesgo de dislipemias, hipertensión y DM 2 durante la adolescencia.³⁵

CONCLUSIÓN

Este trabajo establece VR para la concentración de insulina en ayuno y para los índices subrogantes de insulinosensibilidad e insulinoresistencia más comúnmente utilizados. Estos parámetros ponen de manifiesto los cambios fisiológicos en la insulinosensibilidad y su asociación con la concentración de IGF-I y triglicéridos; este último es uno de los componentes del metabolismo lipídico más afectados en la patogénesis de la insulinoresistencia. Los VR de insulina en ayuno y de los índices subrogantes obtenidos en esta etapa de la vida resultan de aplicabilidad directa para el pediatra y pueden alertarlos sobre un posible estado de insulinoresistencia y profundizar el estudio del estado de la homeostasis de glucosa y del perfil lipídico, en especial, en niños con obesidad y/o con antecedentes familiares de DM 2. Resta evaluar la eficacia diagnóstica de los indicadores propuestos en patologías endocrinológicas y no endocrinológicas asociadas a alteraciones en el metabolismo de la glucosa. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen al equipo de salud integrado por médicos, bioquímicos, técnicos y enfermeros de la División de Endocrinología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Hacen especial mención a las técnicas de laboratorio Ana María Montese, Mónica Campos, Carina Morelli y Silvina González de la Sección Laboratorio de Endocrinología, División de Endocrinología, Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez, y a las bioquímicas María Julieta Gastaldi y Paula Scaglia, la Dra. Liliana Karabatas y la Lic. Susana Mancini del Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE)-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Día Programa de la OMS. [Acceso: 6 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/es/>.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104(6):787-94.
- Kelly LA, Lane CJ, Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, et al. Pubertal changes of insulin sensitivity, acute insulin response and β -cell function in overweight Latino youth. *J Pediatr* 2011;158(3):442-6.
- Arslanian SA. Clamp techniques in paediatrics: what have we learned? *Horm Res* 2005;64(Suppl 3):16-24.
- Bergman RN. Minimal model: perspective from 2005. *Horm Res* 2005;64(Suppl 3):8-15.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(5):299-306.
- Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22(9):1462-70.
- Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogates estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004;144(1):47-55.
- Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004;27(2):314-9.
- Werner M, Tönjes A, Stumvoll M, Thiery J, et al. Assay-dependent variability of serum insulin levels during oral glucose tolerance test: influence on reference intervals for insulin and on cut-off values for insulin sensitivity indices. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(2):240-6.
- Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50(11):2444-50.
- Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res* 2006;60(6):759-63.
- Hoffman RP, Vicini P, Sivitz WJ, Cobelli C. Pubertal adolescent male-female differences in insulin sensitivity and glucose effectiveness determined by the one compartment minimal model. *Pediatr Res* 2000;48(3):384-8.
- Vistisen B, Hellgren LI, Vadset T, Scheede-Bergdahl C, et al. Effect of gender on lipid-induced insulin resistance in obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008;158(1):61-8.
- Laakso M, Sarlund H, Mykkanen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1990;10(2):223-31.
- Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(2):126-33.
- Domené HM, Scaglia PA, Martínez AS, Keselman AC, et al. Heterozygous IGFALS gene variants in idiopathic short stature and normal children: impact on height and the IGF system. *Horm Res Paediatr* 2013;80(6):413-23.
- Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73(1):25-9.
- Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
- Marshall WA, Tanner JM. Variation in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13-23.
- Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M, et al. Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1389-93.
- Ballerini MG, Chiesa A, Morelli C, Frusti M, et al. Serum concentration of 17 α -hydroxyprogesterone in children from birth to adolescence. *Horm Res Paediatr* 2014;81(2):118-25.
- Ballerini MG, Domené HM, Scaglia P, Martínez A, et al. Association of serum components of the GH-IGFs-IGFBPs system with GHR-exon 3 polymorphism in normal and idiopathic short stature children. *Growth Horm IGF Res* 2013;23(6):229-36.
- Mansoub S, Chan MK, Adeli K. Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Clin Biochem* 2006;39(6):569-87.
- Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2526-39.
- Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC, Buck C, et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(Suppl 2):S39-47.
- Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, et al. Gender and tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1):172-8.
- Jeffery AN, Metcalf BS, Hosking J, Streeter AJ, et al. Age before stage: insulin resistance rises before the onset of puberty: a 9-year longitudinal study (EarlyBird 26). *Diabetes Care* 2012;35(3):536-41.
- Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash AL. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescent with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(4):920-6.
- Ballerini MG, Ropelato MG, Domené H, Gutierrez M, et al. Effect of IGF-I-ternary complex formation (TCF) on estimates of insulin sensitivity (ISes) in normal children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(Suppl 3):1071.
- Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Steffen LM, et al. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females. *Circulation* 2008;117(18):2361-8.
- Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol* 2015. Epub 2015 Jun 13.
- Schwartz B, Jacobs DR Jr, Moran A, Steinberger J, et al. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care* 2008;31(4):783-8.
- Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23(2):201-29.
- Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, et al. Impaired glucose tolerance and reduced β -cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):207-12.

Insulin level and insulin sensitivity indices among healthy children and adolescents

María G. Ballerini, Biochemist^a, Ignacio Bergadá, M.D.^a, María E. Rodríguez, Biochemist^a, Ana Keselman, M.D.^a, Viviana S. Bengolea, M.D.^b, Viviana Pipman, M.D.^c, Horacio M. Domené, M.D.^a, Héctor G. Jasper, M.D.^a and María G. Ropelato, M.D.^a

- a. Center for Endocrinological Research (Centro de Investigaciones Endocrinológicas, CEDIE) "Dr. César Bergadá", National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET), Pediatric Endocrinology Foundation (Fundación de Endocrinología Infantil, FEI), Department of Pediatric Endocrinology of Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- b. Department of Pediatrics of Hospital Fernández.
- c. Department of Pediatrics of Hospital Tornú.
- Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
María G. Ballerini,
Biochemist:
mgballerini@cedie.org.ar

Funding:
This study was conducted with the support of a grant awarded by the Health Research Council of the Government of the City of Buenos Aires to María G. Ballerini, Biochemist, and María G. Ropelato, M.D., and grant PICT 2010-1916/CONICET awarded to Héctor G. Jasper, M.D., and María G. Ropelato, M.D., in their character as project leaders.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-25-2015
Accepted: 04-06-2016

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 ≤ 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 ≤ 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.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.329>

INTRODUCTION

The incidence of type 2 diabetes (DM2) is increasing and, according to data published by the World Health Organization (WHO), the risk of diabetes in children has also risen.¹ Obesity is associated with hyperinsulinism and insulin resistance, which over time will probably result in glucose intolerance and DM.² Kelly et al. demonstrated, in Latin American overweight children, impaired β -cell function.³ Bergman's minimal model and the hyperinsulinemic-euglycemic and hyperglycemic clamp methods are gold standards for the assessment of insulin sensitivity, but they are considered invasive in pediatric practice.⁴⁻⁶ Alternatively, surrogate indices or simplified estimations of insulin sensitivity and insulin resistance have been proposed. These are the result of mathematical calculations using fasting or post-stimulus blood glucose and insulin levels in the oral glucose tolerance test.^{6,8} These indices have been validated in pediatrics and provide information similar to reference methods in physiological and pathological circumstances.^{8,9} However, methods used in lab tests to measure insulin levels are provided by laboratories that do not indicate reference intervals (RIs) for the pediatric population, therefore limiting the interpretation of insulin results in children and adolescents.¹⁰ As a consequence, it is necessary that laboratories specialized in pediatric endocrinology collaborate with establishing insulin RIs for the method they use.

Insulin sensitivity decreases with puberty.^{11,12} Increased insulin secretion during this stage has been explained,

in part, by the increase in body mass index (BMI), sex steroids, the growth hormone (GH) system, and insulin-like growth factor-1 (IGF-1)^{11,12} but the effect of sex has been controversial.^{8,13,14} Insulin resistance is also associated with dyslipemias, specially an increase in triglyceride levels.¹⁵ Considering that insulin resistance may be present even before a fasting hyperglycemia status is established,² it is important to assess insulin sensitivity and insulin resistance in the pediatric population with adequate RIs, especially in the follow-up of children with risk factors for DM2.

The objective of this study is to describe variations in fasting insulin levels and the glycemia/insulin (G/Ins) ratio, the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index, and the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) using clinical, auxological, and biochemical markers of growth hormone action and lipid profile among healthy children and adolescents in order to establish pediatric RIs.

POPULATION AND METHODS

A cross-sectional, descriptive study was conducted in healthy children and adolescents aged 1 to 18 years old in the 2010-2014 period. Inclusion criteria: term newborn infants, no history of low birth weight, normal body proportions, height between the 3rd and 97th percentiles, 90%-110% weight-for-height, normal physical exam, adequate calorie intake, no known clinical condition at the time of the study, physical development according to their age.¹⁶ Children and adolescents taking medications at the time of the study were excluded. Healthy children and adolescents in this study had been assigned to a control group in another clinical trial that also included idiopathic short stature patients to study variants in the *IGFALS* gene.¹⁷ BMI was assessed as per Cole et al., and pubertal stage (PS) as per Tanner.¹⁸⁻²⁰ The prepubertal group was categorized by age, into early childhood (children younger than 5 years old) and older than 5 years old, and the latter were sub-divided into two groups according to their median chronological age (8.0 years old) to assess insulin sensitivity changes during puberty.^{21,22}

The sample size was estimated at 147 children and adolescents (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/37589>), considering an insulin inter-individual biological variability of 58.3% (<https://www.westgard.com/biodatabase3.htm>), a 95% confidence, and a $\pm 8\%$ absolute accuracy. The study protocol was approved by

the Teaching and Research Committee and the Ethics Research Committee of Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez and the corresponding committees of Hospital Fernández and Hospital Tornú, from the Autonomous City of Buenos Aires. Parents, tutors, or legal representatives gave their informed consent after having received the corresponding oral and written information, and children and adolescents older than 8 years old gave their assent.

Serum insulin was measured within 12 hours of fasting using two methods. The first method was a chemiluminescent immunoassay (Ins-QML; IMMULITE® 2000, Siemens) during the first two study years. Then the methodology of the Endocrinology lab of Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez was changed and the electrochemiluminescence immunoassay method (Ins-ECLIA; Cobas e411, Roche) was introduced. Both methods have been standardized against the WHO reference preparation (NIBSC, 1st IRP 66/304 standard). Currently, at our lab, the Ins-ECLIA method is used, so to establish RIs for a single method, the Ins-QML and Ins-ECLIA methods were compared using 109 fresh sera (different than the sera of the children and adolescents included in this study) using a ratio-plot analysis and Passing-Bablok regression.²² The ratio-plot analysis showed that 97% of relations between the Ins-ECLIA and the Ins-QML were within the estimated 95% prediction interval (1.27 ± 0.91) but no dose effect was observed in the assessed insulin range ($p = 0.17$). As per the Passing-Bablok regression, the Ins-ECLIA measurement is 30% more accurate than the Ins-QML method, with a constant negative bias of $0.8 \mu\text{IU/mL}$. The following equation was established, which had been used to correct insulin levels obtained in advance using the Ins-QML method:²³ $\text{Ins-ECLIA } (\mu\text{IU/mL}) = 1.30 \times \text{Ins-QML } (\mu\text{IU/mL}) - 0.8$. Insulin levels following mathematical correction were verified using the EP-28 protocol recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute Guidelines (<http://clsi.org/>). Inter-assay and intra-assay percent coefficients of variation (CV%) were $< 4\%$ using the Ins-ECLIA method. The manufacturer recommends, in the kit annex, an insulin reference interval of $2.6\text{--}24.9 \mu\text{IU/mL}$, but does not specify age, sex, or pubertal development.

Glucose, total cholesterol and triglyceride levels were established using the Roche Hitachi 912 equipment (CV% $\leq 5\%$).

To assess insulin sensitivity, the following

ratios were estimated: G/Ins [G (mg/dL) and Ins (μ IU/mL)], HOMA-IR [Ins (μ IU/mL) $\times$ G (mmol/L)/22.5], and QUICKI [1/(log Ins (μ IU/mL) + log G (mg/dL))]. The 3rd percentile was established as the minimum expected level for healthy children and adolescents when using the G/Ins ratio. The 97th percentile was used as the maximum desirable value for the other indices.

Insulin level and ratios were expressed as a standard deviation score (SDS). A multiple correlation was used to identify outcome measures associated with insulin variation while the Kruskal-Wallis test, to assess BMI, insulin, and index variations by PS in either boys or girls. Median and SDS range were compared for insulin and surrogate insulin sensitivity indices at the lower (Q1) and upper (Q4) quartiles of cholesterol and triglyceride levels, and for IGF-1 using the Mann-Whitney test. In all cases, a value of $p < 0.05$ was considered a statistically significant difference.

RESULTS

The study included 122 girls and 104 boys grouped by sex and PS into prepubertal (PS I), in turn sub-grouped into three age ranges, and pubertal (PS II-III, IV, and V). Clinical, auxological and insulin level parameters are described in Table 1.

Serum insulin increased in association with age, BMI, PS, IGF-1 level, and triglyceride level ($r^2 = 0.38$, $p < 0.0001$). In the prepubertal group, a positive association between insulin level and

age was observed, with no changes in BMI (Figure 1). Based on this observation, children in PS I were re-analyzed based on the median chronological age of the overall PS I group. Results indicated that children > 7.5 years old had higher insulin levels than those ≤ 7.5 years old [median and (P3-P97 range) 5.0 (1.7-9.6) μ IU/mL versus 2.9 (1.3-10.9) μ IU/mL, $p < 0.01$] (Figure 1.B). Increased insulin levels observed in older prepubertal children was not accompanied by changes in BMI (Figure 1.A). Table 2 shows insulin RIs in the study groups. For the prepubertal group especially, two RI ranges were established by age: younger and older than 7.5 years old. It was observed that insulin was always higher among pubertal children than prepubertal groups. Although a higher insulin level was observed at the onset of clinical puberty (PS II-III), no significant changes were observed during puberty in either girls or boys ($p = 0.56$ and $p = 0.88$, respectively). Insulin level was higher in the overall group of girls compared to boys [6.0 (1.3-17.8) μ IU/mL versus 4.6 (1.8-15.2) μ IU/mL, $p < 0.05$]. Based on PS, girls in late puberty (PS IV and PS V) had a significantly higher insulin level than boys (Table 1 and Figure 1.B). Table 2 shows the RIs established for the pubertal group, for both girls and boys.

The G/Ins ratio, HOMA-IR index, and QUICKI varied with puberty ($p < 0.0001$, Figure 2). The HOMA-IR was the only index that showed changes in insulin sensitivity during the prepuberty period, with higher levels observed in the group of children > 7.5 years old. The G/Ins ratio and the

TABLE 1: Clinical characteristics and fasting insulin level in 226 health children and adolescents

	n	Age (years old)	Height SDS	BMI (kg/m ²)	Insulin (μ IU/mL)
Girls					
PS I a	16	3.2 $\pm$ 1.1	0.1 $\pm$ 1.1	16.1 (14.1-18.1)	2.9 (1.6-6.4)
PS I b	23	6.6 $\pm$ 0.9	0.4 $\pm$ 1.1	16.4 (14.1-18.2)	2.8 (1.7-7.9)
PS I c	23	9.3 $\pm$ 1.1	0.0 $\pm$ 0.7	16.8 (14.2-19.8)	4.5 (1.7-8.9)
PS II-III	19	10.9 $\pm$ 0.9	0.6 $\pm$ 1.0	17.6 (14.9-20.9)	6.7 (1.8-11.9)
PS IV	33	13.9 $\pm$ 1.6	0.2 $\pm$ 0.8	19.8 (16.5-24.0)	7.5 (2.5-16.9)
PS V	8	15.3 $\pm$ 1.3	0.3 $\pm$ 1.3	20.8 (17.6-26.3)	7.8 (3.8-12.7)
Varones					
PS I a	14	2.8 $\pm$ 1.1	0.4 $\pm$ 0.9	15.9 (14.7-17.2)	2.9 (1.3-5.8)
PS I b	23	6.5 $\pm$ 0.9	0.3 $\pm$ 1.0	16.1 (14.2-18.3)	2.8 (1.8-12.6)
PS I c	23	10.1 $\pm$ 1.4	0.1 $\pm$ 1.0	16.6 (14.5-20.3)	5.3 (1.8-9.7)
PS II-III	15	12.3 $\pm$ 1.3	0.0 $\pm$ 1.2	18.7 (16.4-22.8)	6.6 (2.6-13.1)
PS IV	10	13.8 $\pm$ 1.2	0.8 $\pm$ 1.4	19.3 (17.7-24.3)	6.0 (2.3-7.6)*
PS V	19	14.9 $\pm$ 1.4	0.6 $\pm$ 1.3	20.3 (17.1-22.8)	5.2 (1.8-12.8)*

Clinical data and insulin levels in healthy boys and girls are described by pubertal stage (PS) and sex.

Age and height standard deviation scores are expressed as mean and standard deviation (SD);

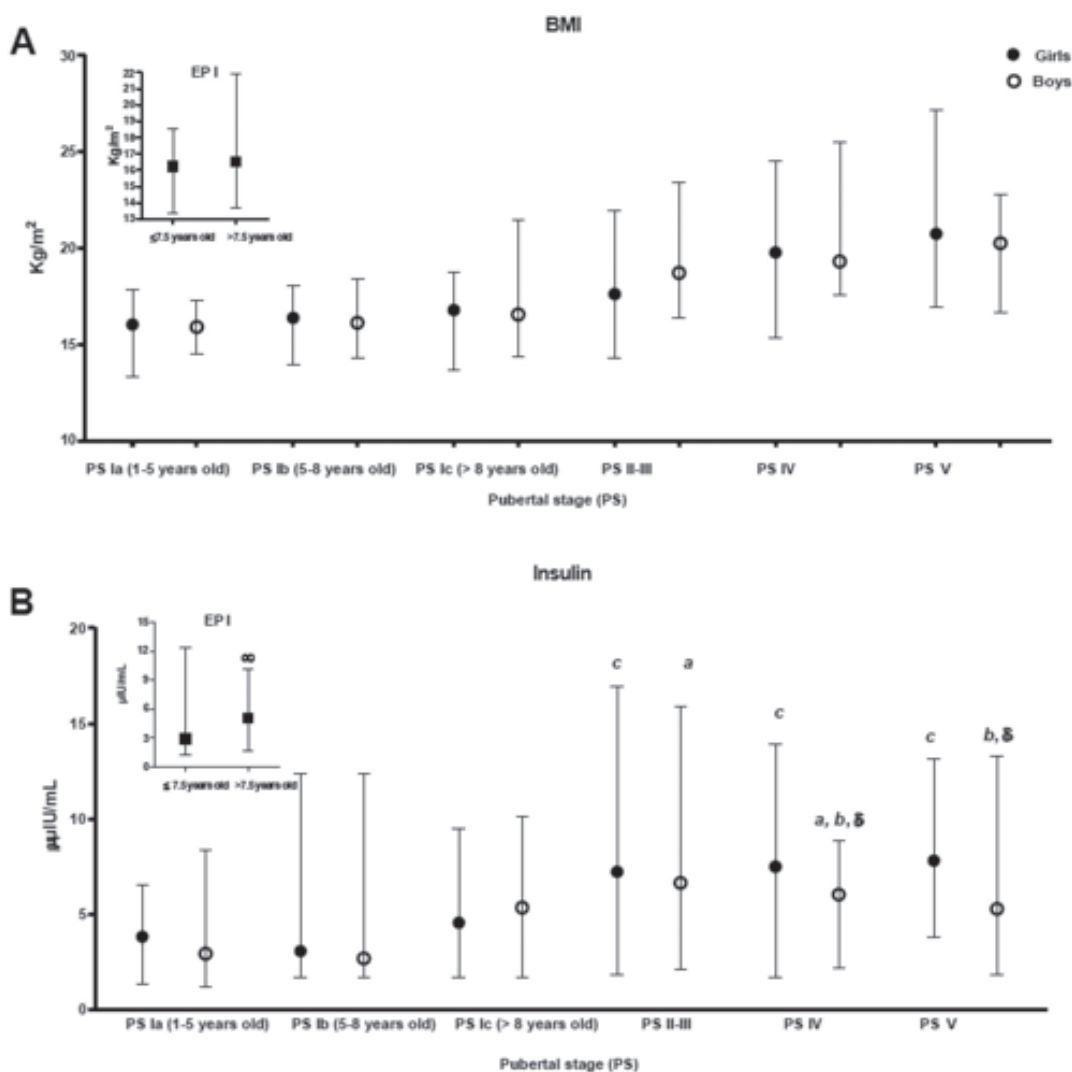
body mass index (BMI) and insulin data are indicated as median and percentile range 3-97. * $p < 0.05$ versus girls at the same PS.

HOMA-IR index showed higher levels among girls in late puberty versus boys in a similar PS. Table 2 shows the pediatric RIs for the G/Ins ratio, HOMA-IR index, and QUICKI.

For the association between lipid markers and markers of GH action and insulin sensitivity in these healthy children, insulin and surrogate index values were expressed as SDS (using the RIs obtained in this study) to correct variations in

age, sex, and PS. Children with high triglycerides (upper quartile: Q4) had statistically higher insulin SDSs (mean $\pm$ SD: 0.2 ± 1.2) and HOMA-IR SDSs (0.4 ± 1.5), and lower G/Ins values (0.0 ± 0.9) compared to values obtained at Q1 (insulin: -0.3 ± 0.8 , HOMA-IR: -0.2 ± 0.9 , G/Ins: 0.4 ± 1.1 , $p < 0.05$). Similarly, children with an IGF-1 SDS at the Q4 had higher insulin SDSs (0.1 ± 0.8 versus -0.4 ± 0.8 , $p < 0.001$) and HOMA-

FIGURE 1: Variation in body mass index (A) and fasting insulin level (B) by chronological age, pubertal stage, and sex among 226 healthy children

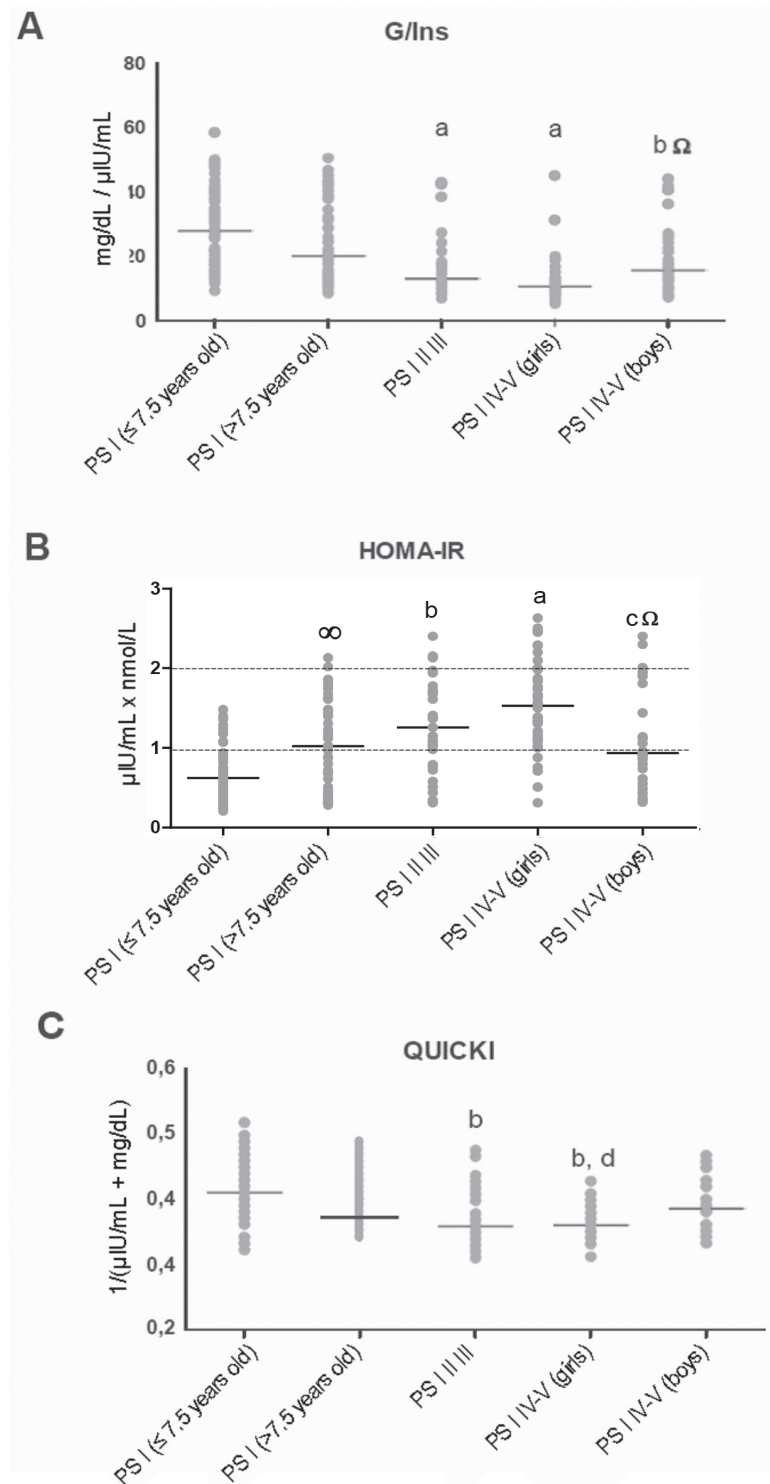


BMI: body mass index; PS: pubertal stage.

The figure shows body mass index and insulin level corresponding to the prepubertal group (PS I), sub-grouped according to their median chronological age (7.5 years old). Data are described as median and lower and upper range for each group.

a: $p < 0.05$ versus PS Ia and PS Ib; b: $p < 0.05$ versus PS Ia; c: $p < 0.001$ versus PS Ia, Ib, and Ic; boys versus girls at the same PS. Annex figure: ∞ = $p < 0.01$ versus PS I ≤ 7.5 years old.

FIGURE 2: Variation in G/Ins ratio (A), HOMA-IR index (B), and QUICKI (C) by chronological age, pubertal stage, and sex among 226 healthy children and adolescents



G/Ins: glycemia/insulin ratio; PS: pubertal stage; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index.

Dots indicate individual data for each studied child, and the horizontal line, the group's median value.

a: $p < 0.001$ versus PS I; b: $p < 0.01$ versus PS I ≤ 7.5 years old; c: $p < 0.05$ versus PS I ≤ 7.5 years old; d: $p < 0.05$ girls in PS IV-V versus PS I > 7.5 years old; ∞ : $p < 0.01$ versus PS I ≤ 7.5 years old; Ω : $p < 0.05$ boys in PS IV-V versus girls in the same PS.

IR SDSs (0.5 ± 1.1 versus -0.2 ± 1.1 , $p < 0.001$), and lower G/Ins values (0.0 ± 0.9 versus 0.2 ± 1.2 , $p < 0.01$) compared to Q1.

DISCUSSION

Indices that use baseline glucose and insulin levels are useful for the early detection of insulin resistance during childhood and to make decisions aimed at reversing the condition. However, in pediatrics, information on the RIs for fasting insulin and insulin sensitivity surrogate indices is scarce.^{24,25} It is worth noting that insulin immunoassay manufacturers recommend a single insulinemia interval obtained in the adult population and fail to indicate a reference interval for children and adolescents. Therefore, we strongly recommend that laboratories specialized in pediatric endocrinology collaborate with establishing insulin RIs for the method they use.

A review made by Ten and MacLaren²⁵ defines insulin resistance in children as a baseline serum insulin level $\geq 15 \mu\text{IU/mL}$, with no differences made in terms of age or PS. An upper value of $9.5 \mu\text{IU/mL}$ was obtained in prepubertal European children using the same method as in our study.²⁶ Our study showed the known insulin variation by BMI, age, PS, IGF-1 level and, to a lesser extent, sex,^{11,12,21,26,27} and this suggests that these outcome measures should be taken into account to define pediatric RIs. Insulin increased at a peripubertal age, and changes in insulin sensitivity were observed before the onset of clinical puberty. Jeffery et al. observed that insulin increased around 7 years old, before the increase in luteinizing hormone (LH) and the onset of clinical signs of puberty.²⁸ Increases in adiposity, adrenal androgens, and IGF-1 might explain the lower insulin sensitivity

observed before the onset of puberty. In support of these hypotheses, our task force observed that 17-hydroxyprogesterone (an androgen precursor) and IGF-1 levels in healthy peripubertal children were significantly higher than those in younger prepubertal children.^{21,23} During puberty, insulin increased compared to prepuberty levels, accompanied by sexual dimorphism during late puberty. The lower insulin sensitivity observed in prepubertal girls is likely due to a higher GH secretion in pubertal girls,^{29,30} or differences in insulin peripheral action in both boys and girls.¹³ However, in boys after PS V, it has been demonstrated that insulin resistance may increase as well as cardiovascular risk.³¹

The results of our study might have been affected by the change in the method used to measure insulin during the study period. However, the performance of both methods was verified through quality controls, and it has been established that likely deviations between both methods are insignificant for result interpretation. Therefore, we propose that a fasting insulin level $> 10 \mu\text{IU/mL}$ for prepubertal children and of $17 \mu\text{IU/mL}$ and $13 \mu\text{IU/mL}$ for pubertal girls and boys, respectively, might serve as a warning sign for pediatricians to investigate potential insulin resistance and further test glucose homeostasis.

Values obtained with surrogate insulin sensitivity indices are strongly influenced by the method used to measure insulin, and differences have been frequently published by different authors, especially in relation to the most widely used index: HOMA-IR.^{8-13,26,32} In this study, indices showed differences in insulin sensitivity with puberty development similar to baseline insulin. Schwartz et al. found a modest correlation between insulin sensitivity surrogates

TABLE 2: Reference intervals for fasting insulin and G/Ins ratio, HOMA-IR index, and QUICKI obtained in 226 healthy children and adolescents

Group	Insulin	G/Ins	HOMA-IR	QUICKI
Prepubertal (n= 122)				
≤ 7.5 years old	3.5 (1.6-10.9)	24 (10-50)	0.7 (0.3-1.9)	0.40 (0.33-0.49)
> 7.5 years old	2.9 (1.3-10.9)	29 (12-50)	0.6 (0.3-1.4)	0.41 (0.32-0.50)
	5.0 (1.7-9.6)	20 (10-47)	1.1 (0.3-2.0)	0.38 (0.34-0.48)
Pubertal (n= 104)				
Girls	7.1 (1.9-16.9)	14 (7.9-44)	1.4 (0.3-2.5)	0.37 (0.32-0.47)
Boys	6.7 (1.8-16.9)	12 (7.9-44)	1.6 (0.3-2.6)	0.36 (0.31-0.47)
	7.3 (2.2-12.9)	16 (8.0-44)	1.1 (0.3-2.4)	0.38 (0.32-0.47)

G/Ins: glycemia/insulin ratio; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance;

QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index.

The insulin level ($\mu\text{IU/mL}$), and the G/Ins ratio [G (mg/dL) and $\text{Ins (}\mu\text{IU/mL)}$], HOMA-IR [$\text{Ins (}\mu\text{IU/mL)} \times \text{G (mmol/L)} / 22.5$], and QUICKI [$1 / (\log \text{Ins (}\mu\text{IU/mL)} + \log \text{G (mg/dL)})$] are described as median and percentile range 3-97.

and reference clamp methods in children and adolescents, and suggested that indices do not provide an additional advantage compared to baseline insulinemia.³³ Only insulin level and the HOMA-IR index showed changes in insulin sensitivity during prepuberty. Differences during prepuberty and puberty had been previously reported.^{8,26-28} Based on our results, a HOMA-IR higher than 1.4, 2.0, and 2.6 in prepubertal children younger and older than 7.5 years old and pubertal children, respectively, and a G/Ins ratio value below 10 suggest certain level of insulin resistance in children and adolescents. Our study proposes a RI for simplified glycemia and insulinemia indices obtained in fasting conditions; however, there are other indices that reflect insulin sensitivity in baseline conditions and in the post-absorption phase.⁷

Insulin and HOMA-IR SDSs in the upper quartile of triglyceride levels were higher compared to the lower quartile; this indicates that insulin sensitive children have a lower triglyceride level. Defects in free fatty acid esterification and re-esterification processes in fat tissue, and a reduced insulin inhibitory action on the hormone-sensitive lipase (responsible for triglyceride lipolysis in adipocytes) are early signs of insulin resistance, which may be detected even before postprandial or fasting hyperglycemia is established.³⁴ Therefore, the transient, physiological increase in insulin and insulin resistance during puberty may be promoted in children with a larger visceral fat mass and become a risk factor for dyslipemia, hypertension, and DM2 during adolescence.³⁵

CONCLUSION

This study established RIs for fasting insulin and for the most commonly used surrogate insulin sensitivity and insulin resistance indices. These parameters evidence physiological changes in insulin sensitivity and their association with IGF-1 and triglyceride levels; the latter is the lipid metabolism component most commonly affected in insulin resistance. Fasting insulin and surrogate index RIs obtained in this stage of life can be directly applied by pediatricians, and may warn them of a likely insulin resistance status and of the need to further test glucose homeostasis and lipid profile, especially among obese children and those with a family history of DM2. It is still necessary to assess the diagnostic effectiveness of the proposed indicators for endocrine and non-endocrine conditions associated with glucose metabolism alterations. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank health team members: physicians, biochemists, technicians, and nurses from the Department of Endocrinology of Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Special thanks to lab technicians Ana María Montese, Mónica Campos, and Silvina González from the Endocrinology Lab of the Department of Endocrinology of Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez) and biochemists María Julieta Gastaldi, and Paula Scaglia, Liliana Karabatas, M.D., and Susana Mancini, B.S., from the Center for Endocrinological Research "Dr. César Bergadá" (CEDIE) and the National Scientific and Technical Research Council (CONICET).

REFERENCES

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Día Programa de la OMS. [Accessed on: August 6th, 2015]. Available at: <http://www.who.int/diabetes/es/>.
2. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104(6):787-94.
3. Kelly LA, Lane CJ, Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, et al. Pubertal changes of insulin sensitivity, acute insulin response and β -cell function in overweight Latino youth. *J Pediatr* 2011;158(3):442-6.
4. Arslanian SA. Clamp techniques in paediatrics: what have we learned? *Horm Res* 2005;64(Suppl 3):16-24.
5. Bergman RN. Minimal model: perspective from 2005. *Horm Res* 2005;64(Suppl 3):8-15.
6. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(5):299-306.
7. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22(9):1462-70.
8. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogates estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004;144(1):47-55.
9. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004;27(2):314-9.
10. Werner M, Tönjes A, Stumvoll M, Thiery J, et al. Assay-dependent variability of serum insulin levels during oral glucose tolerance test: influence on reference intervals for insulin and on cut-off values for insulin sensitivity indices. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(2):240-6.
11. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50(11):2444-50.
12. Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res* 2006;60(6):759-63.
13. Hoffman RP, Vicini P, Sivitz WI, Cobelli C. Pubertal adolescent male-female differences in insulin sensitivity and glucose effectiveness determined by the one compartment minimal model. *Pediatr Res* 2000;48(3):384-8.
14. Vistisen B, Hellgren LI, Vadset T, Scheede-Bergdahl C, et al. Effect of gender on lipid-induced insulin resistance in obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008;158(1):61-8.

15. Laakso M, Sarlund H, Mykkänen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1990;10(2):223-31.
16. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(2):126-33.
17. Domené HM, Scaglia PA, Martínez AS, Keselman AC, et al. Heterozygous IGFALS gene variants in idiopathic short stature and normal children: impact on height and the IGF system. *Horm Res Paediatr* 2013;80(6):413-23.
18. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73(1):25-9.
19. Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
20. Marshall WA, Tanner JM. Variation in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13-23.
21. Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M, et al. Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1389-93.
22. Ballerini MG, Chiesa A, Morelli C, Frusti M, et al. Serum concentration of 17 α -hydroxyprogesterone in children from birth to adolescence. *Horm Res Paediatr* 2014;81(2):118-25.
23. Ballerini MG, Domené HM, Scaglia P, Martínez A, et al. Association of serum components of the GH-IGFs-IGFBPs system with GHR-exon 3 polymorphism in normal and idiopathic short stature children. *Growth Horm IGF Res* 2013;23(6):229-36.
24. Mansoub S, Chan MK, Adeli K. Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Clin Biochem* 2006;39(6):569-87.
25. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2526-39.
26. Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC, Buck C, et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(Suppl 2):S39-47.
27. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, et al. Gender and tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1):172-8.
28. Jeffery AN, Metcalf BS, Hosking J, Streeter AJ, et al. Age before stage: insulin resistance rises before the onset of puberty: a 9-year longitudinal study (EarlyBird 26). *Diabetes Care* 2012;35(3):536-41.
29. Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash AL. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescent with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(4):920-6.
30. Ballerini MG, Ropelato MG, Domené H, Gutierrez M, et al. Effect of IGF-I-ternary complex formation (TCF) on estimates of insulin sensitivity (ISes) in normal children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(Suppl 3):1071.
31. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Steffen LM, et al. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females. *Circulation* 2008;117(18):2361-8.
32. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol* 2015. Epub 2015 Jun 13.
33. Schwartz B, Jacobs DR Jr, Moran A, Steinberger J, et al. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care* 2008;31(4):783-8.
34. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23(2):201-29.
35. Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, et al. Impaired glucose tolerance and reduced β -cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):207-12.

Validación del índice de comorbilidad para trasplante hematopoyético en una cohorte retrospectiva de niños y adolescentes argentinos receptores de trasplante alogénico

Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index in a retrospective cohort of children and adolescents who received an allogeneic transplantation in Argentina

Dr. Carlos M. Figueroa Turienzo^a, Dra. Carolina Cernadas^b, Dra. Mariana Roizen^a, Dra. Silvia Pizzi^a y Dra. Raquel Staciuk^a

RESUMEN

Introducción. El trasplante hematopoyético es una terapia con riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), que puede variar según la comorbilidad previa. El índice de comorbilidad para trasplante hematopoyético (ICTH) es un instrumento desarrollado para medir este riesgo. Los reportes sobre su uso en pediatría son escasos. El objetivo de este estudio fue validar el ICTH en una cohorte pediátrica de receptores de trasplante hematopoyético alogénico en Argentina.

Población y métodos. Cohorte retrospectiva de 140 pacientes trasplantados en el Hospital J. P. Garrahan entre 2008 y 2012. Se revisaron, de las historias clínicas, sus antecedentes y evolución. Se calculó el ICTH de cada paciente y se clasificaron como de riesgo bajo (puntaje 0), intermedio (puntaje 1-2) o alto (puntaje > 3). Se estimó la supervivencia para cada grupo por el método de Kaplan-Meier y se comparó con la prueba de logaritmos de rangos. En el caso de las enfermedades malignas, la recaída fue considerada un evento competitivo con la MRT. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados. La mediana del ICTH fue 1 (r: 0-6). El 45,7% de los pacientes tuvieron puntaje 0; el 40,7%, 1-2; y el 13,6%, > 3. Las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad, infección y compromiso pulmonar y hepático. La MRT de los pacientes con puntaje 0 fue 14,1%; con puntaje 1-2, 43,7%; y con puntaje > 3, 52,6%. Las curvas de supervivencia manifestaron diferencias entre los tres grupos ($p < 0,01$).

Conclusión. El ICTH mostró ser una herramienta efectiva para predecir el riesgo de MRT en nuestro medio.

Palabras clave: comorbilidad, trasplante de células madre hematopoyéticas, mortalidad no asociada a recaída, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.337>

terapia con alto riesgo de mortalidad.¹

El compromiso previo de diferentes órganos o los antecedentes infecciosos pueden aumentar la probabilidad de complicaciones o de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT).²⁻⁵ Cuando, en un paciente, coexisten distintos factores de riesgo, resulta difícil estimar su riesgo individual. Disminuir la incertidumbre al respecto puede ayudar a definir la elegibilidad de un paciente para el TH, la elección del régimen de acondicionamiento más apropiado, y facilitar un adecuado proceso de consentimiento.

Sorror y cols., publicaron, en 2005, los resultados de la validación de un nuevo instrumento útil para acercarse a la mencionada incertidumbre, el índice de comorbilidad para trasplante hematopoyético (ICTH),⁶ diseñado a partir del índice de comorbilidad general de Charlson.⁷ El ICTH les permitió a los autores definir tres categorías de riesgo de MRT según las comorbilidades existentes antes del trasplante. Varios estudios posteriores, que incluyeron dos estudios multicéntricos prospectivos, corroboraron la utilidad de ICTH,⁸⁻¹² aunque hubo también reportes de algunos centros con resultados disímiles.^{13,14}

En 2011, Smith y colaboradores describieron los resultados de la aplicación del ICTH a una cohorte retrospectiva de 252 pacientes pediátricos seguidos en 4 centros

- a. Servicio de Trasplante de Médula Ósea del Hospital Garrahan.
- b. Coordinación de Investigación del Hospital Garrahan.

Correspondencia:
Dr. Carlos M. Figueroa
Turienzo, cfigueroa59@
yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 13-12-2015
Aceptado: 10-2-2016

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el tratamiento de soporte, el trasplante hematopoyético (TH) es aún una

de EE. UU.¹⁵ El ICTH mostró, en este estudio, un buen poder predictivo de la MRT y la supervivencia global.

El objetivo principal del presente estudio fue evaluar la eficacia del ICTH para predecir el riesgo de MRT y la supervivencia en una cohorte retrospectiva de niños y adolescentes receptores de TH alogénico en un centro de Argentina. Como objetivos secundarios, se exploraron las causas de MRT y el impacto de la infección fúngica invasiva (IFI) pre- y postrasplante.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Cohorte retrospectiva compuesta por una muestra consecutiva de 140 pacientes que recibieron un TH alogénico entre el 1° de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2012 en el Servicio de Trasplante de Médula Ósea del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica con ciprofloxacina y fluconazol durante el período de neutropenia, aciclovir para la profilaxis de herpes simple y trimetoprima y sulfametoxazol o pentamidina para la profilaxis de *Pneumocystis jiroveci*. El manejo de la infección por citomegalovirus consistió en su tratamiento temprano, basado en la vigilancia semanal de la carga viral. Se administró heparina en bajas dosis para la profilaxis de la enfermedad venooclusiva hepática. La profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) consistió en un inhibidor de calcineurina (ciclosporina A en los trasplantes familiares y tacrolimus en los no familiares) asociado a Metotrexato en los receptores de médula ósea o sangre periférica. En los receptores de sangre de cordón umbilical, la profilaxis de EICH consistió en la asociación de un inhibidor de calcineurina con metilprednisona o micofenolato.

La evaluación pretrasplante incluyó estudios de laboratorio con la evaluación de la función renal y hepática, ecocardiograma, ecografía abdominal, tomografía computada de tórax y senos paranasales, y la realización de estudios funcionales respiratorios a partir de los seis años.

Estrategia: Uno de los investigadores revisó la historia clínica de cada paciente, que incluyó una hoja de registro de la evaluación al momento del ingreso a la Unidad de Trasplante. Para el registro de la información concerniente al ICTH, se siguieron las recomendaciones de Sorror.¹⁶ Cuando fue necesario, se revisó también la base de datos de laboratorio. En caso de duda para la asignación de puntajes, se discutió con el resto de los investigadores.

Se registraron los siguientes datos: sexo, edad al momento del trasplante, diagnóstico, fecha del TH, fecha de muerte relacionada con el trasplante, fecha de recaída, fecha del último control, tipo de donante, tipo de acondicionamiento y fuente de células progenitoras hematopoyéticas. Se registró también el antecedente de IFI previa al TH y los siguientes eventos postrasplante: EICH aguda (grado 2-4 y grado 3-4), EICH crónica (limitada y extensa) e IFI, factores de riesgo reconocidos de MRT.^{1,5}

ICTH: El puntaje del índice surge de evaluar 17 ítems al momento de ingresar el paciente para el TH, y le corresponde a cada resultado un puntaje determinado, que surge de su peso como factor de riesgo en el trabajo original.⁶ Se registraron los resultados para cada uno de estos ítems de acuerdo con las especificaciones de los autores y se calculó el puntaje del índice para cada paciente. Se consideraron las mismas categorías de riesgo que en el trabajo original: leve para los pacientes con puntaje 0, intermedio para los pacientes con puntaje 1-2 y alto para aquellos con puntaje ≥ 3 .

Análisis estadístico: Se resumieron los datos de las distintas variables con porcentajes o mediana y rango, según correspondiera. Se comparó la frecuencia de EICH aguda y crónica, de IFI y de MRT entre los TH familiares y no familiares con la prueba de Fisher. Se analizó, por regresión logística, la asociación entre MRT y los siguientes factores de riesgo: EICH aguda grado 2-4 y grado 3-4, EICH crónica extensa e IFI pre- y postrasplante. Para evaluar la asociación entre la categoría de riesgo del ICTH y el riesgo de MRT, se estimó la supervivencia para cada grupo por el método de Kaplan-Meier y se la comparó con la prueba de logaritmos de rangos (*logrank test*). En el caso de las enfermedades malignas, la recaída fue considerada un evento competitivo con la MRT. Se consideró significativa una $p < 0,05$. El paquete estadístico usado fue Stata 9.

El protocolo fue evaluado y aprobado por los Comités Revisores de Investigación y de Ética del Hospital.

RESULTADOS

En la *Tabla 1*, se describen las características generales de la muestra. Como puede observarse, la principal indicación para el TH fueron las leucemias agudas, de las cuales el 45,8% estaba en segunda remisión y el 2,7%, en tercera.

El 55% de los pacientes presentó EICH aguda grado 2-4 y el 11,4%, grado 3-4 (8,3% en los TH

familiares vs. 18,3% en los no familiares, p 0,14).

La frecuencia de EICH crónica extensa fue de 28,6% (25% en los TH familiares vs. 36,4% en los no familiares, p 0,23).

El 7,8% de los pacientes tenía el antecedente de IFI previa al TH y el 19,3% presentó IFI luego del trasplante (15,3% en los familiares vs. 27,3% en los no familiares, p 0,11).

La MRT fue del 27,1%, con peor evolución en el caso de los TH no familiares (19,8% en los familiares vs. 42,8% en los no familiares, p 0,007).

Las causas de MRT más frecuentes fueron las infecciones (92%), asociadas a EICH activa o refractaria a corticoides en el 39% de los casos. Esta última condición se observó en el 21% de los casos de EICH.

En la *Tabla 2*, se describe la frecuencia de infecciones documentadas que fueron causa de MRT.

Se asociaron con una mayor MRT la presencia de EICH aguda grado 3-4 (OR 7,8; IC: 2,4-25,1; p 0,001) y de IFI luego del TH (OR 2,7; IC: 1,1-7; p

0,039). No se demostró asociación entre la MRT y el antecedente de IFI (OR 1,4; IC: 0,4-5,9) o la presencia de EICH crónica extensa (OR 1,1; IC: 0,4-2,3).

Índice de comorbilidad para trasplante hematopoyético

La mediana del puntaje fue de 1 (r : 0-6). El 45,7% de los pacientes tuvieron un puntaje 0; el 40,7%, 1-2; y el 13,6%, ≥ 3 . No se observaron diferencias significativas entre los receptores de TH familiares y no familiares.

En la *Tabla 3*, se describen las comorbilidades presentes en la muestra. Las más frecuentes fueron obesidad, infección, compromiso pulmonar y hepático.

TABLA 1. Características generales de los pacientes

	n (%)
Total de pacientes	140
Edad mediana (rango)	9 años (0,2-18)
Varones	87 (62)
Diagnóstico:	
Leucemia aguda	75 (53,6)
Síndrome mielodisplásico	15 (10,7)
Anemia aplásica	14 (10)
Wiskott-Aldrich	4 (2,9)
Mucopolisacaridosis tipo I	4 (2,9)
Anemia de Fanconi	4 (2,9)
Inmunodeficiencia combinada grave	3 (2,1)
Otras inmunodeficiencias graves	5 (3,6)
Leucemia mielomonocítica juvenil	3 (2,1)
Leucemia mieloide crónica	2 (1,4)
Linfoma	2 (1,4)
Linfohistiocitosis hemofagocítica	2 (1,4)
Adrenoleucodistrofia	2 (1,4)
Eritroblastopenia	2 (1,4)
Otras*	3 (2,1)
Tipo de donante:	
Familiar idéntico	96 (68,6)
No familiar idéntico	44 (31,4)
Fuente hematopoyética:	
Médula ósea	88 (62,9)
Sangre periférica	29 (20,7)
Sangre de cordón umbilical	23 (16,4)
Acondicionamiento:	
Mieloablatoivo	124 (88,6)
No mieloablatoivo	16 (11,4)

* Talasemia, síndrome de Shwachman-Diamond, hemoglobinuria paroxística nocturna.

TABLA 2. Infecciones documentadas como causa de mortalidad relacionada con el trasplante hematopoyético

Infecciones	n
Virus	15
Citomegalovirus	8
Adenovirus	5
Virus respiratorios de la comunidad	2
Bacterias	6
Bacilos Gram negativos	5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1
Infecciones fúngicas invasivas	4
<i>Aspergillus</i>	3
<i>Candida glabrata</i>	1
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	2
Toxoplasmosis	1

TABLA 3. Frecuencia de comorbilidades evaluadas con el índice de comorbilidad para trasplante hematopoyético

Comorbilidad	n (%)
Arritmia cardíaca	1 (0,71)
Valvulopatía	0
Otras enfermedades cardíacas	0
Úlcera péptica	0
Tumor sólido previo	0
Trastornos psiquiátricos	5 (3,57)
Obesidad	28 (20)
Infección	25 (17,86)
Enfermedad renal moderada/grave	0
Enfermedades reumáticas	0
Diabetes	0
Compromiso pulmonar moderado	7 (5)
Compromiso pulmonar grave	19 (13,57)
Compromiso hepático moderado/grave	8 (5,71)
Compromiso hepático leve	13 (9,9)
Enfermedad cerebrovascular	4 (2,86)
Enfermedad inflamatoria intestinal	1 (0,71)

La MRT de los pacientes con puntaje 0 fue 14,1% (10,6% en familiares vs. 23,5% en no familiares, p 0,23), de los pacientes con puntaje 1-2, 43,7% (27,3% en familiares vs. 80% en no familiares, p 0,1) y de aquellos con puntaje ≥ 3 , 52,6% (50% en familiares vs. 57,1% en no familiares).

Un puntaje de 0 se asoció con un menor riesgo de MRT tanto en los receptores de TH familiar (OR 0,30; IC: 0,09-0,9; p 0,03) como en los receptores de TH no familiar (OR 0,25; IC: 0,06-0,95; p 0,04).

En los pacientes con comorbilidad (puntaje > 0), se observó una tendencia a presentar mayor frecuencia de IFI postrasplante con respecto a aquellos que no la presentaban (25% vs. 12,5%, p 0,08) y de EICH aguda grado 3-4 (15,79 vs. 6,25%, p 0,1).

En las *Figura 1*, pueden observarse las curvas de supervivencia, que muestran diferencias significativas entre los grupos (p 0,01).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que el ICTH predice el riesgo de MRT de los pacientes pediátricos atendidos en nuestro medio.

La posibilidad de utilizar donantes no familiares, los avances en las técnicas de soporte y la diversificación de los regímenes de acondicionamiento han permitido ampliar la base de pacientes candidatos al TH.¹⁷ Esto lleva a una mayor heterogeneidad de los candidatos a este tratamiento y a la inclusión de pacientes con mayor compromiso orgánico previo al trasplante, por lo que se torna más difícil tanto la comparación de distintos grupos como la predicción individual de la chance de

supervivencia y del riesgo de MRT.

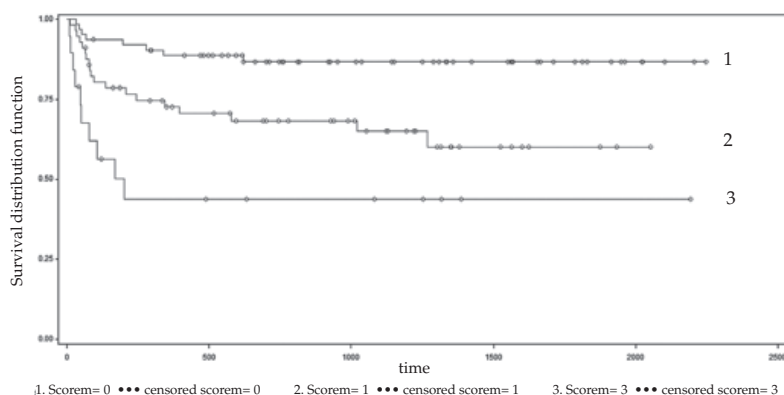
El índice de Charlson, utilizado para medir comorbilidad en distintas enfermedades, mostró, combinado con el estado funcional, un buen poder predictivo de MRT, pero limitaciones en su sensibilidad para captar comorbilidades en los candidatos a TH.¹⁸ Sorror y colaboradores desarrollaron, a partir de él, un nuevo indicador, el ICTH, que, con la incorporación de comorbilidades frecuentes en los receptores de TH, como son las infecciones y los trastornos psiquiátricos, demostró una mayor sensibilidad y poder predictivo.⁶

Aunque la muestra con la que se construyó y validó el ICTH incluyó pacientes pediátricos (los autores describieron un rango de edades de 0,8 a 72,7 años), la mediana de edad fue 44 años y los niños y adolescentes no fueron analizados como subgrupo. Smith y cols., publicaron, en 2011, el único estudio que hemos hallado que utilice el ICTH en una población exclusiva de niños y adolescentes.¹⁵ Con variaciones entre los distintos centros participantes, los autores describieron que el 55% de sus pacientes tenían un puntaje de 0; un 21%, de 1-2; y un 24%, de 3 o más. El porcentaje de pacientes sin comorbilidad en esa muestra fue superior al hallado en el estudio de validación original del ICTH, en el que el porcentaje de pacientes con puntaje 0 fue 38% y otro 38% tuvo un puntaje igual o mayor a 3.⁶

En nuestra muestra, el porcentaje de pacientes con puntaje 0, 46%, ocupa un valor intermedio, pero el porcentaje de pacientes con riesgo alto fue menor al de los estudios mencionados.

Una pregunta que surge de estos datos es si los receptores pediátricos de TH tienen menos comorbilidades que los pacientes de mayor

FIGURA 1. Curvas de supervivencia por grupos de riesgo según el índice de comorbilidad para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas



edad y/o si tienen comorbilidades específicas que el ICTH no capta. Aunque la prevalencia de comorbilidades aumenta con la edad,¹⁹ algunos factores podrían afectar la sensibilidad del ICTH en pediatría. En primer lugar, algunas enfermedades pediátricas con indicación de TH, como los errores congénitos del metabolismo o las fallas medulares constitucionales, tienen comorbilidades asociadas, como malformaciones o trastornos del desarrollo que el ICTH no registra. En segundo lugar, el límite de creatininemia de 2 mg% (valor que, en nuestro centro, es considerado como criterio para no ser elegible para trasplante) para considerar compromiso renal grave puede subvalorar caídas significativas del filtrado glomerular en niños pequeños con valores de creatinina más bajos. La estimación del filtrado glomerular al agregar a la creatininemia factores de corrección que consideran la edad y/o datos antropométricos es una práctica corriente en pediatría que merecería ser evaluada en futuros estudios.²⁰ Las dificultades para realizar estudios funcionales respiratorios en pacientes menores que la edad escolar pueden también ser otra causa de subregistro de compromiso respiratorio en ese grupo etario. La incorporación de las nuevas técnicas de estudio funcional respiratorio en lactantes y preescolares, cada vez más utilizadas en el seguimiento de aquellos pacientes con antecedentes clínicos significativos en la práctica asistencial, podría mejorar este aspecto de la evaluación.²¹

El compromiso pulmonar y hepático, junto con las infecciones, fueron las comorbilidades más frecuentes halladas en la cohorte pediátrica estudiada por Smith y cols.¹⁵ En nuestra cohorte, estas comorbilidades siguieron en frecuencia a la obesidad que, con una prevalencia de 20%, fue la más habitual. Este porcentaje es mucho mayor que el referido por Smith y cols., en cuya muestra, la obesidad apenas supera el 1,1%, pero esta diferencia puede deberse a cuestiones metodológicas. Mientras que, en el trabajo citado, los autores tomaron como criterio de obesidad un índice de masa corporal igual o superior a 35 kg/m², criterio utilizado en adultos, nosotros consideramos como límite el percentil 95 para la edad siguiendo las recomendaciones publicadas posteriormente por Sorror.¹⁶ De acuerdo con este criterio, la prevalencia de obesidad, en nuestra muestra, es aún inferior a la encontrada por otros autores, como White y cols.²²

Las infecciones asociadas o no a la EICH fueron la principal causa de MRT en nuestra

muestra. Esto coincide con estudios previos sobre la MRT.²³ La literatura aporta datos que ayudan a entender la relación entre la comorbilidad previa al TH y estos eventos. Sorror y cols., reportaron, en un estudio multicéntrico reciente, una asociación entre el ICTH y el riesgo de formas más graves de EICH,²⁴ lo que coincide con la tendencia observada en nuestra muestra. Además, Bayraktar y cols., hallaron que el ICTH se asociaba con una mayor MRT en los receptores de TH que ingresaban a Cuidados Intensivos.²⁵ Siendo la EICH grave un factor de riesgo de infecciones,²⁶ resulta lógico pensar que la asociación más frecuente entre comorbilidad y MRT en pacientes pediátricos es consecuencia, en la mayoría de los casos, de la falla de órganos secundaria a la interacción entre la EICH y las infecciones que la complican, más que de la falla primaria de órganos por efecto del acondicionamiento.

Al analizar la frecuencia de MRT en nuestra muestra, se ve una diferencia significativa entre los receptores de TH familiares y no familiares. Aunque estudios realizados en algunos centros con mucha experiencia en trasplante no familiar reportan supervivencias similares con ambos tipos de donantes,²⁷ otros sí muestran diferencias en la MRT según el tipo de donante, diferencia que ha tendido a disminuir en los últimos años.²⁸ Durante el período estudiado, la mediana de tiempo en nuestro centro desde el inicio de la búsqueda de un donante no familiar hasta la realización del trasplante fue de 6 meses. Esta demora expone a los pacientes con enfermedades malignas a recibir mayores dosis acumuladas de quimioterapia y a aquellos con falla hematológica o inmunodeficiencias a un mayor riesgo de infecciones o sobrecarga de hierro. Sin embargo, en nuestro estudio, no hemos observado que esta demora se reflejara en una puntuación mayor del ICTH en los receptores de trasplantes no familiares. Esto podría deberse al reducido número de receptores de TH no familiar en nuestra muestra o podría señalar limitaciones en la sensibilidad del ICTH.

Al respecto, resulta de interés un trabajo de Vaughn y cols., de reciente publicación, en el que muestran que la combinación del ICTH con marcadores biológicos, como la ferritina, la albúmina y el recuento plaquetario, aumenta el poder discriminativo del instrumento.²⁹

La conclusión de nuestro trabajo es que el ICTH es una herramienta útil para la predicción de supervivencia y la evaluación del riesgo de mortalidad en los niños y adolescentes receptores

de TH en nuestro medio. Su aplicación en la asistencia e investigación puede contribuir a un mejor proceso de consentimiento y a la toma de decisiones en la planificación y gestión del trasplante.³⁰ ■

REFERENCIAS

- Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *N Engl J Med* 2010;363(22):2091-101.
- Mancuzo EV, Rezende NA. Hematopoietic stem cell transplantation: pulmonary function tests and post-transplant mortality. *J Bras Pneumol* 2011;37(5):598-606.
- Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, Scholz M, et al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardiologic evaluation before transplant. *J Clin Oncol* 1994;12(5):998-1004.
- Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, et al. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(8):1287-93.
- Martino R, Parody R, Fukuda T, Maertens J, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006;108(9):2928-36.
- Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912-9.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
- Raimondi R, Tosetto A, Oneto R, Cavazzina R, et al. Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study. *Blood* 2012;120(6):1327-33.
- Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, Baumgartner C, et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. *Ann Oncol* 2010;21(1):114-9.
- Sorror ML, Giralto S, Sandmaier BM, De Lima M, et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 2007;110(13):4606-13.
- Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, Kuendgen A, et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94(5):729-32.
- Sorror ML, Logan BR, Zhu X, Rizzo JD, et al. Prospective validation of the predictive power of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index: a center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1479-87.
- Guilfoyle R, Demers A, Bredeson C, Richardson E, et al. Performance status, but not the hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(2):133-9.
- Birninger N, Bornhäuser M, Schaich M, Ehninger G, et al. The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index fails to predict outcomes in high-risk AML patients undergoing allogeneic transplantation— investigation of potential limitations of the index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(12):1822-32.
- Smith AR, Majhail NS, MacMillan ML, DeFor TE, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index predicts transplantation outcomes in pediatric patients. *Blood* 2011;117(9):2728-34.
- Sorror ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2013;121(15):2854-63.
- Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, et al. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:375-91.
- Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, Stock W, et al. Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(9):954-64.
- Broemeling AM, Watson DE, Prebtani F. Population patterns of chronic health conditions, co-morbidity and healthcare use in Canada: implications for policy and practice. *Healthc Q* 2008;11(3):70-6.
- Blufpand HN, Westland R, van Wijk JA, Roelandse-Koop EA, et al. Height-independent estimation of glomerular filtration rate in children: an alternative to the Schwartz equation. *J Pediatr* 2013;163(6):1722-7.
- Lum S. Lung function in preschool children: applications in clinical and epidemiological research. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(Suppl 1):S30-2.
- White M, Murphy AJ, Hallahan A, Ware RS, et al. Survival in overweight and underweight children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(10):1120-3.
- Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, Gabriel M, et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(9):1520-7.
- Sorror ML, Martin PJ, Storb RF, Bhatia S, et al. Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood* 2014;124(2):287-95.
- Bayraktar UD, Shpall EJ, Liu P, Ciurea SO, et al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts inpatient mortality and survival in patients who received allogeneic transplantation admitted to the intensive care unit. *J Clin Oncol* 2013;31(33):4207-14.
- Castagnola E, Bagnasco F, Bandettini R, Caviglia I, et al. Role of acute graft-versus-host disease in the risk of bacteremia and invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. Results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(7):1068-73.
- Leung W, Campana D, Yang J, Pei D, et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. *Blood* 2011;118(2):223-30.
- Moore AS, Shaw PJ, Hallahan AR, Carter TL, et al. Haemopoietic stem cell transplantation for children in Australia and New Zealand, 1998–2006: a report on behalf of the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry and the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group. *Med J Aust* 2009;190(3):121-5.
- Vaughn JE, Storer BE, Armand P, Raimondi R, et al. Design and validation of an augmented hematopoietic cell transplantation-comorbidity index comprising pretransplant ferritin, albumin, and platelet count for prediction of outcomes after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1418-24.
- Bejanyan N, Bolwell BJ, Lazaryan A, Rybicki L, et al. Risk factors for 30-day hospital readmission following myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(6):874-80.

Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index in a retrospective cohort of children and adolescents who received an allogeneic transplantation in Argentina

Carlos M. Figueroa Turienzo, M.D.^a, Carolina Cernadas, M.D.^b, Mariana Roizen, M.D.^a, Silvia Pizzi, M.D.^a and Raquel Staciuk, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Hematopoietic cell transplantation is a therapy with a risk of transplant-related mortality (TRM), which may vary depending on prior comorbidities. The Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index (HCT-CI) is an instrument developed to measure this risk. There are very few reports on its use in pediatrics. The objective of this study was to validate the HCT-CI in a pediatric cohort of allogeneic hematopoietic-cell transplantation recipients in Argentina.

Population and methods. Retrospective cohort made up of 140 transplant patients at Hospital J. P. Garrahan between 2008 and 2012. Medical records were reviewed to identify patient history and course. The HCT-CI was estimated for each patient, who was classified as having a low (score: 0), intermediate (score: 1-2) or high (score: >3) risk. Survival was estimated for each group using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. For malignancies, relapse was considered an event consistent with TRM. A *p* value <0.05 was considered significant.

Results. The median score in the HCT-CI was 1 (r: 0-6). A score of 0 was observed in 45.7% of patients, 1-2 in 40.7%, and >3 in 13.6%. The most common comorbidities included obesity, infection, pulmonary and liver involvement. TRM was 14.1% among patients with a score of 0; 43.7% with a score of 1-2, and 52.6% with a score >3. Differences were observed among the survival curves of the three groups (*p* = 0.01).

Conclusion. The HCT-CI demonstrated to be an effective tool to predict the risk of TRM in our setting.

Key words: comorbidity, hematopoietic stem cell transplantation, non-relapse mortality, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.337>

- a. Division of Bone Marrow Transplant of Hospital Garrahan.
- b. Research Coordination of Hospital Garrahan.

E-mail address:

Carlos M. Figueroa Turienzo, M.D.:
cfigueroa59@yahoo.com.ar

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 12-13-2015

Accepted: 02-10-2016

When a patient has several concurrent risk factors, it becomes difficult to estimate their individual risk. Reducing the level of uncertainty in this regard may help to define a patient's eligibility for HCT, to select a more acceptable conditioning regimen, and to facilitate an adequate consent process.

In 2005, Sorror et al. published the results of the validation of a new instrument to solve such uncertainty, the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index (HCT-CI),⁶ based on the general comorbidity index developed by Charlson.⁷ Taking the HCT-CI into account, authors were able to define three TRM risk categories according to comorbidities existing before transplantation. Several subsequent studies, including two multicenter, prospective studies, confirmed the usefulness of the HCT-CI,⁸⁻¹² although dissimilar results were reported by some sites.^{13,14}

In 2011, Smith et al. described the results of implementing the HCT-CI in a retrospective cohort of 252 pediatric patients followed up at four sites in the USA.¹⁵ In this study, the HCT-CI demonstrated adequate power to predict TRM and overall survival.

The primary objective of this study was to assess HCT-CI effectiveness to predict TRM risk and survival in a retrospective cohort of children and adolescents who received an allogeneic HCT in an Argentinean site. The secondary objectives included exploring TRM causes and the impact of a pre- and post-transplant invasive fungal infection (IFI).

INTRODUCTION

In spite of advances in support therapy, hematopoietic-cell transplantation (HCT) still presents a high risk of mortality.¹

Previous organ involvement or a history of infection may increase the likelihood of complications or transplant-related mortality (TRM).²⁻⁵

POPULATION AND METHODS

Retrospective cohort made up of a consecutive sample of 140 patients who received an allogeneic HCT between January 1st, 2008 and December 31st, 2012 at the Division of Bone Marrow Transplant of Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

All patients received antibiotic prophylaxis with ciprofloxacin and fluconazole during the neutropenia period, acyclovir prophylaxis for herpes simplex, and trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine prophylaxis for *Pneumocystis jiroveci*. The management of cytomegalovirus infection consisted of its early treatment, based on viral load surveillance weekly. Low-dose heparin prophylaxis was administered for hepatic veno-occlusive disease. Prevention of graft-versus-host disease (GvHD) consisted in the administration of a calcineurin inhibitor (cyclosporin A for related donor transplants or tacrolimus for unrelated donor transplants) in association with methotrexate for bone marrow or peripheral blood recipients. For umbilical cord blood recipients, GvHD prophylaxis consisted of the combination of a calcineurin inhibitor and methylprednisolone or mycophenolate.

Pre-transplant assessment included lab tests, renal and liver function tests, an echocardiogram, an abdominal ultrasound, chest and sinus computed tomography, and lung function tests as of six years old.

Strategy: One of the investigators reviewed each patient's medical record, including an assessment record sheet completed at the time of admission to the transplant unit. Sorror's recommendations¹⁶ were followed to record data regarding the HCT-CI.

If necessary, the lab database was also reviewed. In the case of uncertainty regarding a score assignment, a discussion was held among all investigators.

The following data were recorded: sex, age at the time of transplant, diagnosis, date of HCT, date of transplant-related death, date of relapse, date of most recent control, donor type, conditioning type, and source of hematopoietic stem cells. The history of pre-HCT IFI and the following post-transplant events were also recorded: acute GvHD (grade 2-4 and 3-4), chronic GvHD (limited and extensive), IFI, and known TRM risk factors.^{1,5}

HCT-CI: The index score is the result of assessing 17 items at the time of patient's admission for HCT, and each result is assigned a specific score, which

is the result of its relevance as a risk factor in the original study.⁶ The results for each of these items were recorded based on authors' specifications and the index score was estimated for each patient. The same risk categories used in the original study were used here: mild for a score of 0, intermediate for a score of 1-2, and high for a score ≥ 3 .

Statistical analysis: The different outcome measures were summarized as percentage or median and range, as applicable. The rate of acute and chronic GvHD, IFI, and TRM were compared between related and unrelated donor HCT using the Fisher's test. Logistic regression was used to analyze the association between TRM and the following risk factors: grade 2-4 and grade 3-4 acute GvHD, extensive chronic GvHD, and pre- and post-transplant IFI. The association between the HCT-CI risk category and the risk of TRM was assessed by estimating survival of each group using the Kaplan-Meier method, and it was then compared to a log-rank test. For malignancies, relapse was considered an event consistent with TRM. A *p* value <0.05 was regarded as significant. The statistical software used was Stata 9.

The protocol was assessed and approved by the Research Review Committee and Ethics Committee of the hospital.

RESULTS

Table 1 describes the general characteristics of the sample. As observed, the main indication for HCT was acute leukemia; 45.8% were in second remission, and 2.7%, in third remission.

Also, 55% of patients had grade 2-4 GvHD, and 11.4% grade 3-4 GvHD (8.3% in related donor HCT versus 18.3% in unrelated donor HCT, *p* = 0.14).

The rate of chronic extensive GvHD was 28.6% (25% in related donor HCT versus 36.4% in unrelated donor HCT, *p* = 0.23).

A history of pre-HCT IFI was observed in 7.8% of patients while 19.3% had post-transplant IFI (15.3% in related donor HCT versus 27.3% in unrelated donor HCT, *p* = 0.11).

The TRM was 27.1%, and a worse clinical course was observed in unrelated donor HCT (19.8% in related donor HCT versus 42.8% in unrelated donor HCT, *p* = 0.007).

The most common causes of TRM were infections (92%), in association with active or corticosteroid-refractory GvHD in 39% of cases. The latter was observed in 21% of GvHD cases.

Table 2 describes the rate of documented infections that caused TRM.

The presence of acute grade 3-4 GvHD (odds ratio [OR]: 7.8, confidence interval [CI]: 2.4-25.1, $p=0.001$) and post-HCT IFI (OR: 2.7, CI: 1.1-7, $p=0.039$) was associated with a greater TRM. No association was demonstrated between TRM and a history of IFI (OR: 1.4, CI: 0.4-5.9) or the presence of chronic extensive GvHD (OR: 1.1, CI: 0.4-2.3).

Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index

The median score was 1 (r: 0-6). A score of 0 was assigned to 45.7% of patients; of 1-2, to 40.7%; and ≥ 3 to 13.6%. No significant differences were observed between related and unrelated donor HCT recipients.

Table 3 describes comorbidities observed in the sample. The most common comorbidities included obesity, infection, and pulmonary and liver involvement.

The TRM in patients whose score was 0 was 14.1% (10.6% in related donor HCT versus 23.5%

in unrelated donor HCT, $p=0.23$); in those whose score was 1-2, 43.7% (27.3% in related donor HCT versus 80% in unrelated donor HCT, $p=0.1$); and in those whose score was ≥ 3 , 52.6% (50% in related donor HCT versus 57.1% in unrelated donor HCT).

A score of 0 was associated with a lower risk of TRM in both related donor HCT (OR: 0.30, CI: 0.09-0.9, $p=0.03$) and unrelated donor HCT (OR: 0.25, CI: 0.06-0.95, $p=0.04$) recipients.

Patients with comorbidities (score >0) tended to have post-transplant IFI more frequently than those without comorbidities (25% versus 12.5%, $p=0.08$) and grade 3-4 acute GvHD (15.79 versus 6.25%, $p=0.1$).

TABLE 1. General characteristics of patients

	n (%)
Total number of patients	140
Age, median (range)	9 años (0.2-18)
Boys	87 (62)
Diagnosis:	
Acute leukemia	75 (53.6)
Myelodysplastic syndrome	15 (10.7)
Aplastic anemia	14 (10)
Wiskott-Aldrich syndrome	4 (2.9)
Mucopolisaccharidosis tipo I	4 (2.9)
Fanconi anemia	4 (2.9)
Severe combined immunodeficiency	3 (2.1)
Other severe immunodeficiencies	5 (3.6)
Juvenile myelomonocytic leukemia	3 (2.1)
Chronic myeloid leukemia	2 (1.4)
Lymphoma	2 (1.4)
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	2 (1.4)
Adrenoleukodystrophy	2 (1.4)
Erythroblastopenia	2 (1.4)
Others*	3 (2.1)
Donor type:	
Related identical donor	96 (68.6)
Unrelated identical donor	44 (31.4)
Hematopoietic cell source:	
Bone marrow	88 (62.9)
Peripheral blood	29 (20.7)
Umbilical cord blood	23 (16.4)
Conditioning:	
Myeloablative	124 (88.6)
Non-myeloablative	16 (11.4)

* Thalassemia, Shwachman-Diamond syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

TABLE 2. Infections documented as a cause of mortality related to hematopoietic cell transplantation

Infections	n
Virus	15
Cytomegalovirus	8
Adenovirus	5
Community-acquired respiratory infection	2
Bacteria	6
Gram-negative bacilli	5
Mycoplasma pneumoniae	1
Invasive fungal infections	4
Aspergillus	3
Candida glabrata	1
Pneumocystis jiroveci	2
Toxoplasmosis	1

TABLE 3. Rate of comorbidities evaluated with the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index

Comorbidity	n (%)
Arrhythmia	1 (0.71)
Valvular heart disease	0
Other heart diseases	0
Peptic ulcer disease	0
Prior solid tumor	0
Psychiatric disorders	5 (3.57)
Obesity	28 (20)
Infection	25 (17.86)
Moderate/severe kidney disease	0
Rheumatic disease	0
Diabetes	0
Moderate pulmonary involvement	7 (5)
Severe pulmonary involvement	19 (13.57)
Moderate/severe liver involvement	8 (5.71)
Mild liver involvement	13 (9.9)
Cerebrovascular disease	4 (2.86)
Inflammatory bowel disease	1 (0.71)

Figure 1 shows survival curves with significant differences among groups ($p=0.01$)

DISCUSSION

The study findings show that the HCT-CI predicts the risk of TRM in pediatric patients seen in our setting.

The possibility of unrelated donors, advances made in support management, and diversified conditioning regimens have allowed widening the base of HCT-eligible patients.¹⁷ This results in HCT candidates being more heterogeneous and in the inclusion of patients with a more significant organ involvement prior to transplant, so it becomes more difficult to compare different groups and to make individual predictions regarding the likelihood of survival and risk of TRM.

The Charlson Comorbidity Index, which is used to measure different diseases, was combined with the performance status and demonstrated an adequate predictive power for TRM, but its sensitivity to detect comorbidities in HCT candidates was limited.¹⁸ Based on the index developed by Charlson, Sorrow et al. designed a new indicator, the HCT-CI, which includes common comorbidities in HCT recipients, such as infections and psychiatric disorders, and demonstrated a higher sensitivity and predictive power.⁶

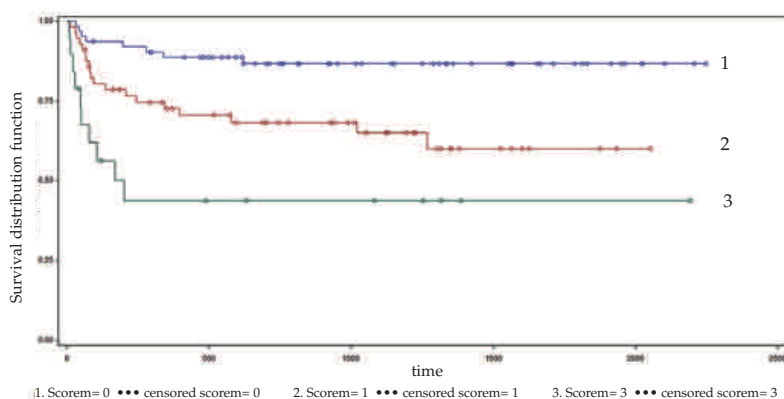
Although the sample used to develop and validate the HCT-CI included pediatric patients (authors described that the age ranged from 0.8 to 72.7 years old), the median age of patients was 44 years old, and children and adolescents were not assessed as a sub-group. In 2011, Smith et al. published the only study we could find

using the HCT-CI exclusively in a population of children and adolescents.¹⁵ Authors described, with variations among the different participating sites, that 55% of patients had a score of 0, 21% a score of 1-2, and 24% a score of 3 or more. The percentage of patients without comorbidities in that sample was higher than that observed in the original study conducted to validate the HCT-CI, where the percentage of patients with a score of 0 was 38%, and that with a score of 3 or more was also 38%.⁶

In our sample, the percentage of patients with a score of 0 was 46%, which is an intermediate value; however, the percentage of patients with a high risk was smaller than that observed in the above-mentioned studies.

A question arises from these data: do pediatric HCT recipients have fewer comorbidities than older patients and/or do they have specific comorbidities undetected by the HCT-CI? Even though comorbidity prevalence increases with age,¹⁹ some factors may lessen the HCT-CI's sensitivity in pediatric patients. Firstly, some pediatric conditions which are an indication for HCT, such as inborn errors of metabolism or constitutional bone marrow failure syndrome, are associated with comorbidities, such as developmental disorders or malformations not recorded by the HCT-CI. Secondly, a 2 mg/dl limit for blood creatinine (which at our site is considered an exclusion criterion for transplant eligibility) to define severe kidney involvement may undervalue significant reductions in glomerular filtration rate in toddlers whose creatinine values are lower. Estimating glomerular filtration rate by combining blood creatinine values with correction factors that account for age

FIGURE 1. Survival curves by risk group according to the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index



and/or anthropometric data is common practice in pediatrics, but should be assessed in future studies.²⁰ Performing pulmonary function tests in preschoolers is difficult, and this may be another reason why pulmonary involvement is under-recorded in this age group. Implementing new pulmonary function test techniques in infants and preschoolers, which are now being used more and more to follow-up patients with a significant clinical history in clinical practice, may improve this aspect of the assessment.²¹

Pulmonary and liver involvement, together with infections, were the most common comorbidities observed in the pediatric cohort studied by Smith et al.¹⁵ In our cohort, these comorbidities were less common than obesity, which reached a prevalence of 20% and was the most common. This percentage is much higher than that referred in the sample studied by Smith et al., where obesity is somewhat above 1.1%, but such difference may be due to methodological aspects. While in the study by Smith et al. obesity was defined as a body mass index of 35 kg/m² or more, criterion used for adults, in our study we set the limit at the 95th percentile for age in accordance with the recommendations later published by Sorrow.¹⁶ As per this criterion, obesity prevalence in our sample is even lower than that observed by other authors, such as White et al.²²

Infections, either associated with GvHD or not, were the main cause of TRM in our sample. This is consistent with previous studies on TRM.²³ Data obtained from the literature are useful to understand the relationship between pre-HCT comorbidities and these events. Sorrow et al. reported, in a recent multicenter study, an association between HCT-CI and the risk for more severe forms of GvHD,²⁴ consistent with the trend observed in our sample. In addition, Bayraktar et al. observed that the HCT-CI was associated with a higher TRM among HCT recipients who were admitted to the intensive care unit.²⁵ Given that severe GvHD is a risk factor for infections,²⁶ it is logical to consider that the most common association between comorbidities and TRM in pediatric patients is the result, in most cases, of multiple organ failure secondary to an interaction between GvHD and infections rather than the primary multiple organ failure caused by conditioning regimens.

The rate of TRM in our sample shows a significant difference between related and unrelated donor HCT recipients. Although studies

conducted in sites with major experience in unrelated donor transplants have reported similar survival rates with both donor types,²⁷ other studies have found differences in TRM by donor type, a difference that has tended to reduce over the past years.²⁸

During the study period, the median time at our site, since the start of the search for an unrelated donor and transplantation was six months. Such delay exposes patients with malignancies to higher cumulative chemotherapy doses, and those with hematologic failure or immunodeficiencies, to a higher risk for infections or iron overload. However, in our study, such delay was not observed to be reflected in a higher HCT-CI score among recipients of unrelated donor transplants. This may be either due to the reduced number of unrelated donor HCT recipients in our sample or is a limitation of the HCT-CI's sensitivity.

In this regard, it is worth noting a recently published study by Vaughn et al., which shows that combining the HCT-CI with biological markers, such as ferritin, albumin, and platelet count, increases the instrument's discriminating power.²⁹

In conclusion, according to our study, the HCT-CI is a useful tool to predict survival and assess the mortality risk among children and adolescents who received an HCT in our setting. Its use in clinical practice and research may help to improve consent processes and decision-making in planning and managing transplants.³⁰ ■

REFERENCES

1. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010;363(22):2091-101.
2. Mancuso EV, Rezende NA. Hematopoietic stem cell transplantation: pulmonary function tests and post-transplant mortality. *J Bras Pneumol* 2011;37(5):598-606.
3. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, Scholz M, et al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardiologic evaluation before transplant. *J Clin Oncol* 1994;12(5):998-1004.
4. Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, et al. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(8):1287-93.
5. Martino R, Parody R, Fukuda T, Maertens J, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006;108(9):2928-36.
6. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*

- 2005;106(8):2912-9.
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
8. Raimondi R, Tosetto A, Oneto R, Cavazzina R, et al. Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study. *Blood* 2012;120(6):1327-33.
9. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, Baumgartner C, et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. *Ann Oncol* 2010;21(1):114-9.
10. Sorror ML, Giralt S, Sandmaier BM, De Lima M, et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 2007;110(13):4606-13.
11. Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, Kuendgen A, et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94(5):729-32.
12. Sorror ML, Logan BR, Zhu X, Rizzo JD, et al. Prospective validation of the predictive power of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index: a center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1479-87.
13. Guilfoyle R, Demers A, Bredeson C, Richardson E, et al. Performance status, but not the hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(2):133-9.
14. Birninger N, Bornhäuser M, Schaich M, Ehninger G, et al. The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index fails to predict outcomes in high-risk AML patients undergoing allogeneic transplantation-investigation of potential limitations of the index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(12):1822-32.
15. Smith AR, Majhail NS, MacMillan ML, DeFor TE, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index predicts transplantation outcomes in pediatric patients. *Blood* 2011;117(9):2728-34.
16. Sorror ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2013;121(15):2854-63.
17. Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, et al. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001. Págs.375-91.
18. Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, Stock W, et al. Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(9):954-64.
19. Broemeling AM, Watson DE, Prebtani F. Population patterns of chronic health conditions, co-morbidity and healthcare use in Canada: implications for policy and practice. *Healthc Q* 2008;11(3):70-6.
20. Blufpand HN, Westland R, van Wijk JA, Roelandse-Koop EA, et al. Height-independent estimation of glomerular filtration rate in children: an alternative to the Schwartz equation. *J Pediatr* 2013;163(6):1722-7.
21. Lum S. Lung function in preschool children: applications in clinical and epidemiological research. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(Suppl 1):S30-2.
22. White M, Murphy AJ, Hallahan A, Ware RS, et al. Survival in overweight and underweight children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(10):1120-3.
23. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, Gabriel M, et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(9):1520-7.
24. Sorror ML, Martin PJ, Storb RF, Bhatia S, et al. Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood* 2014;124(2):287-95.
25. Bayraktar UD, Shpall EJ, Liu P, Ciurea SO, et al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts inpatient mortality and survival in patients who received allogeneic transplantation admitted to the intensive care unit. *J Clin Oncol* 2013;31(33):4207-14.
26. Castagnola E, Bagnasco F, Bandettini R, Caviglia I, et al. Role of acute graft-versus-host disease in the risk of bacteremia and invasive fungal disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in children. Results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(7):1068-73.
27. Leung W, Campana D, Yang J, Pei D, et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. *Blood* 2011;118(2):223-30.
28. Moore AS, Shaw PJ, Hallahan AR, Carter TL, et al. Hemopoietic stem cell transplantation for children in Australia and New Zealand, 1998-2006: a report on behalf of the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry and the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group. *Med J Aust* 2009;190(3):121-5.
29. Vaughn JE, Storer BE, Armand P, Raimondi R, et al. Design and validation of an augmented hematopoietic cell transplantation-comorbidity index comprising pretransplant ferritin, albumin, and platelet count for prediction of outcomes after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1418-24.
30. Bejanyan N, Bolwell BJ, Lazaryan A, Rybicki L, et al. Risk factors for 30-day hospital readmission following myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(6):874-80.

Validez concurrente y confiabilidad interobservador de la escala de medición de esfuerzo percibido infantil EPIInfant en niños sanos chilenos

Concurrent validity and interobserver reliability of the EPIInfant pediatric perceived exertion rating scale among healthy Chilean children

Klgo. Iván Rodríguez-Núñez^{a,b,c} y Dr. Carlos Manterola.^{c,d,e}

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar la validez y la confiabilidad de la escala de medición de esfuerzo percibido infantil EPIInfant en niños chilenos. Fueron seleccionados niños de entre 8 y 12 años, en quienes se registró frecuencia cardíaca, esfuerzo percibido y carga de trabajo durante dos tests de Chester consecutivos con una semana de intervalo. Se calcularon el coeficiente *r* de Pearson y el coeficiente de correlación intraclass. Al estudio, ingresaron 31 niños (17 varones). Existió una fuerte correlación entre el esfuerzo percibido y los criterios de referencia, así como también se calculó un alto coeficiente de correlación intraclass. El promedio de la diferencia entre el esfuerzo percibido en ambos tests fue 1,4 (95% IC: de -1,4 a 4,1) y 0,2 (95% IC: de -1,8 a 2,2) en varones y niñas, respectivamente. La escala EPIInfant muestra una validez de criterio y confiabilidad interobservador aceptable en niños durante una prueba de ejercicio incremental en escalón.

Palabras clave: confiabilidad y validez, niños, escalas, ejercicio, esfuerzo físico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.343>

INTRODUCCIÓN

Las escalas de medición del esfuerzo percibido (EP) permiten cuantificar la sensación causada

por los cambios metabólicos durante el ejercicio. Así, la escala de Borg ha sido ampliamente utilizada y ha mostrado niveles aceptables de validez en adulto.¹ Sin embargo, no existe evidencia favorable respecto a su rendimiento en población infantil.^{2,3}

Recientemente, se ha descrito que las propiedades psicométricas de estas escalas en niños dependen, en gran medida, del desarrollo cognitivo del sujeto y del tipo de instrumento utilizado.⁴ Así, fue desarrollada la escala de medición de esfuerzo percibido infantil (EPIInfant). Esta posee descriptores numéricos (de 0 a 10), descriptores verbales en español y un set de ilustraciones que representan a un niño corriendo a lo largo de una escala creciente.⁵ Ha mostrado un alto nivel de validez en adolescentes de entre 13 y 15 años.^{5,6} No obstante, ha sido escasamente evaluada en niños menores.⁷

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar la validez de criterio concurrente y la confiabilidad interobservador de la escala EPIInfant en niños sanos de entre 8 y 12 años de edad durante una prueba de ejercicio incremental.

MÉTODOS

El presente estudio posee un diseño test-retest, en el cual fueron seleccionados niños sanos de entre 8 y 12 años de un colegio de Concepción, Chile. Se excluyeron del estudio niños obesos, con alteración cognitiva, enfermedad cardiorrespiratoria o neuromotora. Para el cálculo de tamaño muestral, se consideró un coeficiente de correlación intraclass (CCI) de 0,7, riesgo de error α 5%, error β 10% y un intervalo de confianza (IC) para el CCI inferior a 0,15. Así, la muestral mínima necesaria para este estudio fueron 14 varones y 14 niñas.

Protocolo de estudio: Una semana antes del inicio de las pruebas, se registró la edad, el género y las variables antropométricas. El peso y la estatura fueron determinadas mediante una balanza análoga y cinta métrica. En esa misma

- Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.
- Carrera de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Concepción, Chile.
- Doctorado en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.
- Departamento de Cirugía, Universidad de la Frontera, Chile.
- Centro de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile.

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

Financiamiento: este estudio fue financiado por la Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-9-2015

Aceptado: 27-1-2016

instancia, los participantes se familiarizaron con la escala EPInfant de acuerdo con lo publicado por Rodríguez y cols.⁵

El test de ejercicio correspondió al test de Chester (TChester).⁸ Este se realizó en dos ocasiones con una semana de intervalo. El TChester consiste en subir y bajar un escalón de 20 cm a una velocidad incremental proporcionada por una señal sonora. Posee 5 niveles de acuerdo con el número de ascensos y descensos con ambos pies que el sujeto puede desarrollar en un minuto. Cada nivel dura 2 minutos y su duración total es 10 minutos.

Antes del TChester, los niños se mantuvieron en reposo por 10 minutos, se registró la frecuencia cardíaca (FC) (Monitor Polar®) y se calculó la FC máxima mediante la fórmula de Tanaka: $208 - (0,7 \times \text{edad})$.

Durante el TChester, la FC y el EP fueron registrados por dos evaluadores de modo independiente durante los últimos 20 segundos de cada minuto. Adicionalmente, la medición del EP en la evaluación 1 y 2 se llevó a cabo por dos evaluadores distintos. Además, la carga de trabajo (*watts*) fue calculada de acuerdo con la siguiente fórmula: altura del escalón (m) $\times$ número de ciclos $\times$ peso (kg) $\times$ 0,16357.⁹

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad San Sebastián y el cuidador legal de cada participante firmó un consentimiento informado. El estudio fue realizado entre los meses de septiembre y diciembre de 2014.

Análisis estadístico: Utilizando el *software* estadístico MedCalc 14.12, se realizó estadística descriptiva con cálculo de promedio y desviación estándar (DE), y se evaluó la normalidad mediante el test de Shapiro-Wilk. Fue utilizado el test de análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) de medidas repetidas con ajuste de Bonferroni para evaluar las diferencias en la FC, las cargas de trabajo y el EP entre los niveles de intensidad durante el TChester. Se utilizó la prueba de T-Student para muestras independientes para evaluar las diferencias entre sexos.

El análisis de validez de criterio concurrente se realizó mediante la regresión lineal entre el EP y la FC, así como también entre el EP y la carga de trabajo. Por su parte, para la confiabilidad interobservador, se calculó el CCI. Adicionalmente, fue calculado el promedio de las diferencias del EP y su límite de concordancia mediante el método de Bland-Altman. Los

resultados de validez y confiabilidad fueron expresados en valor absoluto y 95% de IC. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Al estudio, ingresaron 31 niños (17 varones) de entre 8 y 12 años. Las características de la muestra son reportadas en la *Tabla 1*.

La intensidad de ejercicio durante el TChester fue significativamente mayor en varones que en niñas. Por su parte, la FC y el EP incrementaron de manera significativa en cada nivel de intensidad ($p < 0,05$). No se observó diferencia en los niveles máximos de FC y EP alcanzados entre varones y mujeres.

Solo en las mujeres, se advirtió una menor FC en el primer nivel del TChester en la primera evaluación y no se observaron diferencias en los otros niveles. Además, solo los varones presentaron, en todas las intensidades del TChester, un menor nivel de EP en la primera prueba.

En relación con la validez de criterio, existió una fuerte correlación positiva entre el EP y la FC, así como también entre el EP y la carga de trabajo (*Figura 1. A y B*). Solo hubo diferencia significativa entre géneros en la pendiente de la regresión entre el EP y la carga de trabajo ($p = 0,03328$). Finalmente, todos los modelos de regresión fueron estadísticamente significativos ($p < 0,0001$). En la *Tabla 2*, se muestran los componentes de las ecuaciones de regresión.

En relación con la confiabilidad, el CCI general fue de 0,88 (95% IC: 0,82-0,92) y 0,94 (95% IC: 0,91-0,96) para varones y niñas, respectivamente. En cada nivel del TChester, se observaron niveles de confiabilidad de moderados a fuertes, que alcanzaron significancia estadística en ambos

TABLA 1. Características generales de la muestra de estudio

	Varones (n= 17)	Niñas (n= 14)
Edad (años)	10,1 $\pm$ 0,6	8,7 $\pm$ 0,9
Peso (kg)	42,1 $\pm$ 9,4	31,4 $\pm$ 5,9
Estatura (cm)	144,9 $\pm$ 11,0	133,5 $\pm$ 7,4
FC máxima teórica (lat./min)	201,0 $\pm$ 0,8	201,5 $\pm$ 0,8
FC al final del TChester 1	160,6 $\pm$ 15,6	155,5 $\pm$ 14,6
FC al final del TChester 2	164,2 $\pm$ 13,8	162,1 $\pm$ 17,9
Carga de trabajo al final del TChester (<i>watts</i>)	47,9 $\pm$ 10,3	35,5 $\pm$ 6,1

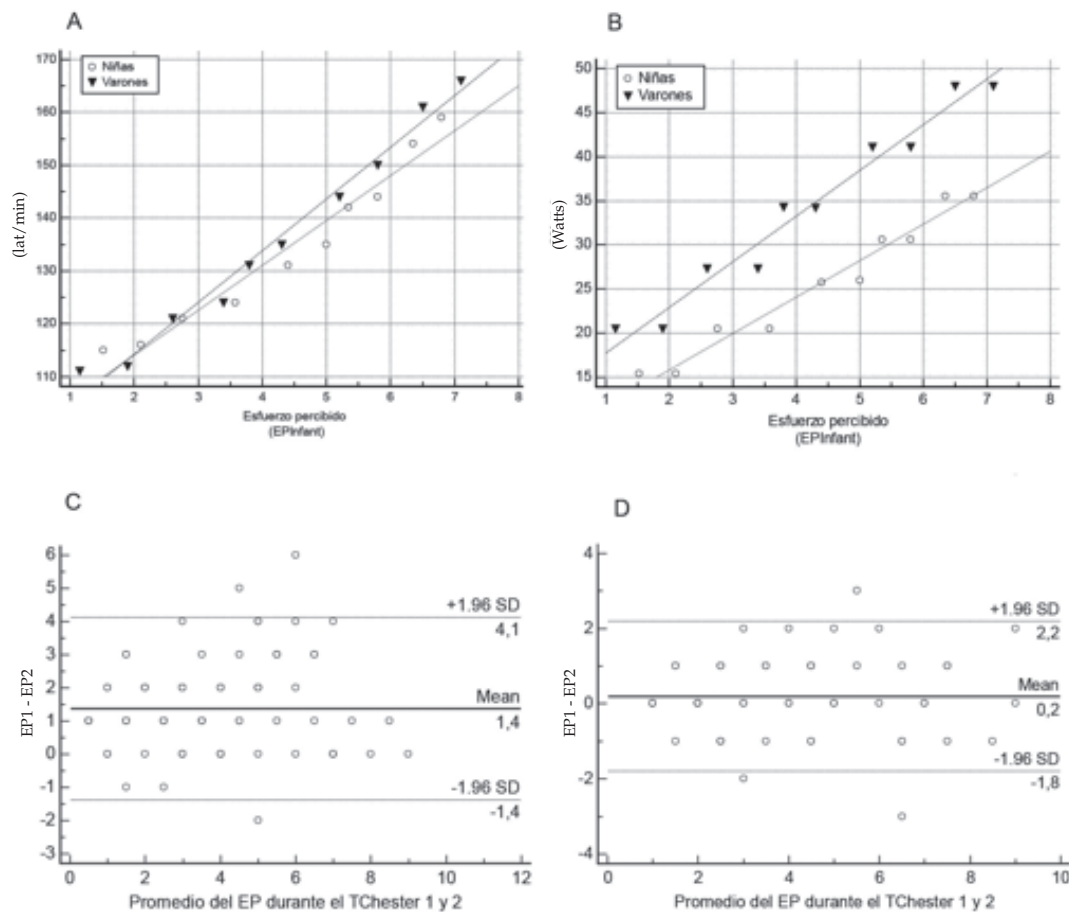
FC: frecuencia cardíaca; TChester: test de escalón incremental de Chester. Los resultados son expresados en promedio y desviación estándar.

géneros, excepto en el nivel I (Tabla 3). Además, la diferencia media entre las mediciones del EP fue 1,4 (95% IC: 4,1-1,4) y 0,2 (95% IC: 2,2-1,8) en varones y niñas, respectivamente (Figura 1. C y D).

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este estudio confirman que la escala EPInfant posee una validez y una confiabilidad aceptables en niños de entre 8 y 12 años durante una prueba de ejercicio en escalón.

Figura 1. Validez de criterio y confiabilidad de la escala EPInfant. En A, se observa la correlación entre la frecuencia cardíaca y el esfuerzo percibido y, en B, la correlación entre la carga de trabajo y el esfuerzo percibido durante el TChester. C: gráfico de Bland-Altman de diferencias individuales en varones. D: gráfico de Bland-Altman de diferencias individuales en niñas.



EP: esfuerzo percibido.

Los resultados se muestran en promedio y 95% de intervalo de confianza.

TABLA 2. Análisis de regresión lineal de la escala de medición de esfuerzo percibido EPInfant expresado como función de la frecuencia cardíaca (lat./min) y el trabajo desarrollado durante el TChester (watts)

Variable	Subgrupo	Pendiente	Intercepto	r	r ²	Valor p
Frecuencia cardíaca	Todos	9,0	96,26	0,97	0,95	< 0,0001
	Varones	9,7	94,9	0,99	0,98	< 0,0001
	Niñas	8,3	97,7	0,97	0,95	< 0,0001
Carga de trabajo	Todos	4,4	10,7	0,84	0,71	< 0,0001
	Varones	5,0	12,9	0,98	0,96	< 0,0001
	Niñas	4,0	7,7	0,98	0,96	< 0,0001

Estos resultados concuerdan con los estudios de validez de otras escalas estudiadas en población anglosajona y en otras poblaciones no hispanoparlantes, las cuales han mostrado un alto nivel de validez durante el ejercicio incremental en niños (r de Pearson $> 0,85$).^{10, 11} En nuestro estudio, los coeficientes de determinación (r^2) fueron superiores a 0,9 en ambos géneros, lo que demuestra el alto nivel de interdependencia entre los criterios de referencia y el EP (EPInfant) durante el ejercicio.

Además, la confiabilidad de estos instrumentos ha sido escasamente verificada en niños. Leung y cols. observaron un CCI superior a 0,85 en niños de entre 10 y 11 años durante una prueba de ejercicio incremental.² Pfeiffer y cols. advirtieron un aceptable nivel de confiabilidad en la medición del EP durante el ejercicio, principalmente en escalas adaptadas para población infantil (OMNI).³

Se debe destacar que el CCI representa la proporción de la variabilidad que no es causada por error de medición.¹² Así, considerando el alto CCI observado en ambos géneros, se confirma la existencia de un bajo riesgo de error aleatorio de medición en la aplicación de la escala EPInfant. Por su parte, en el análisis de confiabilidad para cada nivel del TChester, se observó un mayor CCI en los tres últimos niveles de intensidad de ejercicio, por lo tanto, es probable que la experimentación del estrés fisiológico haya disminuido la variabilidad en el nivel de EP reportado. Esto concuerda con algunos reportes que sugieren el rol sustancial de la experiencia en la capacidad perceptiva de esfuerzo de las personas.¹³

Entre las debilidades de este estudio, se debe considerar la diferencia de edades entre los géneros; no obstante, ambos grupos fueron

categorizados en la etapa de operaciones concretas según Piaget. Además, el escaso número de sujetos estudiado no permite extrapolar estos resultados, por lo cual este estudio debe ser reproducido en otras poblaciones.

En conclusión, la escala EPInfant mostró una adecuada validez de criterio y confiabilidad interobservador para la medición del EP en esta muestra de niños sanos de entre 8 y 12 años. Futuros estudios son necesarios para confirmar estos resultados. ■

Agradecimientos

A todos los niños y sus padres que participaron en este estudio.

REFERENCIAS

1. Chen MJ, Fan X, Moe ST. Criterion-related validity of the Borg ratings of perceived exertion scale in healthy individuals: a meta-analysis. *J Sports Sci* 2002;20(11):873-99.
2. Leung ML, Chung PK, Leung RW. An assessment of the validity and reliability of two perceived exertion rating scales among Hong Kong children. *Percept Mot Skills* 2002;95(3 Pt 2):1047-62.
3. Pfeiffer KA, Pivarnik JM, Womack CJ, Reeves MJ, et al. Reliability and validity of the Borg and OMNI rating of perceived exertion scales in adolescent girls. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(12):2057-61.
4. Rodríguez I, Zambrano L, Manterola C. Validez de criterio de las escalas de medición de esfuerzo percibido en niños sanos: una revisión sistemática y metaanálisis. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):120-8.
5. Rodríguez I, Zenteno D, Cisternas L, Rodríguez P, et al. Construcción y evaluación de EPInfant: una escala para la medición del esfuerzo percibido en población pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):550-7.
6. Rodríguez I, Manterola C. Validación inicial de la escala de medición de esfuerzo percibido infantil (EPInfant) en niños chilenos. *Biomédica* 2016;36(1). [Epub 2015 21 Jul].
7. Rodríguez Nuñez I. Escala de medición de esfuerzo percibido infantil (EPInfant): validación en niños y adolescentes chilenos. *Rev Chil Pediatr* 2015. [Epub 2015 Oct 8].

TABLA 3. Confiabilidad de la escala de medición de esfuerzo percibido EPInfant durante el TChester

Varones	Nivel I	Nivel II	Nivel III	Nivel IV	Nivel V
EP 1	2,0 ± 1,1	3,4 ± 1,5	4,7 ± 1,9	5,5 ± 1,6	6,5 ± 1,8
EP 2	1,1 ± 0,8*	2,1 ± 1,3*	2,8 ± 1,6*	4,1 ± 1,7*	5,2 ± 1,7*
CCI	0,58	0,67*	0,77*	0,84*	0,73*
Niñas	Nivel I	Nivel II	Nivel III	Nivel IV	Nivel V
EP 1	1,5 ± 0,6	2,6 ± 1,2	3,8 ± 1,5	5,2 ± 1,6	6,6 ± 2,1
EP 2	1,4 ± 0,6	2,6 ± 1,2	3,6 ± 1,6	4,8 ± 1,6	6,4 ± 1,9
CCI	0,69	0,76*	0,92*	0,89*	0,84*

EP: esfuerzo percibido; TChester: test de escalón incremental de Chester; CCI: coeficiente de correlación intraclase;

* $p < 0,05$; los resultados se muestran en promedio y desviación estándar.

* Los varones presentaron diferencia significativa en el EP entre la evaluación 1 y la evaluación 2 (nivel 1, $p = 0,002$; nivel 2, $p = 0,0016$; nivel 3, $p = 0,0002$; nivel 4, $p = 0,0003$; nivel 5, $p = 0,004$. Se utilizó T-student para muestras pareadas).

8. Buckley JP, Sim J, Eston RG, Hession R, et al. Reliability and validity of measures taken during the Chester step test to predict aerobic power and to prescribe aerobic exercise. *Br J Sports Med* 2004;38(2):197-205.
9. De Andrade CH, de Camargo AA, de Castro BP, Malaguti C, et al. Comparison of cardiopulmonary responses during 2 incremental step tests in subjects with COPD. *Respir Care* 2012;57(11):1920-6.
10. Barkley JE, Roemmich JN. Validity of the CALER and OMNI-bike ratings of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(4):760-6.
11. Gros Lambert A, Mahon AD. Perceived exertion: influence of age and cognitive development. *Sports Med* 2006;36(11):911-28.
12. Zou GY. Sample size formulas for estimating intraclass correlation coefficients with precision and assurance. *Stat Med* 2012;31(29):3972-81.
13. Barroso R, Cardoso RK, do Carmo EC, Tricoli V. Perceived exertion in coaches and young swimmers with different training experience. *Int J Sports Physiol Perform* 2014;9(2):212-6.

¿Está la transfusión de glóbulos rojos asociada a infecciones nosocomiales en niños críticamente enfermos?

Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in critically ill children?

Dr. Omar E. Naveda Romero^a y Estud. Andrea F. Naveda Meléndez^a

RESUMEN

Aunque la transfusión de hemoderivados es una práctica común, los efectos sobre el sistema inmune no han sido bien estudiados. Para determinar la asociación entre transfusión de glóbulos rojos (TGR) e infecciones nosocomiales, se realizó un estudio de cohorte prospectivo con niños críticamente enfermos, seguidos hasta su fallecimiento, transferencia o egreso. Las infecciones nosocomiales se consideraron postransfusionales si ocurrieron dentro de los 14 días después de la TGR. Se incluyeron 162 niños, 35 adquirieron infección nosocomial (21,6%) y 49 recibieron TGR (30,2%). Los niños con infección nosocomial recibieron más frecuentemente TGR (48,5% vs. 14,9%; OR 5,4; IC 95%: 2,4-12,6; $p < 0,0001$) y presentaron mayor mortalidad (45,7% vs. 10,2%; OR 7,4; IC 95%: 3,1-18,2; $p < 0,0001$). En la regresión logística binaria, la TGR se mantuvo asociada independientemente a infección nosocomial (OR 4,2; IC 95%: 2,1-20,2; $p = 0,049$).

Conclusión: La TGR se asoció a un incremento del riesgo de adquirir infecciones nosocomiales.

Palabras clave: transfusión sanguínea, glóbulos rojos, infecciones nosocomiales, niños.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.347>

INTRODUCCIÓN

La transfusión de glóbulos rojos (TGR) es una práctica común en la atención del niño críticamente enfermo. A pesar de la gran cantidad de hemoderivados que son administrados en las unidades de trauma, cirugía y cuidados intensivos pediátricos, los efectos de las transfusiones sanguíneas sobre el sistema inmune no han sido bien estudiados.¹

Durante el último siglo, la TGR ha sido vista como un procedimiento simple que tiene un beneficio evidente. Sin embargo, esta práctica ha sido objeto de un mayor escrutinio. Se reconoce que hay riesgos en la TGR relacionados con el almacenamiento y sobre los efectos inmunomoduladores que se producen en casi todos los receptores, lo que resalta una posible asociación entre la TGR y un aumento de la mortalidad e infecciones intrahospitalarias.^{2,3,4}

El reconocimiento de estos riesgos ha llevado a una postura más crítica frente a los beneficios asociados con la TGR. Los mecanismos subyacentes de la modulación de la respuesta inmune por la TGR pueden incluir modificadores biológicos de glóbulos blancos, alteración de las funciones de los linfocitos T, de las células *natural killer* y defectos en la presentación de antígenos.⁵

El objetivo fue determinar la posible asociación entre TGR e infecciones nosocomiales.

a. Servicio de Trauma Shock y Estabilización. Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga". Barquisimeto. Estado Lara. Venezuela.

Correspondencia: Dr. Omar E. Naveda Romero, omarnavedamd@yahoo.com.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-9-2015

Aceptado: 28-1-2016

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, que incluyó pacientes menores de 15 años de edad, con afectación de uno o más sistemas corporales con riesgo de secuela funcional de gravedad o muerte, seguidos hasta su fallecimiento, transferencia o egreso, ingresados en el Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga" de la ciudad de Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela, en los Servicios de atención combinada médica y quirúrgica entre el 1° de febrero de 2012 y el 1° de febrero de 2014. Fueron excluidos aquellos niños que fallecieron antes de las 24 horas de admisión, con sepsis o neumonía 48 horas antes de su ingreso o en las 48 horas posteriores a su hospitalización, con inmunodeficiencia demostrada, quemados, con catéteres de larga duración, aquellos con muestras de fluidos corporales consideradas contaminadas y los que recibieron quimioterapia antes o durante su hospitalización.

Todos los pacientes elegibles fueron monitorizados para evaluar el desarrollo de infección nosocomial. Las infecciones nosocomiales se consideraron postransfusionales si ocurrieron dentro de los 14 días posteriores a la TGR. En

el grupo no expuesto a TGR, se registraron las infecciones nosocomiales que se presentaron durante la estadía hospitalaria. Las infecciones que ocurrieron 48 horas antes o dentro de las 48 horas del ingreso no se consideraron nosocomiales. La transfusión incluyó la recepción de uno o más paquetes de concentrado globular no leucodepletado.

Para los sujetos no transfundidos, la hemoglobina basal fue la del ingreso; para los transfundidos, fue la hemoglobina anotada antes de la transfusión recibida. En los sujetos transfundidos más de una vez, la hemoglobina basal fue el promedio de las hemoglobinas antes de cada transfusión.

El programa utilizado para el análisis estadístico fue el SPSS versión 17.0. El U-test de Mann-Whitney y t de Student fueron utilizados cuando se requirieron; las diferencias en distribuciones de variables categóricas fueron analizadas con χ^2 . Las variables relevantes del análisis univariable fueron utilizadas para crear un modelo de regresión logística con un valor de p menor de 0,05 como criterio de entrada. Se usó un método de "introducir".

TABLA 1. Características de la población de estudio según la transfusión

	Todos	TGR	no TGR	p
Número de pacientes	162	49	113	-----
Edad (años)	7,1 $\pm$ 3,9	9,1 $\pm$ 4,1	6,6 $\pm$ 3,7	0,001*
Masculinos (%)	80 (49,4)	38 (77,6)	42 (37,2)	< 0,0001
PRISM (puntos)	13,9 $\pm$ 3,2	14,2 $\pm$ 2,7	14,1 $\pm$ 0,4	0,239*
Días de hospitalización	8,0 $\pm$ 4,9	10,5 $\pm$ 2,3	7,3 $\pm$ 5,2	< 0,0001 ^ε
Ventilación mecánica (%)	90 (55,6)	40 (81,6)	50 (44,2)	< 0,0001
Días de ventilación mecánica	2,9 $\pm$ 3,7	6,3 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 3,6	< 0,0001*
Catéteres [§] (%)	105 (64,8)	38 (77,6)	67 (59,3)	0,025
Nutrición parenteral (%)	60 (37,0)	38 (77,6)	22 (19,5)	< 0,0001
Infección nosocomial (%)	35 (21,6)	23 (46,9)	12 (10,6)	< 0,0001
Infección del torrente sanguíneo (%)	15 (9,2)	9 (18,4)	6 (5,3)	0,008
ITS (x 1000 días de CVC)	14	15	12	0,061**
Sepsis (%)	10 (6,2)	8 (16,3)	2 (1,8)	0,0004
Neumonía (%)	6 (3,7)	5 (10,2)	1 (0,9)	0,004
Infección urinaria (%)	4 (2,5)	1 (2,0)	3 (2,7)	0,817
Cirugía (%)	42 (25,9)	17 (34,7)	25 (22,1)	0,094
Trauma (%)	27 (16,7)	8 (16,3)	19 (16,8)	0,939
Complicaciones (%)	74 (45,7)	21 (42,9)	53 (46,9)	0,635
Transfusión de plaquetas y/o PFC (%)	88 (54,3)	26 (53,1)	62 (54,9)	0,895
Hemoglobina basal (g/dl)	9,6 $\pm$ 1,9	8,4 $\pm$ 0,6	9,8 $\pm$ 2,1	< 0,0001 ^ε
Mortalidad (%)	28 (17,3)	14 (28,6)	14 (12,4)	0,012

* t de Student; ** Estimado por regresión logística controlando días de procedimiento; ^ε U de Mann-Whitney;

TGR: transfusión de glóbulos rojos; PRISM: riesgo pediátrico de mortalidad; ITS: infección del torrente sanguíneo;

CVC: catéter venoso central; VM: ventilación mecánica; PFC: plasma fresco congelado;

[§] Catéteres: incluyen percutáneos o por flebotomía, arteriales, drenaje peritoneal, ventriculostomía y derivación ventriculoperitoneal.

RESULTADOS

Un total de 162 pacientes fueron incluidos en el estudio. 49 niños recibieron TGR (30,2%) y 35 niños adquirieron infección nosocomial (21,6%). Los datos de las características basales entre los niños transfundidos y no transfundidos están resumidos en la *Tabla 1*. De los 113 pacientes no transfundidos, 12 presentaron infección nosocomial; en los 49 niños transfundidos, 23 presentaron infección, lo que muestra una proporción significativamente mayor en este grupo (46,9% vs. 10,6%; $p < 0,0001$), en el que la infección del torrente sanguíneo (18,4% vs. 5,3%; $p = 0,008$), sepsis (16,3% vs. 1,8%; $p = 0,0004$) y la neumonía asociada al ventilador (10,2% vs. 0,9%; $p = 0,004$) presentaron también una frecuencia significativamente mayor, al igual que la mortalidad (28,6% vs. 12,4%; $p = 0,012$).

El análisis univariado de los factores de riesgo potenciales para infección nosocomial está resumido en la *Tabla 2*. El grupo con infección

nosocomial presentó una mayor estadía de hospitalización ($13,2 \pm 7,9$ vs. $6,7 \pm 2,5$ días; OR 1,3; IC 95%: 1,2-1,5; $p < 0,0001$), con mayor proporción de ventilación mecánica (82,9% vs. 48,8%; OR 4,7; IC 95%: 1,8-12,2; $p = 0,001$) y mayor número de días de ventilación ($7,2 \pm 5,0$ vs. $1,9 \pm 2,2$ días; OR 1,6; IC 95%: 1,3-1,8; $p < 0,0001$). También los niños con infección nosocomial presentaron mayor proporción de catéteres (82,9% vs. 60,6%; OR 2,9; IC 95%: 1,2-7,6; $p = 0,022$), nutrición parenteral (80,0% vs. 26,0%; OR 10,4; IC 95%: 4,1-26,1; $p < 0,0001$), TGR (48,5% vs. 14,9%; OR 5,4; IC 95%: 2,4-12,6; $p < 0,0001$), tres o más TGR (31,4% vs. 5,5%; OR 7,6; IC 95%: 2,6-21,9; $p < 0,0001$) y cirugía (42,9% vs. 22,0%; OR 2,7; IC 95%: 1,2-6,0; $p = 0,015$). La mortalidad también fue mayor (45,7% vs. 10,2%; OR 7,4; IC 95%: 3,1-18,2; $p < 0,0001$).

En el análisis de regresión logística multivariado (*Tabla 3*), la TGR se mantuvo asociada independientemente a infección

TABLA 2. Análisis univariado: Factores de riesgo potenciales para infección nosocomial

	Infección nosocomial	sin infección nosocomial	OR (95% IC)	p
Número de pacientes	35	127		
Edad (años)	$8,2 \pm 4,2$	$6,8 \pm 3,8$	1,1 (0,9-1,2)	0,088*
Masculinos (%)	17 (48,5)	63 (49,6)	1,0 (0,4-2,1)	0,908
PRISM (puntos)	$15,6 \pm 3,0$	$14,3 \pm 2,9$	0,9 (0,3-1,8)	0,137*
Días de hospitalización	$13,2 \pm 7,9$	$6,7 \pm 2,5$	1,3 (1,2-1,5)	< 0,0001*
Ventilación mecánica (%)	29 (82,9)	62 (48,8)	4,7 (1,8-12,2)	0,001
Días de ventilación mecánica	$7,2 \pm 5,0$	$1,9 \pm 2,2$	1,6 (1,3-1,8)	< 0,0001*
Catéteres (%)	29 (82,9)	77 (60,6)	2,9 (1,2-7,6)	0,022
Nutrición parenteral (%)	28 (80,0)	33 (26,0)	10,4 (4,1-26,1)	< 0,0001
TGR (%)	17 (48,5)	19 (14,9)	5,4 (2,4-12,6)	< 0,0001
Tres o más TGR (%)	11 (31,4)	7 (5,5)	7,6 (2,6-21,9)	< 0,0001
Cirugía (%)	15 (42,9)	28 (22,0)	2,7 (1,2-6,0)	0,015
Trauma (%)	5 (14,3)	22 (17,3)	0,9 (0,3-2,5)	0,794
Mortalidad (%)	16 (45,7)	13 (10,2)	7,4 (3,1-18,2)	< 0,0001

* Regresión univariable; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; TGR: transfusión de glóbulos rojos; PRISM: riesgo pediátrico de mortalidad.

TABLA 3. Análisis de regresión logística multivariado: evaluación del riesgo de infección nosocomial

Variable	β	razón de odds	intervalo de confianza 95%	p
Días de hospitalización	-0,206	0,8	0,6-1,1	0,231
Ventilación mecánica	3,07	5,9	1,6-53,0	0,023
Días de ventilación mecánica	1,05	2,8	1,4-5,9	0,003
Catéteres	2,84	7,2	1,3-17,6	0,038
Nutrición parenteral	-0,823	0,5	0,1-7,4	0,569
TGR	0,236	4,2	2,1-20,2	0,049
Tres o más TGR	-0,341	0,7	0,1-3,6	0,169
Cirugía	-0,186	0,8	0,2-2,9	0,770

TGR: transfusión de glóbulos rojos. β : coeficiente β . El modelo clasifica correctamente al 93,2% de los casos. Prueba de Hosmer y Lemeshow = 0,319.

nosocomial (OR 4,2; IC 95%: 2,1-20,2; $p = 0,049$). Los otros factores asociados a infección nosocomial en la regresión fueron ventilación mecánica (OR 5,9; IC 95%: 1,6-53,0; $p = 0,023$), días de ventilación mecánica (OR 2,8; IC 95%: 1,4-5,9; $p = 0,003$) y presencia de catéteres (OR 7,2; IC 95%: 1,3-17,6; $p = 0,038$).

DISCUSIÓN

Las infecciones nosocomiales son un importante problema de salud pública. En la cohorte descrita, se ha identificado la TGR como un factor independiente asociado a infecciones nosocomiales en áreas de atención médica/quirúrgica del niño críticamente enfermo. De acuerdo con el análisis de regresión logística, los factores independientes asociados a un incremento del riesgo para infecciones nosocomiales fueron ventilación mecánica, días de ventilación mecánica, la presencia de catéteres y transfusión de glóbulos rojos. Datos similares son reportados en la literatura^{6,7,8}

La ventilación mecánica y la presencia de catéteres invasivos son factores de riesgo conocidos de infecciones nosocomiales.^{9,10} La asociación entre TGR e infección nosocomial es biológicamente posible a través de mecanismos conocidos.^{11,12} Las transfusiones pueden ser inherentemente inmunosupresoras. Los mecanismos propuestos para esta inmunosupresión incluyen la inducción de supresión de células T y la disminución de la actividad de los linfocitos T *natural killer*.¹⁴ También se ha documentado una disminución en la producción de interleucina-2 y un aumento en la producción de prostaglandina E2, con una disminución en los linfocitos T CD4 *helper* y del receptor positivo para la interleucina-2 en células auxiliares. Sin embargo, el interés reciente se ha centrado en los efectos inmunomoduladores y en las lesiones por almacenamiento de hemáties transfundidos.¹⁵

Un aspecto para tomar en cuenta se refiere a la cuestión de si la asociación observada entre TGR e infección nosocomial representa una asociación real o una relación casual dada por la mayor gravedad de la enfermedad en los pacientes que requieren transfusiones. El riesgo pediátrico de mortalidad (*pediatric risk of mortality*; PRISM, por sus siglas en inglés) no se estratificó en la investigación; sin embargo, se observó que los niños transfundidos o no presentaron una puntuación del PRISM similar, al igual que los niños con o sin infección nosocomial. Además, la proporción de complicaciones y agravamientos

resultó similar en ambos grupos. Se podría inferir que la gravedad de la enfermedad no constituyó un factor de riesgo asociado en la serie estudiada, a pesar de que el grupo transfundido presentó mayor tiempo de hospitalización y, por ende, de exposición a dispositivos.

Otra limitación estuvo dada por la carencia de un evento que permitiera tener un límite a partir del cual se realizaran las observaciones de infecciones en la cohorte no expuesta. Además, no se tomaron en cuenta otras neumonías nosocomiales en sujetos no ventilados mecánicamente.

CONCLUSIÓN

Los supuestos de que la TGR proporciona un tratamiento efectivo para la anemia con riesgos mínimos en niños críticamente enfermos han sido puestos en duda. La asociación entre la TGR e infecciones nosocomiales descrita en esta cohorte siempre será vulnerable a la crítica de que tal asociación refleja la tendencia de los médicos a transfundir a los pacientes más graves. Los datos apuntan a la probabilidad de que la TGR sea un importante contribuyente en la presentación de infecciones nosocomiales en niños críticamente enfermos. ■

REFERENCIAS

- White M, Barron J, Gornbein J, Lin JA. Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in pediatric intensive care units? *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(4):464-8.
- Istaphanous GK, Wheeler DS, Lisco SJ, Shander A. Red blood cell transfusion in critically ill children: a narrative review. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(2):174-83.
- Armano R, Gauvin F, Ducruet T, Lacroix J. Determinants of red blood cell transfusions in a pediatric critical care unit: a prospective, descriptive epidemiological study. *Crit Care Med* 2005;33(11):2637-44.
- Shorr AF, Jackson WL, Kelly KM, Fu M, et al. Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. *Chest* 2005;127(5):1722-8.
- Ho J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe? *Crit Care Med* 2003;31(12 Suppl):S687-97.
- Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005;127(1):295-307.
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007;21(6):327-48.
- Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Przkora R, et al. Blood transfusions are associated with increased risk for development of sepsis in severely burned pediatric patients. *Crit Care Med* 2007;35(2):579-83.
- Díaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2010;34(5):318-24.
- Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355(26):2725-32.

11. Blumberg N. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: proven beyond a reasonable doubt. *Transfusion* 2005;45(2 Suppl):33S-40S.
12. Silverboard H, Aisiku I, Martin GS, Adams M, et al. The role of acute blood transfusion in the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe trauma. *J Trauma* 2005;59(3):717-23.
13. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: a potential link? *Crit Care Med* 2004;32(3):666-74.
14. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes P, et al. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(1):26-33.
15. Valentine SL, Lightdale JR, Tran CM, Jiang H, et al. Assessment of hemoglobin threshold for packed RBC transfusion in a medical-surgical PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15(2):e89-94.

Publicación de trabajos presentados en los Encuentros Nacionales de Investigación Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría: factores involucrados

Publication of abstracts presented at the National Pediatric Research Meetings of the Argentine Society of Pediatrics: Related factors

Dra. Paula Domínguez^a, Dra. María F. Ossorio^{a,b}, Dr. Eduardo Cuestas^{b,c}, Dr. Norberto Giglio^{b,d}, Dr. Carlos Grandi^{b,e}, Dr. Facundo García-Bournissen^{b,d}, Dr. Santiago Vidaurreta^{b,f}, Dr. Jaime Altcheh^{b,d} y Dr. Fernando Ferrero^{a,b}

RESUMEN

Objetivos: Estimar la proporción de trabajos presentados en Encuentros Nacionales de Investigación Pediátrica que posteriormente fueron publicados en forma completa; describir sus diseños y factores involucrados con la no publicación.

Métodos: Estudio descriptivo y analítico, que incluyó todos los trabajos presentados en Encuentros Nacionales de Investigación Pediátrica (1998-2011). Se identificó un investigador por estudio y se lo encuestó sobre el diseño, la publicación y los factores asociados a la no publicación.

Resultados: Sobre 746 trabajos presentados, respondieron la encuesta los autores de 522 (70%). El 84,3% eran estudios observacionales y 15,7%, experimentales; 34% recibieron financiación. Fueron publicados posteriormente 217 trabajos (41,5%, IC 95%: 37,3-45,9). Aquellos con financiación tuvieron

mayor probabilidad de publicarse (OR 2; IC 95%: 1,4-2,9; $p < 0,001$). Las causas de no publicación más frecuentes fueron la falta de tiempo, el tamaño muestral insuficiente y la dificultad con el financiamiento.

Conclusión: El 41,5% de trabajos presentados en Encuentros Nacionales de Investigación Pediátrica alcanzaron la publicación en texto completo. La falta de tiempo fue la principal causa para no hacerlo.

Palabras clave: bibliografía de medicina, publicaciones periódicas, informe de investigación.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.351>

INTRODUCCIÓN

Pocas instituciones se han dedicado más a la salud infantil que la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP). Algunas iniciativas pueden mostrar un impacto fácilmente identificable (p.e.: iniciativa sobre retinopatía del prematuro); en otros casos, aun cuando tengan un impacto importante, los resultados no suelen ser tan fáciles de identificar (p.e.: actividades de educación continua). Finalmente, las actividades de investigación promovidas por la SAP, que estimulan el espíritu crítico en los profesionales y generan conocimiento original, permitirán diseñar y/o validar herramientas y estrategias que colaborarán en forma directa con la prevención de la morbilidad infantil. En esta iniciativa, se incluyen los Encuentros Nacionales de Investigación Pediátrica que la SAP

- a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires.
- b. Subcomisión de Investigación Pediátrica, Sociedad Argentina de Pediatría.
- c. Hospital Privado de Córdoba, Córdoba.
- d. Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.
- e. Hospital Materno-infantil Ramón Sardá, Buenos Aires.
- f. Hospital Universitario CEMIC, Buenos Aires..

Correspondencia: Dra. Paula Domínguez, pau.dom@gmail.com

Financiamiento: La Dra. Paula Domínguez contó con una beca de investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría para el desarrollo del estudio.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-12-2015

Aceptado: 3-2-2016

desarrolla desde hace 18 años.

El proceso de investigación solo puede darse por concluido cuando sus resultados son dados a conocer y sometidos a la revisión de pares, lo que hace de la publicación su meta final. Sin embargo, solo una porción limitada de los resúmenes presentados en reuniones científicas alcanza la publicación como artículo completo.^{1,2} Algunas dificultades relacionadas con la publicación han sido descritas,^{3,4} pero su continua identificación puede colaborar en desarrollar estrategias que la faciliten.

En el caso de la SAP, 11% de los trabajos presentados en su Congreso Nacional alcanza la publicación en forma completa.⁴ Sin embargo, sería razonable pensar que, en eventos de especialidades, se podrían obtener mejores resultados.

Nuestro objetivo fue estimar la proporción de trabajos presentados en Encuentros Nacionales de Investigación Pediátrica de la SAP entre 1998 y 2011 que fueron publicados en forma completa. Además, se describió el diseño de los trabajos y los factores involucrados en la no publicación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y analítico, desarrollado en el segundo semestre de 2014, que incluyó todos los trabajos presentados en Encuentros Nacionales de Investigación Pediátrica (SAP) entre 1998 y 2011. De los libros de resúmenes respectivos, se identificó un investigador por estudio, se lo contactó (por correo electrónico o personalmente) y se le solicitó participar de una encuesta autoadministrada y cerrada, en la que se indagó sobre la publicación del trabajo o los motivos para no hacerlo y las fuentes de financiamiento.

Se consideró publicada una investigación cuando fue efectuada en publicación periódica científica reconocida con ISSN. Además, se verificó si era indizada (Medline o Lilacs) o no.

En aquellos trabajos no publicados, se indagó sobre las posibles causas (falta de interés, falta de tiempo, falta de acuerdo entre coautores, existencia de trabajos con resultados similares u opuestos, impresión de que los resultados no eran trascendentes, tamaño muestral insuficiente, dificultad con el análisis estadístico, pesimismo respecto de su publicación, rechazo, otras) y se solicitó al encuestado que señalara la más importante.

De los resúmenes presentados, se obtuvo el año de presentación, la institución del primer autor, el tipo de investigación (según objetivo: investigación básica, clínica, epidemiológica o de servicios de salud), el diseño (observacional o experimental). Los estudios observacionales se subdividieron en descriptivos y analíticos (transversales, casos y controles, de cohorte), y los experimentales, en ensayos con drogas (fase I, II, III, IV) y sin drogas. También se identificó el alcance (multicéntrico internacional, multicéntrico nacional, local), el estado (presentado como proyecto, trabajo en curso o trabajo finalizado) y la forma de presentación (oral o póster). Los datos de las encuestas fueron vinculados con los de los resúmenes, disociados de datos filiatorios de los investigadores.

Análisis estadístico: Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Utilizamos chi cuadrado para evaluar la asociación entre características de los trabajos (diseño, estado, forma de presentación y financiamiento) y

TABLA 1. Distribución de los trabajos presentados, incluidos en el estudio y publicados, según año

Año	Presentados	Incluidos en el estudio		Publicados	
	(n)	(n)	(%)	(n)	(%)
1998	73	51	69,9	22	43,1
1999	60	44	73,3	16	36,4
2001	49	44	89,8	22	50,0
2002	42	34	81,0	18	52,9
2003	39	17	43,6	6	35,3
2004	84	33	39,3	12	36,4
2005	40	33	82,5	10	30,3
2006	54	33	61,1	21	63,6
2007	58	41	70,7	19	46,3
2008	83	62	74,7	20	32,3
2009	49	39	79,6	17	43,6
2010	66	48	72,7	19	39,6
2011	49	43	87,8	15	34,9
Total	746	522	70,0	217	41,6

publicación. Calculamos OR con su IC 95%; nivel de significación de $p < 0,05$. Realizamos un análisis multivariado (regresión logística), que incluyó todos los posibles predictores de publicación. Se utilizó SPSS 11.5.

Consideraciones éticas: Se cumplió con la Ley de Protección de Datos Personales (N° 25326), que garantiza la adecuada disociación de datos filiatorios. En la encuesta, se informó convenientemente sobre los alcances de la investigación, y se consideró su participación como aceptación. Se obtuvo aprobación de los comités institucionales de la institución a la que pertenecía el primer autor.

RESULTADOS

En el período estudiado, se presentaron 746 trabajos; respondieron la encuesta los autores de 522 (70%) (Tabla 1).

El 63% de estos trabajos se encontraban concluidos; 11,7%, en curso; y 25,3% fueron proyectos de investigación. Se presentaron en forma oral 62,3% y, como póster, 36,4%. El 84,3% fueron estudios observacionales (43,9%, descriptivos; 29,5%, transversales; 4%, casos y controles; y 6,9%, de cohorte) y 15,7%, experimentales (4,5%, ensayos con drogas). Recibieron financiamiento 178 (34,1%) trabajos, en su mayoría (112), de origen público.

Se publicaron en forma completa 217 trabajos (41,5%, IC 95%: 37,3-45,9); 83% lo hizo en revistas indizadas (*Lilacs* o *Medline*). Las revistas más mencionadas fueron *Archivos Argentinos de*

Pediatría (28%), *Medicina* (5%) y *Pediatrics* (3,6%).

Las causas más frecuentemente referidas como responsables de la no publicación fueron la falta de tiempo ($n = 91$; 29,8%), el tamaño muestral insuficiente ($n = 34$; 11,1%), la dificultad con el financiamiento ($n = 27$; 8,8%), el pesimismo de los autores con respecto a su publicación ($n = 20$; 6,5%) y considerar los resultados como no trascendentes ($n = 19$; 6,2%). Ninguno refirió haber sido rechazado como causa para la no publicación.

Tuvieron mayor probabilidad de publicarse los trabajos con financiamiento y que se encontraban concluidos. No se encontró asociación entre el diseño experimental ni la modalidad de presentación oral con ulterior publicación (Tabla 2).

Luego de controlar por potenciales predictores, recibir financiamiento y estar concluido al momento de la presentación continuaron siendo predictores independientes de publicación (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Encontramos que 41,5% de los trabajos presentados en Encuentros Nacionales de Investigación Pediátrica (SAP) fueron publicados luego como texto completo. Este dato se acerca a la tasa promedio global (44,5%),² pero fue superior al referido para Congresos Argentinos de Pediatría (CONARPE) (11,3%).⁴ Probablemente, esta diferencia esté relacionada con el tipo de trabajos aceptados en los CONARPE, en los que es frecuente la presentación de casos clínicos, modelo que tiene menor posibilidad

TABLA 2. Análisis de potenciales predictores de publicación de los trabajos analizados

		Publicados	No publicados	OR	IC 95%	p*
Estado	Concluido	175 (33,5)	215 (41,2)	1,7	1,1-2,6	< 0,01
	Proyecto	42 (8,0)	90 (17,2)			
Presentación	Oral	142 (27,2)	183 (35,1)	1,2	0,8-1,8	0,2
	Póster	75 (14,4)	122 (23,4)			
Diseño	Experimental	40 (7,7)	42 (8,0)	1,4	0,8-2,7	0,1
	Observacional	177 (33,9)	263 (50,4)			
Financiamiento	Sí	94 (18,0)	84 (16,1)	2	1,1-2,9	< 0,001
	No	123 (23,6)	221 (42,3)			

* Chi cuadrado. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA 3. Análisis multivariado de potenciales predictores de publicación

Variable	OR	IC 95%	p
Trabajo concluido	1,97	1,27-3,07	0,02
Presentación oral	1,44	0,97-2,14	0,06
Diseño experimental	1,35	0,82-2,23	0,23
Financiamiento	2,01	1,38-2,92	< 0,01

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

de alcanzar la publicación y que no es aceptado en los Encuentros Nacionales de Investigación Pediátrica, y con el diferente perfil de los participantes en ambos eventos.

Nuestro resultado fue similar al encontrado en los congresos de distintas especialidades médicas. Al analizar otras sociedades de especialidades pediátricas de Europa y Estados Unidos, se evidencia que la tasa de publicación de los trabajos presentados en sus respectivas reuniones anuales varía entre 36% y 60%.^{5,6,7} Es de esperar que los congresos más especializados se asocien con mayor tasa de publicación, como, en nuestro medio, las Reuniones de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica, en las que alcanza 58%.⁸

La revista más elegida para publicar los estudios fue *Archivos Argentinos de Pediatría*. Creemos que esto puede estar relacionado con la amplia difusión de esta publicación en nuestro medio, aunque la facilidad de utilizar el propio idioma también podría haber influido.⁹

Contar con financiamiento estuvo significativamente asociado a la publicación, y no influyeron ni el diseño ni el tipo de presentación, aunque, en este último caso (presentación oral), la ausencia de significación puede deberse a una falta de potencia ($p = 0,06$). Kleine-Konig⁶ y Shamliyan¹⁰ encontraron que los trabajos experimentales y aquellos que se presentaban en forma oral se publicaban más que los observacionales. También Canosa⁴ encontró que la presentación oral se asociaba a mayor posibilidad de publicación. Es posible que las características de los trabajos presentados en nuestros eventos, exclusivamente trabajos de investigación, hayan hecho que la financiación tuviera más influencia en la posibilidad de alcanzar la publicación.⁸

Coincidiendo con otros estudios, la falta de tiempo fue el factor más referido por los autores como causa de la no publicación,¹¹ lo que remarca la necesidad de considerar el tiempo para alcanzar la publicación en el cronograma de cada proyecto de investigación y la importancia de contar con tiempo protegido para la investigación dentro de la práctica profesional.¹² De igual forma, se debe destacar la importancia de un buen análisis de factibilidad previo, que contemple lo necesario para alcanzar el tamaño muestral requerido.

Nuestro estudio podría incluir las potenciales debilidades de este tipo de investigaciones. Si bien no logramos encuestar a la totalidad de los autores, tuvimos una elevada tasa de respuesta (70%). Todos los datos referidos a las publicaciones fueron verificados en las revistas correspondientes. Además, se incluyeron

presentaciones realizadas hasta tres años antes, teniendo en cuenta que la mayoría de los trabajos se publican dentro de los 2 años posteriores a su presentación.¹³

Nuestros resultados brindan información que colaborará a la hora de diseñar estrategias destinadas a incrementar la tasa de publicación.

CONCLUSIÓN

Más del 40% de trabajos presentados en Encuentros Nacionales de Investigación alcanzaron la publicación en texto completo. Recibir financiamiento y estar concluidos al momento de la presentación incrementaron la posibilidad de publicación. La falta de tiempo fue el factor más referido como impedimento para alcanzarla. ■

REFERENCIAS

1. Von Elm E, Costanza MC, Walder B, Tramer MR. More insight into the fate of biomedical meeting abstracts: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:12.
2. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):MR000005.
3. Harling L, Craig WR, Russell K, Stevens K, et al. Factors influencing the publication of randomized controlled trials in child health research. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(10):983-7.
4. Canosa D, Ferrero F, Melamud A, Otero P, et al. Publicación completa de trabajos presentados en el 33º Congreso Argentino de Pediatría y análisis de factores que impidieron su publicación. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(1):56-9.
5. Macdonald AL, Parsons C, Davenport M. Outcome of abstracts presented at the British Association of Paediatric Surgeons congresses (1999-2008). *J Pediatr Surg* 2012;47(2):386-90.
6. Kleine-Konig MT, Schulte TL, Gosheger G, Rödl R, et al. Publication rate of abstracts presented at European Paediatric Orthopaedic Society Annual Meetings, 2006 to 2008. *J Pediatr Orthop* 2014;34(6):e33-8.
7. Salami K, Alkayed K. Publication bias in pediatric hematology and oncology: analysis of abstracts presented at the annual meeting of the American Society of Pediatric Hematology and Oncology. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30(3):165-9.
8. Dicembrino M, Anderson M, Vely AG, Ossorio MF, et al. Publicación completa de trabajos presentados en reuniones de una sociedad científica latinoamericana. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):532-6.
9. Otero P. El proceso de inclusión de Archivos en la base de datos Medline. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(1):2-3.
10. Shamliyan T, Kane RL. Clinical research involving children: registration, completeness and publication. *Pediatrics* 2012;129(5):e1291-300.
11. Scherer RW, Ugarte-Gil C, Schmucker C, Meerpohl JJ. Authors report lack of time as main reason for unpublished research presented at biomedical conferences: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2015;68(7):803-10.
12. Dang Do AN, Munchhof AM, Terry C, Emmett T, et al. Research and publication trends in hospital medicine. *J Hosp Med* 2014;9(3):148-54.
13. Gregory TN, Liu T, Machuk A, Arneja JS. What is the ultimate fate of presented abstracts? The conversion rates of presentations to publications over a five-year period from three North American plastic surgery meetings. *Can J Plast Surg* 2012;20(1):33-6.

Concurrent validity and interobserver reliability of the EPIInfant pediatric perceived exertion rating scale among healthy Chilean children

Iván Rodríguez-Núñez, Kinesiologist^{a,b,c} and Carlos Manterola, M.D.^{c,d,e}

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the validity and reliability of the EPIInfant pediatric perceived exertion rating scale among Chilean children. Children aged 8-12 years old were selected; their heart rate, perceived exertion and workload were recorded during two consecutive Chester tests performed with a one week interval. Pearson's r coefficient and the intraclass correlation coefficient were estimated. Thirty-one children (17 boys) were included in the study. A strong correlation was observed between perceived exertion and reference criteria, in addition to a high intraclass correlation coefficient. The average difference between the perceived exertion in each test was 1.4 (95% CI: -1.4 to 4.1) and 0.2 (95% CI: -1.8 to 2.2) for boys and girls, respectively. The EPIInfant scale showed an acceptable criterion validity and interobserver reliability among children during an incremental step test.

Key words: reliability and validity, children, scales, exercise, exertion.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.343>

INTRODUCTION

Perceived exertion (PE) rating scales are used to measure the feeling caused by metabolic changes during exercise. Thus, the Borg scale has been widely used and has demonstrated acceptable validity levels among adults.¹ However, there is no favorable evidence regarding its performance in the pediatric population.^{2,3}

- a. School of Kinesiology, School of Health Sciences, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.
- b. Kinesiology Degree, School of Health, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.
- c. Doctoral Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.
- d. Department of Surgery, Universidad de La Frontera, Chile.
- e. Biomedical Sciences Research Center, Universidad Autónoma de Chile.

E-mail address: Iván Rodríguez Núñez, Kinesiologist: ivan.rodriguez@uss.cl

Funding: This study was funded by the School of Kinesiology, School of Health Sciences, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.

Conflict of interest: None.

Received: 9-27-2015

Accepted: 1-27-2016

The psychometric properties of these scales have been recently described and it has been observed that, to a great extent, they depend on the subjects' cognitive development and the type of instrument used,⁴ thus the pediatric perceived exertion rating scale (EPIInfant) was developed. The EPIInfant scale uses numerical descriptors (0 to 10), verbal descriptors in Spanish, and a set of pictures that illustrate a child running at progressively increasing intensities.⁵ It has evidenced a high validity level among 13-to-15-year-old adolescents,^{5,6} but it has been scarcely assessed among younger children.⁷

Therefore, the objective of this study was to establish the concurrent criterion validity and interobserver reliability of the EPIInfant scale among 8-to-12-year-old healthy children during an incremental exercise test.

METHODS

This study implemented a test-retest design and included children aged between 8 and 12 years old from a school located in Concepción, Chile. Children with obesity, cognitive impairment, cardiorespiratory or motor neurone disease were excluded. The sample size was estimated based on an intraclass correlation coefficient (ICC) of 0.7, a 5% type I error, a 10% type II error, and a confidence interval (CI) for ICC below 0.15. Therefore, the minimum sample needed for this study was 14 boys and 14 girls.

Study protocol: One week before starting with the tests, children's age, sex and anthropometric outcome measures were recorded. Weight and height were measured using an analog scale and a tape measure. Also during this visit, participants became familiar with the EPIInfant scale, as per Rodríguez et al.⁵

The exercise test used in this study was the Chester test.⁸ The test was done twice, with a one week interval. The Chester test consists in going up and down a 20 cm step at an increasing pace set by a signal sound. It includes five levels, and each level is relative to the number of times the subject goes up and down the step with both feet in one minute. Each level lasts two minutes, for

a total of 10 minutes.

Before completing the Chester test, children rested for 10 minutes, their heart rate (HR) was recorded (Polar® monitor) and the maximum HR was estimated using Tanaka's formula: $208 - (0.7 \times \text{age})$.

During the Chester test, HR and PE were recorded by two separate observers during the last 20 seconds of each minute. In addition, PE for tests 1 and 2 was measured by two different observers. Workload (watts) was estimated based on the following formula: $\text{step height (m)} \times \text{number of cycles} \times \text{weight (kg)} \times 0.16357$.⁹

This study was approved by the Ethics Committee of Universidad San Sebastián; each participant's legal guardian was asked to sign an informed consent. The study was conducted between September and December 2014.

Statistical analysis: The MedCalc 14.12 statistical software was used to establish descriptive statistics with average and standard deviation (SD) estimations, and normality was verified using the Shapiro-Wilk test. A repeated measures analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's correction was used to assess differences in HR, workload and PE among the Chester test's different intensity levels. Student's *t* test was used to assess differences between genders for independent samples.

The concurrent criterion validity analysis was done using linear regression between PE and HR, and between PE and workload. The ICC was estimated to establish interobserver reliability.

In addition, average PE differences and their limits of agreement were estimated using the Bland-Altman method. Validity and reliability results were described as absolute value and 95% CI. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

The study included 31 children (17 boys) aged between 8 and 12 years old. The sample characteristics are reported in Table 1.

Exercise intensity during the Chester test was significantly higher among boys versus girls. Besides, HR and PE increased significantly with each intensity level ($p < 0.05$). No differences in the maximum levels of HR and PE were observed between boys and girls.

Only among girls, a lower HR was observed in the first Chester test level, but no differences were established in the other levels. In addition, and only among boys, a lower PE level was observed in every intensity level during the first Chester test.

In relation to criterion validity, a strong positive correlation was observed between PE and HR, and between PE and workload (Figure 1. A and B). A significant difference between boys and girls was observed only in relation to the regression slope between PE and workload ($p = 0.03328$). Finally, all regression models were statistically significant ($p < 0.0001$). Table 2 shows the components of regression equations.

In terms of reliability, the general ICC was 0.88 (95% CI: 0.82-0.92) and 0.94 (95% CI: 0.91-0.96) for boys and girls, respectively. In each Chester test level, reliability was moderate to strong, and it reached statistical significance among both boys and girls, except for level I (Table 3). Besides, the mean difference between PE measurements was 1.4 (95% CI: 4.1-1.4) and 0.2 (95% CI: 2.2-1.8) for boys and girls, respectively (Figure 1. C and D).

DISCUSSION

The main findings of this study confirm that the EPInfant scale has an acceptable validity and reliability among 8-to-12-year-old children during the step test.

These findings are consistent with validity studies conducted using other scales in the Anglo-Saxon population and in other not Spanish-speaking populations, which have demonstrated a high validity level during incremental exercise tests in children (Pearson's $r > 0.85$).^{10, 11} In our study, the coefficient of determination (r^2) was higher than 0.9 in both boys and girls, which demonstrates a high interdependence between reference criteria and PE (EPInfant) during exercise.

In addition, the reliability of these instruments has been scarcely verified in children. Leung et al. observed an ICC above 0.85 among children

TABLE 1. General characteristics of the study sample

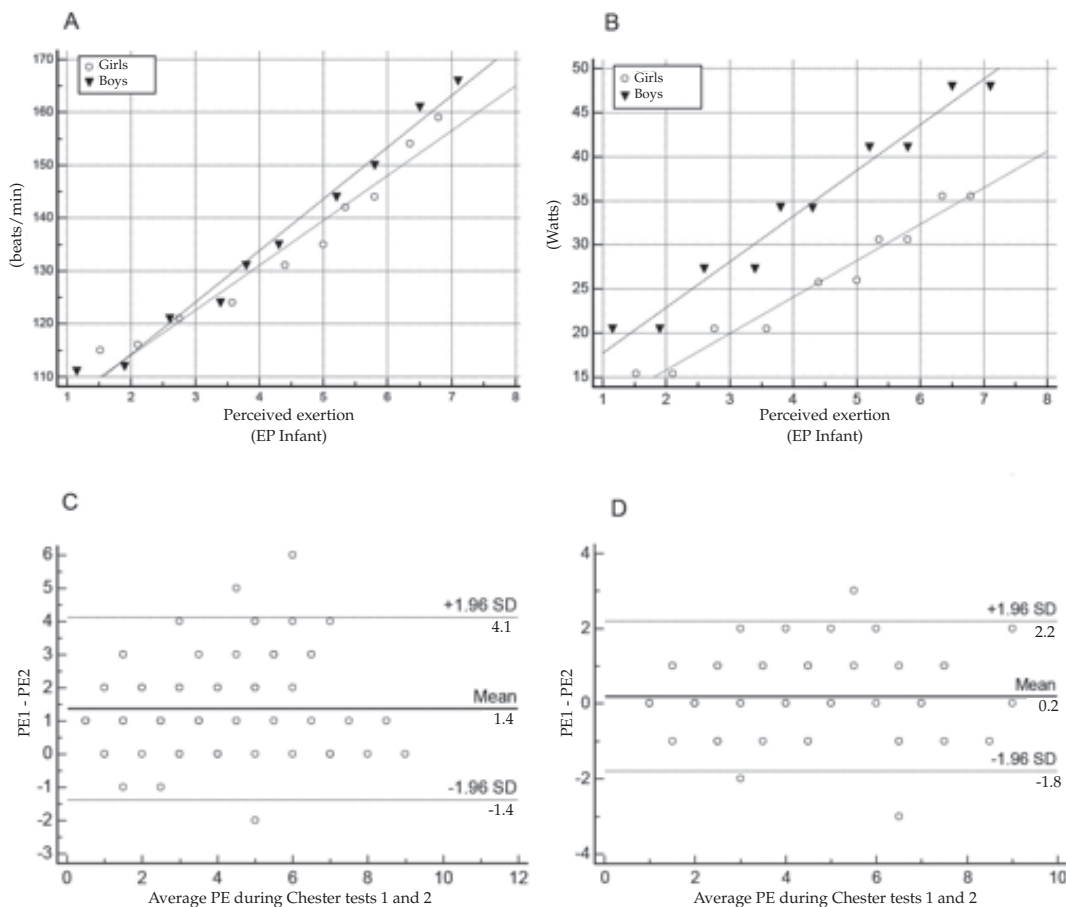
	Boys (n= 17)	Girls (n= 14)
Age (years)	10.1 ± 0.6	8.7 ± 0.9
Weight (kg)	42.1 ± 9.4	31.4 ± 5.9
Height (cm)	144.9 ± 11.0	133.5 ± 7.4
Theoretical maximum HR (beats/min)	201.0 ± 0.8	201.5 ± 0.8
HR at the end of Chester test 1	160.6 ± 15.6	155.5 ± 14.6
HR at the end of Chester test 2	164.2 ± 13.8	162.1 ± 17.9
Workload at the end of the Chester test (watts)	47.9 ± 10.3	35.5 ± 6.1

HR: heart rate; Chester test: Chester incremental step test. Results are described as average and standard deviation.

aged 10 and 11 years old during an incremental exercise test.² Pfeiffer et al. noted an acceptable reliability level for the measurement of PE during exercise, especially in scales that have been adapted to the pediatric population (OMNI scale).³

It is worth considering that ICC accounts for the proportion of variability not caused by a measurement error.¹² Thus, given the high ICC observed in both boys and girls, we may confirm that the EPInfant scale has a low risk for a random measurement error. In addition, in the reliability

FIGURE 1. Criterion validity and reliability of the EPInfant scale. A shows the correlation between heart rate and perceived exertion during the Chester test. B shows the correlation between workload and perceived exertion during the Chester test. C is a Bland-Altman plot showing individual differences among boys. D is a Bland-Altman plot showing individual differences among girls.



PE: perceived exertion.

Results are described as average and 95% confidence interval.

TABLE 2. Linear regression analysis for the EPInfant pediatric perceived exertion rating scale described as heart rate function (beats/min) and workload during the Chester test (watts)

Outcome	Subgroup	Slope	Intercept	r	r ²	P value
Heart rate	All	9.0	96.26	0.97	0.95	< 0.0001
	Boys	9.7	94.9	0.99	0.98	< 0.0001
	Girls	8.3	97.7	0.97	0.95	< 0.0001
Workload	All	4.4	10.7	0.84	0.71	< 0.0001
	Boys	5.0	12.9	0.98	0.96	< 0.0001
	Girls	4.0	7.7	0.98	0.96	< 0.0001

TABLE 3. Reliability of the EPInfant pediatric perceived exertion rating scale during the Chester test

Boys	Level I	Level II	Level III	Level IV	Level V
PE 1	2.0 ± 1.1	3.4 ± 1.5	4.7 ± 1.9	5.5 ± 1.6	6.5 ± 1.8
PE 2	1.1 ± 0.8*	2.1 ± 1.3*	2.8 ± 1.6*	4.1 ± 1.7*	5.2 ± 1.7*
ICC	0.58	0.67*	0.77*	0.84*	0.73*
Girls	Level I	Level II	Level III	Level IV	Level V
PE 1	1.5 ± 0.6	2.6 ± 1.2	3.8 ± 1.5	5.2 ± 1.6	6.6 ± 2.1
PE 2	1.4 ± 0.6	2.6 ± 1.2	3.6 ± 1.6	4.8 ± 1.6	6.4 ± 1.9
ICC	0.69	0.76*	0.92*	0.89*	0.84*

PE: perceived exertion; Chester test: Chester incremental step test; ICC: intraclass correlation coefficient;

* $p < 0.05$; results are described as average and standard deviation.

* A significant difference was observed in the boys' PE between the first and the second assessment (level 1, $p = 0.002$; level 2, $p = 0.0016$; level 3, $p = 0.0002$; level 4, $p = 0.0003$; level 5, $p = 0.004$. Student's t test was used for paired samples).

analysis for each Chester test level, a higher ICC was observed in the three higher intensity levels; therefore, it is likely that physiological stress may have reduced the variability in the reported PE level. This is consistent with some reports suggesting the fundamental role of experience on individuals' perceptual ability regarding exertion.¹³

One of the weaknesses of this study is the difference in age between boys and girls; however, both groups were categorized into Piaget's concrete operational stage. Also, the small number of studied subjects does not allow extrapolating results, so this study should be replicated in other populations.

To sum up, the EPInfant scale demonstrated an adequate criterion validity and interobserver reliability to measure PE in a sample of healthy 8-to-12-year-old children. Future studies are necessary to confirm these results. ■

Acknowledgments

We would like to thank all children and parents who participated in this study.

REFERENCES

- Chen MJ, Fan X, Moe ST. Criterion-related validity of the Borg ratings of perceived exertion scale in healthy individuals: a meta-analysis. *J Sports Sci* 2002;20(11):873-99.
- Leung ML, Chung PK, Leung RW. An assessment of the validity and reliability of two perceived exertion rating scales among Hong Kong children. *Percept Mot Skills* 2002;95(3 Pt 2):1047-62.
- Pfeiffer KA, Pivarnik JM, Womack CJ, Reeves MJ, et al. Reliability and validity of the Borg and OMNI rating of perceived exertion scales in adolescent girls. *Med Sci Sports exerc* 2002;34(12):2057-61.
- Rodríguez I, Zambrano L, Manterola C. Validez de criterio de las escalas de medición de esfuerzo percibido en niños sanos: una revisión sistemática y metaanálisis. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):120-8.
- Rodríguez I, Zenteno D, Cisternas L, Rodríguez P, et al. Construcción y evaluación de EPInfant: una escala para la medición del esfuerzo percibido en población pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):550-7.
- Rodríguez I, Manterola C. Validación inicial de la escala de medición de esfuerzo percibido infantil (EPInfant) en niños chilenos. *Biomédica* 2016;36(1). [Epub 2015 21 Jul].
- Rodríguez Nuñez I. Escala de medición de esfuerzo percibido infantil (EPInfant): validación en niños y adolescentes chilenos. *Rev Chil Pediatr* 2015. [Epub 2015 Oct 8].
- Buckley JP, Sim J, Eston RG, Hession R, et al. Reliability and validity of measures taken during the Chester step test to predict aerobic power and to prescribe aerobic exercise. *Br J Sports Med* 2004;38(2):197-205.
- De Andrade CH, de Camargo AA, de Castro BP, Malaguti C, et al. Comparison of cardiopulmonary responses during 2 incremental step tests in subjects with COPD. *Respir Care* 2012;57(11):1920-6.
- Barkley JE, Roemmich JN. Validity of the CALER and OMNI-bike ratings of perceived exertion. *Med Sci Sports exerc* 2008;40(4):760-6.
- Gros Lambert A, Mahon AD. Perceived exertion: influence of age and cognitive development. *Sports Med* 2006;36(11):911-28.
- Zou GY. Sample size formulas for estimating intraclass correlation coefficients with precision and assurance. *Stat Med* 2012;31(29):3972-81.
- Barroso R, Cardoso RK, do Carmo EC, Tricoli V. Perceived exertion in coaches and young swimmers with different training experience. *Int J Sports Physiol Perform* 2014;9(2):212-6.

Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in critically ill children?

Omar E. Naveda Romero, M.D.^a and Andrea F. Naveda Meléndez, student^a

ABSTRACT

Although the transfusion of blood products is common practice, its effects on the immune system have not been adequately studied. A prospective cohort study was conducted in critically ill children followed up until their death, transfer or discharge to establish an association between red blood cell transfusions (RBCTs) and nosocomial infections. A nosocomial infection was considered to be post-transfusional if it occurred within 14 days after RBCT. A total of 162 children were included in the study, 35 (21.6%) had a nosocomial infection, and 49 (30.2%) received a RBCT. Among those with a nosocomial infection, a RBCT was more common (48.5% versus 14.9%, OR: 5.4, 95% CI: 2.4-12.6, $p < 0.0001$) and mortality rate was higher (45.7% versus 10.2%, OR: 7.4, 95% CI: 3.1-18.2, $p < 0.0001$). The binary logistic regression showed that RBCT was independently associated with nosocomial infections (OR: 4.2, 95% CI: 2.1-20.2, $p = 0.049$). **Conclusion:** RBCT was associated with increased risk for nosocomial infections.

Key words: blood transfusion, red blood cells, nosocomial infections, children.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.347>

INTRODUCTION

Red blood cell transfusions (RBCTs) are common practice in the management of critically ill children. In spite of the high volume of blood products administered in trauma, surgery and pediatric intensive care units, the effects of blood transfusions on the immune system have not been adequately studied.¹

Over the past century, RBCTs have been considered a simple procedure with a clear benefit. However, this practice has been under close scrutiny. RBCTs have been recognized to

pose risks associated with storage and in relation to the immunomodulatory effects that occur in almost all recipients; this underlines a possible association between RBCT and higher mortality and nosocomial infection rates.²⁻⁴

Recognizing these risks has resulted in a more critical approach to the benefits associated with RBCT. The underlying mechanisms of immune response modulation by RBCT may include biological response modifiers of white blood cells, impaired T cell and natural killer cell activity, and defects in antigen presentation.⁵

The objective of this study was to establish a possible association between RBCT and nosocomial infections.

MATERIAL AND METHODS

A prospective cohort study was conducted in patients younger than 15 years old with one or more body organ systems at risk of severe functional sequelae or death. They were admitted to Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga", located in the city of Barquisimeto, Venezuela, and followed up until their death, transfer or discharge. They were hospitalized in the combined medical and surgical department between February 1st, 2012 and February 1st, 2014.

Children who died within 24 hours of admission, developed sepsis or pneumonia 48 hours before or after hospitalization, had confirmed immunodeficiency, burn wounds, long-term catheters, those whose body fluid specimens were suspected to be contaminated and those who received chemotherapy before or after their hospitalization were excluded.

All eligible patients were monitored for nosocomial infection. A nosocomial infection was considered to be post-transfusional if it occurred within 14 days after RBCT. In the group that did not receive a RBCT, nosocomial infections were recorded if they occurred during their hospital stay. An infection occurring within 48 hours before or after hospitalization was not considered nosocomial. A transfusion included the administration of one or more units of non-leukocyte-depleted packed red blood cells.

a. Department of Shock Trauma and Stabilization. Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga". Barquisimeto. Lara State. Venezuela.

E-mail address: Omar E. Naveda Romero, M.D.
omarnavedamd@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-6-2015

Accepted: 1-28-2016

For non-transfused subjects, the baseline hemoglobin value was that obtained at the time of admission; for transfused subjects, it was that recorded before the transfusion.

For subjects who received more than one transfusion, baseline hemoglobin was recorded as the average of hemoglobin levels before each transfusion.

The software used for statistical analysis was SPSS version 17.0. Mann-Whitney U test and Student's *t* test were used as required; differences in categorical outcome measures were analyzed using a χ^2 test. The relevant outcome measures resulting from the univariate analysis were used to develop a logistic regression model with a *p* value below 0.05 as an inclusion criterion. The "input" method was used.

RESULTS

One hundred and sixty two patients were included in this study. Of them, 49 (30.2%) received a RBCT and 35 (21.6%) developed a nosocomial infection. Baseline characteristics of transfused and non-transfused children are summarized in Table 1. Among the 113 non-transfused patients, 12 had a nosocomial infection, while among

the 49 patients who received a transfusion, 23 developed an infection. This evidences a significantly higher proportion in this group (46.9% versus 10.6%, $p < 0.0001$). Also in this group, there was a significantly higher rate of bloodstream infections (18.4% versus 5.3%, $p = 0.008$), sepsis (16.3% versus 1.8%, $p = 0.0004$), and ventilator-associated pneumonia (10.2% versus 0.9%, $p = 0.004$), in addition to a higher mortality rate (28.6% versus 12.4%, $p = 0.012$).

Table 2 describes the univariate analysis of potential risk factors for nosocomial infection. Patients with nosocomial infection had a longer hospital length of stay (13.2 ± 7.9 versus 6.7 ± 2.5 days, OR: 1.3, 95% CI: 1.2-1.5, $p < 0.0001$), a higher proportion of mechanical ventilation requirements (82.9% versus 48.8%, OR: 4.7, 95% CI: 1.8-12.2, $p = 0.001$) and a higher number of days on mechanical ventilation (7.2 ± 5.0 versus 1.9 ± 2.2 days, OR: 1.6, 95% CI: 1.3-1.8, $p < 0.0001$). Among patients with nosocomial infection, a higher proportion of catheter use (82.9% versus 60.6%, OR: 2.9, 95% CI: 1.2-7.6, $p = 0.022$), parenteral nutrition (80.0% versus 26.0%, OR: 10.4, 95% CI: 4.1-26.1, $p < 0.0001$), RBCT (48.5% versus 14.9%, OR: 5.4, 95% CI: 2.4-12.6, $p < 0.0001$), three or more RBCTs (31.4%

TABLE 1. Study population characteristics based on transfusion type

	All	RBCT	Non-RBCT	<i>p</i>
Number of patients	162	49	113	-----
Age (years)	7.1 ± 3.9	9.1 ± 4.1	6.6 ± 3.7	0.001*
Male sex (%)	80 (49.4)	38 (77.6)	42 (37.2)	< 0.0001
PRISM (score)	13.9 ± 3.2	14.2 ± 2.7	14.1 ± 0.4	0.239*
Length of hospital stay (days)	8.0 ± 4.9	10.5 ± 2.3	7.3 ± 5.2	< 0.0001 [‡]
Mechanical ventilation (%)	90 (55.6)	40 (81.6)	50 (44.2)	< 0.0001
Days on mechanical ventilation	2.9 ± 3.7	6.3 ± 1.1	2.1 ± 3.6	< 0.0001*
Catheters [§] (%)	105 (64.8)	38 (77.6)	67 (59.3)	0.025
Parenteral nutrition (%)	60 (37.0)	38 (77.6)	22 (19.5)	< 0.0001
Nosocomial infection (%)	35 (21.6)	23 (46.9)	12 (10.6)	< 0.0001
Bloodstream infection (%)	15 (9.2)	9 (18.4)	6 (5.3)	0.008
BSI (x 1000 days on CVC)	14	15	12	0.061**
Sepsis (%)	10 (6.2)	8 (16.3)	2 (1.8)	0.0004
Pneumonia (%)	6 (3.7)	5 (10.2)	1 (0.9)	0.004
Urinary tract infection (%)	4 (2.5)	1 (2.0)	3 (2.7)	0.817
Surgery (%)	42 (25.9)	17 (34.7)	25 (22.1)	0.094
Trauma (%)	27 (16.7)	8 (16.3)	19 (16.8)	0.939
Complications (%)	74 (45.7)	21 (42.9)	53 (46.9)	0.635
Platelet and/or FFP transfusion (%)	88 (54.3)	26 (53.1)	62 (54.9)	0.895
Baseline hemoglobin (g/dl)	9.6 ± 1.9	8.4 ± 0.6	9.8 ± 2.1	< 0.0001 [‡]
Mortality (%)	28 (17.3)	14 (28.6)	14 (12.4)	0.012

* Student's *t* test; ** Estimated by logistic regression, controlling procedure days; [‡] Mann-Whitney U test;

RBCT: red blood cell transfusion; PRISM: pediatric risk of mortality; BSI: bloodstream infection; CVC: central venous catheter; MV: mechanical ventilation; FFP: fresh frozen plasma. [§] Catheters: including percutaneous catheters, phlebotomy and arterial lines, peritoneal drainage catheters, ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt.

versus 5.5%, OR: 7.6, 95% CI: 2.6-21.9, $p < 0.0001$) and surgery (42.9% versus 22.0%, OR: 2.7, 95% CI: 1.2-6.0, $p = 0.015$) was observed. Mortality was also higher in this group (45.7% versus 10.2%, OR: 7.4, 95% CI: 3.1-18.2, $p < 0.0001$).

The multivariate logistic regression analysis (Table 3) shows that RBCT was independently associated with nosocomial infections (OR: 4.2, 95% CI: 2.1-20.2, $p = 0.049$). Other factors associated with nosocomial infections in the regression analysis included mechanical ventilation requirement (OR: 5.9, 95% CI: 1.6-53.0, $p = 0.023$), days on mechanical ventilation (OR: 2.8, 95% CI: 1.4-5.9, $p = 0.003$), and catheter use (OR: 7.2, 95% CI: 1.3-17.6, $p = 0.038$).

DISCUSSION

Nosocomial infections are a major public health problem. In the cohort described here, RBCT was identified as an independent factor associated with nosocomial infections in settings

of medical and surgical care provided to critically ill children. According to the logistic regression analysis, independent factors associated with increased risk for nosocomial infections included mechanical ventilation requirement, days on mechanical ventilation, catheter use and red blood cell transfusion. Similar data have been reported in the literature.^{6,7,8}

Mechanical ventilation requirement and invasive catheter use are known risk factors for nosocomial infections.^{9,10} The association between RBCTs and nosocomial infections is biologically possible by means of known mechanisms.^{11,12,13} Transfusions may provide an inherent immunosuppression. Mechanisms proposed for such immunosuppression include induction of T cell suppression and reduced natural killer T cell activity.¹⁴ A reduced production of interleukin-2 and an increased production of prostaglandin E2, with a decrease in CD4 T helper cells and positive interleukin-2 receptor in helper cells. However, a

TABLE 2. Anivariate analysis: Potential risk factors for nosocomial infection

	Nosocomial infection	No nosocomial infection	OR (95% CI)	p
Number of patients	35	127		
Age (years)	8.2 ± 4.2	6.8 ± 3.8	1.1 (0.9-1.2)	0.088*
Male sex (%)	17 (48.5)	63 (49.6)	1.0 (0.4-2.1)	0.908
PRISM (score)	15.6 ± 3.0	14.3 ± 2.9	0.9 (0.3-1.8)	0.137*
Length of hospital stay (days)	13.2 ± 7.9	6.7 ± 2.5	1.3 (1.2-1.5)	< 0.0001*
Mechanical ventilation (%)	29 (82.9)	62 (48.8)	4.7 (1.8-12.2)	0.001
Days on mechanical ventilation	7.2 ± 5.0	1.9 ± 2.2	1.6 (1.3-1.8)	< 0.0001*
Catheters (%)	29 (82.9)	77 (60.6)	2.9 (1.2-7.6)	0.022
Parenteral nutrition (%)	28 (80.0)	33 (26.0)	10.4 (4.1-26.1)	< 0.0001
RBCT (%)	17 (48.5)	19 (14.9)	5.4 (2.4-12.6)	< 0.0001
Three or more RBCTs (%)	11 (31.4)	7 (5.5)	7.6 (2.6-21.9)	< 0.0001
Surgery (%)	15 (42.9)	28 (22.0)	2.7 (1.2-6.0)	0.015
Trauma (%)	5 (14.3)	22 (17.3)	0.9 (0.3-2.5)	0.794
Mortality (%)	16 (45.7)	13 (10.2)	7.4 (3.1-18.2)	< 0.0001

* Univariate regression; OR: odds ratio; CI: confidence interval; RBCT: red blood cell transfusion; PRISM: pediatric risk of mortality.

TABLE 3. Multivariate logistic regression analysis: assessment of risk for nosocomial infection

Outcome measure	β	Odds ratio	95% confidence interval	p
Length of stay	-0.206	0.8	0.6-1.1	0.231
Mechanical ventilation	3.07	5.9	1.6-53.0	0.023
Days on mechanical ventilation	1.05	2.8	1.4-5.9	0.003
Catheters	2.84	7.2	1.3-17.6	0.038
Parenteral nutrition	-0.823	0.5	0.1-7.4	0.569
RBCT	0.236	4.2	2.1-20.2	0.049
Three or more RBCTs	-0.341	0.7	0.1-3.6	0.169
Surgery	-0.186	0.8	0.2-2.9	0.770

RBCT: red blood cell transfusion; β: β coefficient. The model correctly classifies 93.2% of cases. Hosmer-Lemeshow test= 0.319.

recent interest in immunomodulatory effects and lesions caused in relation to storage of transfused red blood cells has been documented.¹⁵

Another aspect that should be taken into consideration is whether the association observed between RBCT and nosocomial infections is an actual or a causal association given the more severe disease characteristics of patients with transfusion requirements. The pediatric risk of mortality (PRISM) was not stratified in this study; however, both children who received and did not receive a transfusion had a similar PRISM score, like children with or without a nosocomial infection. In addition, the proportion of complications and a worsening condition was similar in both groups. It may be inferred that disease severity was not an associated risk factor in the studied series, even though transfused patients had a longer hospital stay and, therefore, a longer exposure to devices.

A limitation of this study was that it did not consider an event that would serve as a cut-off point from which infections were observed in the non-transfused cohort. In addition, other nosocomial pneumonia cases in subjects with no mechanical ventilation were not considered.

CONCLUSION

The alleged effectiveness of RBCT for the management of anemia with minimal risks in critically ill children has been called into question. The association between RBCTs and nosocomial infections described in this cohort will always be vulnerable to criticism that such an association reflects physicians' tendency to transfuse the more severely ill patients. Data indicate that RBCTs are probably major contributors to the development of nosocomial infections in critically ill children. ■

REFERENCES

1. White M, Barron J, Gornbein J, Lin JA. Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in pediatric intensive care units? *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(4):464-8.
2. Istaphanous GK, Wheeler DS, Lisco SJ, Shander A. Red blood cell transfusion in critically ill children: a narrative review. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(2):174-83.
3. Armano R, Gauvin F, Ducruet T, Lacroix J. Determinants of red blood cell transfusions in a pediatric critical care unit: a prospective, descriptive epidemiological study. *Crit Care Med* 2005;33(11):2637-44.
4. Shorr AF, Jackson WL, Kelly KM, Fu M, et al. Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. *Chest* 2005;127(5):1722-8.
5. Ho J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe? *Crit Care Med* 2003;31(12 Suppl):S687-97.
6. Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005;127(1):295-307.
7. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007;21(6):327-48.
8. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Przkora R, et al. Blood transfusions are associated with increased risk for development of sepsis in severely burned pediatric patients. *Crit Care Med* 2007;35(2):579-83.
9. Díaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2010;34(5):318-24.
10. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355(26):2725-32.
11. Blumberg N. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: proven beyond a reasonable doubt. *transfusion* 2005;45(2 Suppl):33S-40S.
12. Silverboard H, Aisiku I, Martin GS, Adams M, et al. The role of acute blood transfusion in the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe trauma. *J trauma* 2005;59(3):717-23.
13. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: a potential link? *Crit Care Med* 2004;32(3):666-74.
14. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes P, et al. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(1):26-33.
15. Valentine SL, Lightdale JR, Tran CM, Jiang H, et al. Assessment of hemoglobin threshold for packed RBC transfusion in a medical-surgical PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15(2):e89-94.

Publication of abstracts presented at the National Pediatric Research Meetings of the Argentine Society of Pediatrics: Related factors

Paula Domínguez, M.D.,^a María F. Ossorio, M.D.,^{a,b} Eduardo Cuestas, M.D.,^{b,c} Norberto Giglio, M.D.,^{b,d} Carlos Grandi, M.D.,^{b,e} Facundo García-Bournissen, M.D.,^{b,d} Santiago Vidaurreta, M.D.,^{b,f} Jaime Altcheh, M.D.,^{b,d} and Fernando Ferrero, M.D.,^{a,b}

ABSTRACT

Objectives: To estimate the proportion of abstracts presented at National Pediatric Research Meetings that are fully-published and describe their design and factors that influence non-publication.

Methods: Descriptive and analytical study including all abstracts presented at National Pediatric Research Meetings (1998-2011). One author per study was identified and asked to complete a survey on its design, publication and factors associated with non-publication.

Results: Out of 746 abstracts that were submitted, the authors of 522 (70%) completed the survey. Among these, 84.3% were observational studies and 15.7%, experimental; 34% had received funding. Two hundred and seventeen abstracts were published subsequently (41.5%, 95% confidence interval [CI]: 37.3-45.9). Funded studies had better chances of being published (odds ratio [OR]: 2, 95% CI: 1.4-2.9, $p < 0.001$). Lack of time, insufficient sample size, and problems with funding were referred as the most common reasons for failure to publish.

Conclusion: Among all abstracts presented at National Pediatric Research Meetings, 41.5% were fully published. Lack of time was the most common reason for unpublished studies.

Key words: medical bibliography, periodic publications, research report.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.351>

INTRODUCTION

Few institutions have been more devoted to pediatric health than the *Sociedad Argentina de Pediatría* (SAP). Some initiatives may have an easily identifiable influence (e.g., an initiative regarding retinopathy of prematurity); however, the results of others, which may have a major impact, are not so easily identifiable (e.g., continuous education activities). Finally, research activities promoted by the SAP, aimed at encouraging the development of a critical approach and original knowledge among health care providers, will allow to design and/or validate tools and strategies that will directly help to prevent pediatric morbidity and mortality. This study included the National Pediatric Research Meetings conducted by the SAP for the past 18 years.

Research may only be deemed completed once its results are made available and subjected to peer review, turning publication into its final goal. However, only a limited number of abstracts presented at scientific meetings are published in full.^{1,2} Some difficulties have been described in relation to publishing,^{3,4} but their continuous identification may help to develop strategies that facilitate publication.

Regarding the SAP for example, 11% of abstracts presented at the SAP National Conference are fully published.⁴ However, it may be reasonable to consider that better results could be achieved in relation to specialty events.

Our objective was to estimate the proportion of abstracts presented at the National Pediatric Research Meetings conducted by the SAP between 1998 and 2011 that were fully published. In addition, we described study design and factors related to non-publication.

MATERIAL AND METHODS

This was a descriptive and analytical study conducted in the second semester of 2014 that included all abstracts presented at National Pediatric Research Meetings (SAP) between 1998

-
- a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires.
 - b. Subcommittee of Pediatric Research of the Argentine Society of Pediatrics.
 - c. Hospital Privado de Córdoba, Córdoba.
 - d. Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.
 - e. Hospital Materno-infantil Ramón Sardá, Buenos Aires.
 - f. Hospital Universitario CEMIC, Buenos Aires.

E-mail address: Paula Domínguez, M.D. pau.dom@gmail.com

Funding: Paula Domínguez, M.D., received a research fellowship granted by the Argentine Society of Pediatrics for study development.

Conflict of interest: None.

Received: 12-08-2015

Accepted: 02-03-2016

and 2011. Using the corresponding conference proceedings, one author per study was identified, contacted (in person or via e-mail) and invited to complete a closed, self-administered survey about research publication and the reasons for non-publication and sources of funding.

Research was considered published if it was in a renowned periodic scientific journal with an international standard serial number (ISSN). We also checked whether the journal was indexed (Medline or Lilacs) or not.

Authors of unpublished studies were asked about likely causes for non-publication (lack of interest, lack of time, disagreement among co-authors, other articles showing similar or contrasting results, results considered not significant, insufficient sample size, difficulties with statistical analysis, authors' pessimism regarding publication acceptance, rejected publications, and others) and to indicate the most important reason.

Regarding published articles, their year of presentation, institution where the main author works, type of research (by objective: basic, clinical, epidemiological or health service), and design (observational or experimental) were recorded. Observational studies were sub-divided into descriptive and analytical types (cross-sectional, case-control, and cohort studies), while experimental studies were sub-divided into drug trials (phase I, II, III or IV) and non-drug trials. Also, their scope (international multicenter, national multicenter, local), status (presented as project, ongoing or completed), and presentation

(oral or poster) were identified. Survey data were related to abstracts once dissociated from any personal information about the researchers.

Statistical analysis: Categorical outcome measures were expressed in percentages. The χ^2 test was used to assess the association between research characteristics (design, status, presentation, and funding) and publication. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated; the significance level was established at $p < 0.05$. A multivariate analysis (logistic regression) was done including all potential predictors for publication. The SPSS 11.5 software was used.

Ethical considerations: The study was conducted in compliance with Law No. 25326 regarding personal data protection, which warrants an adequate dissociation of personal information. The survey clearly stated the scope of this research and informed subjects that their participation implied their acceptance of the conditions. Approval was obtained from the institutional boards of the institutions where the main authors worked.

RESULTS

In the studied period, 746 abstracts were submitted; the authors of 522 (70%) completed the survey (Table 1).

Among these, 63% studies had been completed, 11.7% were ongoing, and 25.3% were research projects. Also, 62.3% were presented orally and 36.4%, as posters; 84.3% were observational studies (descriptive: 43.9%, cross-

TABLE 1. Distribution of abstracts presented, included in the study and published, by year

Year	Presented	Included in the study		Published	
	(n)	(n)	(%)	(n)	(%)
1998	73	51	69.9	22	43.1
1999	60	44	73.3	16	36.4
2001	49	44	89.8	22	50.0
2002	42	34	81.0	18	52.9
2003	39	17	43.6	6	35.3
2004	84	33	39.3	12	36.4
2005	40	33	82.5	10	30.3
2006	54	33	61.1	21	63.6
2007	58	41	70.7	19	46.3
2008	83	62	74.7	20	32.3
2009	49	39	79.6	17	43.6
2010	66	48	72.7	19	39.6
2011	49	43	87.8	15	34.9
Total	746	522	70.0	217	41.6

sectional: 29.5%, case-control: 4%, and cohort: 6.9%) and 15.7% were experimental (drug trials: 4.5%). One hundred and seventy-eight (34.1%) studies received funding; most (112) from public sources.

Also, 217 studies (41.5%, 95% CI: 37.3-45.9) were fully published; 83% in indexed journals (Lilacs or Medline). The most common journals for publication included *Archivos Argentinos de Pediatría* (28%), *Medicina* (5%) and *Pediatrics* (3.6%).

The most common reasons described for non-publication were lack of time ($n = 91$, 29.8%), insufficient sample size ($n = 34$, 11.1%), problems with funding ($n = 27$, 8.8%), pessimism among authors regarding acceptance for publication ($n = 20$, 6.5%), and considering results insignificant ($n = 19$, 6.2%). No author mentioned rejection as a reason for failure to publish.

Studies that had received funding and had been completed had more chances of being published. No association was observed between an experimental design or oral presentation and subsequent publication (Table 2).

After controlling for potential predictors, having received funding and being completed at the time of presentation remained as independent predictors for publication (Table 3).

DISCUSSION

It was observed that among abstracts presented at the National Pediatric Research Meetings (SAP), 41.5% were then fully published. This rate is close to the overall average rate (44.5%),² but above that referred for the Argentine Conferences of Pediatrics (CONARPE) (11.3%).⁴ Such difference is probably related to the type of abstracts accepted at the CONARPE, where clinical case reports are common but less likely to be published but which are rejected from the National Pediatric Research Meetings, and to the different profile of participants attending these events.

Our findings were similar to those observed in different medical specialty conferences. The analysis of other pediatric societies from Europe and the USA indicates that the rate of publications presented in their annual meetings ranges between 36% and 60%.^{5,6,7} As expected, more specific conferences are associated with a higher publication rate, as is the case in our setting of the meetings organized by the Latin American Society for Pediatric Research, achieving a 58% publication rate.⁸

The most frequently selected journal for publication was *Archivos Argentinos de Pediatría*. We believe that it may be related to the wide

TABLE 2. Analysis of potential predictors for publication of abstracts included in this study

		Published	Unpublished	OR	95% CI	p^*
Status	Completed	175 (33.5)	215 (41.2)	1.7	1.1-2.6	< 0.01
	Project	42 (8.0)	90 (17.2)			
Presentation	Oral	142 (27.2)	183 (35.1)	1.2	0.8-1.8	0.2
	Poster	75 (14.4)	122 (23.4)			
Design	Experimental	40 (7.7)	42 (8.0)	1.4	0.8-2.7	0.1
	Observational	177 (33.9)	263 (50.4)			
Funding	Yes	94 (18.0)	84 (16.1)	2	1.1-2.9	< 0.001
	No	123 (23.6)	221 (42.3)			

* χ^2 test. OR: odds ratio; CI: confidence interval.

TABLE 3. Multivariate analysis of predictors for publication

Outcome measure	OR	95% CI	p
Completed study	1.97	1.27-3.07	0.02
Oral presentation	1.44	0.97-2.14	0.06
Experimental design	1.35	0.82-2.23	0.23
Funding	2.01	1.38-2.92	< 0.01

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

dissemination of this journal in our setting, but the possibility of publishing in our mother tongue—Spanish—may have also been of influence.⁹

Having received funding was significantly associated with publishing, but design and type of presentation were not; notwithstanding this, for type of presentation (oral), lack of significance may have been due to lack of power ($p = 0.06$). Kleine-Konig⁶ and Shamliyan¹⁰ observed that experimental studies and abstracts presented orally had more chances of publication than observational ones. Canosa⁴ also observed that oral presentations were associated with greater chances of publication. The characteristics of abstracts presented at our events, which are exclusively research studies, probably account for the fact that having received funding was related to more possibilities of being published.⁸

Consistent with other studies, lack of time was the most common reason referred by authors for non-publication;¹¹ so it is worth noting that time to get published should be considered in the schedule of research projects and that it is important to have protected time assigned for research within professional practice.¹² Likewise, it is worth noting the relevance of doing an adequate feasibility analysis in advance to consider all factors necessary to achieve the required sample size.

For our study we may mention the potential weaknesses of this type of research. Although we were not able to administer the survey to every intended author, the response rate was high (70%). All data in relation to publications were checked against the corresponding journals. We also included presentations made up to three years ago, considering that most studies are published in the two years following their presentation.¹³

Our results provide useful information to design strategies aimed at increasing publication rates.

CONCLUSION

Among all abstracts presented at National Pediatric Research Meetings, more than 40%

were fully published. Having received funding and being completed at the time of presentation increased the chances of publication. Lack of time was the most common problem referred in relation to non-publication. ■

REFERENCES

1. Von Elm E, Costanza MC, Walder B, Tramer MR. More insight into the fate of biomedical meeting abstracts: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:12.
2. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):MR000005.
3. Harling L, Craig WR, Russell K, Stevens K, et al. Factors influencing the publication of randomized controlled trials in child health research. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(10):983-7.
4. Canosa D, Ferrero F, Melamud A, Otero P, et al. Publicación completa de trabajos presentados en el 33° Congreso Argentino de Pediatría y análisis de factores que impidieron su publicación. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(1):56-9.
5. Macdonald AL, Parsons C, Davenport M. Outcome of abstracts presented at the British Association of Paediatric Surgeons congresses (1999-2008). *J Pediatr Surg* 2012;47(2):386-90.
6. Kleine-Konig MT, Schulte TL, Gosheger G, Rödl R, et al. Publication rate of abstracts presented at European Paediatric Orthopaedic Society Annual Meetings, 2006 to 2008. *J Pediatr Orthop* 2014;34(6):e33-8.
7. Salami K, Alkayed K. Publication bias in pediatric hematology and oncology: analysis of abstracts presented at the annual meeting of the American Society of Pediatric Hematology and Oncology. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30(3):165-9.
8. Dicembrino M, Anderson M, Vely AG, Ossorio MF, et al. Publicación completa de trabajos presentados en reuniones de una sociedad científica latinoamericana. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):532-6.
9. Otero P. El proceso de inclusión de Archivos en la base de datos Medline. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(1):2-3.
10. Shamliyan T, Kane RL. Clinical research involving children: registration, completeness and publication. *Pediatrics* 2012;129(5):e1291-300.
11. Scherer RW, Ugarte-Gil C, Schmucker C, Meerpohl JJ. Authors report lack of time as main reason for unpublished research presented at biomedical conferences: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2015;68(7):803-10.
12. Dang Do AN, Munchhof AM, Terry C, Emmett T, et al. Research and publication trends in hospital medicine. *J Hosp Med* 2014;9(3):148-54.
13. Gregory TN, Liu T, Machuk A, Arneja JS. What is the ultimate fate of presented abstracts? The conversion rates of presentations to publications over a five-year period from three North American plastic surgery meetings. *Can J Plast Surg* 2012;20(1):33-6.

Derechos de los pacientes con enfermedades que se asocian con discapacidad: marco legal actual

Rights of persons with conditions associated with disability: Current legal framework

Dra. Graciela Moya^a

RESUMEN

Este estudio de revisión tiene como objetivo promover la diseminación de la legislación vigente en nuestro país que protege los derechos de los pacientes con enfermedades que pueden producir discapacidad. Se analizan los artículos de las leyes que resguardan los derechos de estas familias para que sean más accesibles a los profesionales de la salud que las asisten. Argentina posee una amplia legislación dedicada a protegerlos, pero no es claramente reconocida por el ciudadano en general. La propuesta es difundir esta información en el ambiente médico para que los profesionales de la salud puedan ayudar al paciente a reconocer sus derechos a través del empoderamiento.

Palabras clave: niños con discapacidad, derechos humanos, legislación, empoderamiento, aspectos legales.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.355>

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de las leyes es un compromiso ciudadano.¹ Una vez sancionada la ley por el Poder Legislativo y promulgada por el Poder Ejecutivo, tiene obligatoriedad de cumplimiento a partir de su publicación en el Boletín Oficial.²

Nuestro sistema legislativo cuenta con varias leyes que protegen los derechos de los pacientes, particularmente orientadas a la prevención de las enfermedades que pueden asociarse a discapacidades.

Situación en el país

La Encuesta Nacional de Personas con Discapacidad (ENDI) de 2002-2003 (Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC)³ refiere que el 7,1% de la población y el 20,6% de los hogares cuenta con, al menos, una persona con discapacidad. UNICEF Argentina, según los datos del Censo Nacional de Hogares, Población y

Viviendas de 2010 del INDEC, informa que el 6,7% de los niños, niñas y adolescentes hasta los 20 años tiene algún tipo de dificultad o limitación permanente.⁴

De la ENDI 2002-2003, surge que el 14,6% de las personas con discapacidad cuenta con Certificado Único de Discapacidad (CUD).⁵ De ellas, alrededor del 22,8% son niños menores de 14 años, es decir, más del 70% de los niños con discapacidad no tienen CUD.⁵

Núñez y colaboradoras⁶ concluyen que las familias con personas con discapacidad se mueven en dos ámbitos: por un lado, en la búsqueda del diagnóstico y tratamiento de la patología y, por otro, en la superación de obstáculos burocráticos, originados en el sistema de salud y en la sociedad, para la integración de la persona con discapacidad y su familia. Estos obstáculos se profundizan con el desconocimiento de sus derechos y con la falta de aceptación social de la persona con la patología. La búsqueda de solución a estos conflictos genera en la familia una sobrecarga y un desgaste que no les permiten ver, reconocer ni encarar las necesidades como sistema familiar, lo que afecta la inclusión plena en la sociedad. Muchas familias pueden no ser concientes de sus necesidades, de la información que requieren y tienen poco acceso a los recursos de información. Entre estas necesidades, no reconocen que requieren información legal que proteja sus derechos porque tienen poca concientización de las reglamentaciones en cuanto a salud e inclusión. Las familias visualizan su vínculo con los profesionales de la salud como uno de los más

a. Instituto de Bioética,
Facultad de Ciencias
Médicas, Pontificia
Universidad Católica
Argentina.

Correspondencia:
Dra. Graciela Moya,
gracielamoya@uca.edu.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 9-11-2015
Aceptado: 25-2-2016

importantes y reclaman mejor calidad de atención, escucha atenta y permanente, y solicitan que de ellos surja la ideación y coordinación de servicios de información, contención y apoyo. Pero viven el acto médico como básicamente atomizado en su propia disciplina e interpretan que los profesionales, generalmente, desconocen sus otras necesidades: emocionales, sociales, espirituales o legales.⁶

Para evitar esta atomización y brindar una atención más integral, que incluya los distintos modelos de interpretación de la discapacidad (médico, social y de las capacidades),⁷ el médico debe integrar un saber transdisciplinario. Así, el profesional sustenta su atención en estrategias que faciliten el reconocimiento de las necesidades del sistema familiar y orienten a su satisfacción: reconociendo los recursos de las familias, visualizando instituciones, instancias y asociaciones que ofrecen servicios útiles a las familias, con el objetivo de favorecer el desarrollo autónomo e independiente del niño con discapacidad.

Propuesta

La propuesta de este trabajo se centra en la posibilidad de que los profesionales de la salud desempeñen un enfoque proactivo, orientado a fortalecer las capacidades de las familias para reconocer sus necesidades y a tomar conciencia de las soluciones a estas necesidades.⁸ Este enfoque, conocido como “empoderamiento para la salud”, se interpreta como un proceso social, cultural, psicológico o político mediante el cual los individuos y los grupos sociales son capaces de expresar sus necesidades, plantear sus preocupaciones, diseñar estrategias de participación en la toma de decisiones y llevar a cabo acciones políticas, sociales y culturales para hacer frente a sus necesidades.⁹

Así, el acto médico se transforma en un saber transdisciplinario si logra abarcar, entre otras, la información referida a las herramientas legales vigentes, que tienen por objeto proteger e incluir a las personas con discapacidad, con sus necesidades especiales y virtudes, en la vida en comunidad.

Por ello, el objetivo de este trabajo es analizar los artículos de las leyes que protegen los derechos de las personas con discapacidad o con enfermedades que pueden producirla para que los profesionales de la salud puedan asesorar a las familias que asisten.

Análisis de los artículos más relevantes de la legislación vigente

Se analizan los artículos de las leyes que se relacionan directamente con el cuidado de la salud y se adjuntan los accesos a las páginas de Internet en los que se encuentra el texto completo de la ley y una tabla con otras leyes nacionales relacionadas (Tabla 1).

- 1. Ley 22431: Sistema de protección integral de los discapacitados¹⁰** (marzo, 1981). Establece un sistema de protección integral de las personas con discapacidad, en atención médica, educación, seguridad social y beneficios económicos para “desempeñar en la comunidad un rol equivalente al que ejercen las personas normales”. Para el reconocimiento de estos derechos, instituye el CUD¹¹ para acreditar la discapacidad a nivel nacional.¹²
- 2. Ley 23661: Sistema nacional del seguro de salud¹³** (enero, 1989). Establece –artículo 28– que deben otorgarse obligatoriamente las prestaciones de rehabilitación de las personas discapacitadas y asegurar la cobertura de medicamentos que los pacientes requieran.
- 3. Ley 23849: Convención internacional de los derechos del niño¹⁴** (octubre, 1990 con reservas). La ratificación que realiza la Argentina contempla una protección integral del niño desde el momento de la concepción y hace especial referencia a los niños con enfermedades que generan discapacidad. Define: “entiende por niño todo ser humano desde el momento de su concepción y hasta los 18 años de edad”; retoma la Declaración de los Derechos del Niño (1954): “el niño, por su falta de madurez física y mental, necesita protección y cuidado especiales, incluso la debida protección legal, tanto antes como después del nacimiento”. En el artículo 6, reconoce “que todo niño tiene el derecho intrínseco a la vida. Los Estados Partes garantizarán en la máxima medida posible la supervivencia y el desarrollo del niño”; y, en el artículo 23, hace especial referencia a las necesidades, derechos e integración de los niños con enfermedades que generen discapacidad: “el niño mental o físicamente impedido deberá disfrutar de una vida plena y decente en condiciones que aseguren su dignidad, le permitan llegar a bastarse a sí mismo y faciliten la participación activa del niño en la comunidad”. En el artículo 24, destaca las atenciones relacionadas con el “derecho del niño al disfrute del más alto nivel posible de

salud y a servicios para el tratamiento de las enfermedades y la rehabilitación de la salud". Hace una referencia especial a la etapa prenatal y a la maternidad, ya que, en el mismo artículo, estipula: "Asegurar atención sanitaria prenatal y postnatal apropiada a las madres".

4. Ley 24716: Licencias a madres de hijos con síndrome de Down¹⁵ (octubre, 1996). Establece una licencia especial a las madres que trabajan en relación de dependencia cuyo hijo nace con diagnóstico de síndrome de Down. Estipula que las madres tienen "el derecho a seis meses

TABLA 1. *Leyes nacionales relacionadas con la protección de los derechos en salud*²⁷

Leyes nacionales	Título	Beneficios
Ley 18910	Pensión por invalidez.	Solicitar una pensión no contributiva por invalidez.
Ley 19279	Automotores para lisiados.	Adquirir un automotor nacional sin pagar impuesto sobre el valor agregado (IVA) o importado sin pagar impuestos. Símbolo internacional de libre tránsito y estacionamiento.
Ley 22431	Sistema de protección integral de las personas discapacitadas.	Véase el texto.
Ley 22909	Régimen general para las vacunaciones contra las enfermedades prevenibles por ese medio.	Régimen de vacunación obligatorio a nivel nacional.
Ley 23660	Ley de obras sociales. Beneficiarios de las obras sociales.	Deberán otorgarse obligatoriamente las prestaciones y medicamentos que requieran las personas discapacitadas.
Ley 23661	Ley de sistema nacional del seguro de salud.	Véase el texto.
Ley 23753	Problemática y prevención de la diabetes.	Cobertura del 100% de los medicamentos y reactivos de diagnóstico para el autocontrol de los pacientes con diabetes.
Ley 23798	Lucha contra el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).	Detección, investigación, diagnóstico y tratamiento del SIDA.
Ley 24195	Ley federal de educación.	Integración de las personas con necesidades especiales mediante el pleno desarrollo de sus capacidades.
Ley 24314	Accesibilidad de personas con movilidad reducida.	Reclamar la plena accesibilidad al medio físico.
Ley 24714	Régimen de asignaciones familiares.	Recibir una asignación por hijo con discapacidad de cualquier edad.
Ley 24754	Medicina prepaga. Cobertura. Servicios.	Las empresas deberán cubrir las "prestaciones obligatorias" dispuestas por las obras sociales.
Ley 24901	Sistema de prestaciones básicas en habilitación y rehabilitación integral a favor de las personas con discapacidad.	Véase el texto.
Ley 25280	Apruébase una Convención Interamericana para la Eliminación de Todas las Formas de Discriminación contra las Personas con Discapacidad.	Evita todo tipo de discriminación contra las personas con discapacidad; propicia su plena integración en la sociedad.
Ley 25404	Adopción de medidas de protección para las personas que padecen epilepsia.	Véase el texto.
Ley 25415	Programa Nacional de Detección Temprana y Atención de la Hipoacusia.	Véase el texto.
Ley 25421	Programa de Asistencia Primaria de Salud Mental.	Derecho a recibir asistencia primaria de salud mental.
Ley 26279	Régimen para la detección y posterior tratamiento de determinadas patologías en el recién nacido.	Véase el texto.
Ley 26378	Apruébase la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad y su protocolo facultativo.	Véase el texto.
Ley 26396	Prevención y control de trastornos alimentarios.	Promover, especialmente entre los niños y adolescentes, conductas nutricionales saludables.
Ley 26588	Ley de enfermedad celíaca.	Véase el texto.
Ley 26657	Derecho a la protección de la salud mental.	Protección de la salud mental de todas las personas.
Ley 26796	Plan materno-infantil, vacuna de bacilo de Calmette-Guerin (BCG) para la población pediátrica.	Incorporar al plan materno-infantil la vacuna BCG para la población pediátrica del territorio nacional.

de licencia sin goce de sueldo desde la fecha del vencimiento del período de prohibición de trabajo por maternidad”, en el que “percibirá una asignación familiar”. Mantiene el espíritu de protección de la madre y el niño, especialmente en el caso de enfermedades que puedan requerir mayor atención materna, sin que afecte su actividad laboral.

5. **Ley 24901: Sistema de protecciones básicas en habilitación y rehabilitación integral a favor de las personas con discapacidad**¹⁶ (diciembre, 1997). Contempla las “acciones de prevención, asistencia, promoción y protección” de las personas con discapacidad “con el objeto de brindarles una cobertura integral a sus necesidades y requerimientos”. Hay dos capítulos de particular interés: artículo 14, de prestaciones preventivas: “La madre y el niño tendrán garantizados, desde el momento de la concepción, los controles, atención y prevención adecuados para su óptimo desarrollo físico-psíquico y social”. Interpreta, en forma integral, a la persona desde el momento de su concepción y contempla los estudios y tratamientos prenatales, particularmente si existen factores que incrementen el riesgo. “En caso de existir, además, factores de riesgo, se deberán extremar los esfuerzos en relación con los controles, asistencia, tratamientos y exámenes complementarios necesarios, para evitar patología o en su defecto detectarla tempranamente. Una vez detectada la patología que pudiera determinar discapacidad en la madre o el feto recomienda tratamientos preventivos o tempranos...”. En el capítulo VII, considera otros aspectos: económicos, de inserción social y laboral, y el acceso a distintas prestaciones, medicamentos o productos dietoterápicos o atención psiquiátrica (artículos 33-38). El artículo 39, con una mirada integral a la familia de la persona con discapacidad, particularmente en las enfermedades genético-hereditarias: “a) Atención a cargo de especialistas que no pertenezcan a su cuerpo de profesionales y deban intervenir imprescindiblemente por las características específicas de la patología...”; “b) Aquellos estudios de diagnóstico y de control que no estén contemplados dentro de los servicios que brinden los entes obligados en la presente ley...”; “c) Diagnóstico, orientación y asesoramiento preventivo para los miembros del grupo familiar de pacientes que presentan patologías de carácter genético-hereditario”.

Estos incisos pueden ser aplicados al caso de las enfermedades poco frecuentes que produzcan discapacidad.

6. **Ley 25404: Medidas especiales para personas que sufran epilepsia**¹⁷ (marzo, 2001). Hace referencia a la integración y no discriminación de la persona con epilepsia y a la incorporación de las prestaciones médico-asistenciales al Programa Médico Obligatorio (PMO). Destaca a las personas sin cobertura y carentes de recursos: “h) Asegurar a los pacientes sin cobertura médico-asistencial y carentes de recursos económicos la provisión gratuita de la medicación requerida” a través del Ministerio de Salud como autoridad de aplicación.
7. **Ley 25415: Detección temprana y atención de la hipoacusia**¹⁸ (abril, 2001). Tiene como objeto la detección temprana de la hipoacusia antes del tercer mes de vida y contempla las prestaciones de provisión de equipamiento auditivo y tratamiento fonoaudiológico, que se incluyen en el PMO.
8. **Ley 26279: Régimen para la detección y posterior tratamiento de determinadas patologías en el recién nacido**¹⁹ (septiembre, 2007). Hace referencia a aquellas enfermedades que, detectadas precozmente, puedan ser susceptibles de un tratamiento. Establece el artículo 1: “A todo niño/a al nacer en la República Argentina se le practicarán las determinaciones para la detección y posterior tratamiento de fenilcetonuria, hipotiroidismo neonatal, fibrosis quística, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, retinopatía del prematuro, chagas y sífilis”. El artículo 2 amplía la obligatoriedad del estudio a “otras anomalías metabólicas genéticas y/o congénitas inaparentes al momento del nacimiento...”. No solo contempla el diagnóstico, tratamiento dietético o farmacológico indicados, sino que también incluye objetivos de divulgación, investigación, epidemiológicos, capacitación e integración con organizaciones no gubernamentales (ONG).
9. **Ley 26378: Aprueba la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad**²⁰ (junio, 2008) con jerarquía constitucional.²¹ Tiene como objeto “promover, proteger y asegurar el goce pleno y en condiciones de igualdad de todos los derechos humanos y libertades fundamentales por todas las personas con discapacidad, y promover el respeto de su dignidad inherente”. Define

“persona con discapacidad” a “aquellas que tengan deficiencias físicas, mentales, intelectuales o sensoriales a largo plazo que, al interactuar con diversas barreras, puedan impedir su participación plena y efectiva en la sociedad, en igualdad de condiciones con las demás”. Promueve el “modelo social de la discapacidad”.

10. **Ley 26588: Atención, investigación, tratamiento de la enfermedad celíaca**²² (diciembre, 2009). Contempla las características, clasificación, registro y producción de los alimentos libres de gluten de trigo, de avena, de cebada o de centeno (TACC) y la “...cobertura asistencial a las personas con celiaquía...”, “... la detección, el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento, que incluyen las harinas y premezclas libre de gluten...” tengan o no cobertura médica de toda índole. Dado que la dieta es más costosa, estipula un monto fijo mensual de reintegro por la cobertura de salud.
11. **Ley 26682: Marco regulatorio de medicina prepaga**²³ (mayo, 2011, Decreto 1993/2011). Establece –artículo 7– la obligatoriedad de cubrir, como mínimo, lo establecido en “el Programa Médico Obligatorio vigente según Resolución del Ministerio de Salud de la Nación y el Sistema de Prestaciones Básicas para Personas con Discapacidad prevista en la Ley 24901 y sus modificatorias”. Aclara –artículo 10–: “no pueden incluir períodos de carencia o espera para todas aquellas prestaciones que se encuentran incluidas en el Programa Médico Obligatorio”. El artículo 20 agrega que la cobertura debe abonar a los hospitales “del sector público nacional, provincial o municipal, y las de la Seguridad Social, las prestaciones efectuadas y facturadas”.
12. **Ley 26689: Cuidado integral de la salud de las personas con enfermedades poco frecuentes**²⁴ (julio, 2011, Decreto 794/15). “Tiene como objeto promover el cuidado integral de la salud de las personas afectadas con enfermedades poco frecuentes (EPF) y mejorar la calidad de vida de ellas y sus familias”. Define “EPF a aquellas cuya prevalencia en la población es igual o inferior a una en dos mil (1 en 2000) personas”. Promueve la asistencia integral de las personas con EPF, a través de “la detección precoz, diagnóstico, tratamiento y recuperación...” y crea un Consejo Consultivo Honorario para el abordaje y tratamiento de estas patologías y un Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes para identificar

y fortalecer los centros de referencia; difundir la información disponible; capacitar a los equipos de salud; y promover el desarrollo y producción de medicamentos y productos médicos.

13. **Ley 27043: Abordaje integral e interdisciplinario de las personas que presentan trastornos del espectro autista (TEA)**²⁵ (diciembre, 2014). Destaca dos puntos principales: “garantizar la investigación clínica y epidemiológica, la detección temprana, el diagnóstico y tratamiento, la difusión y el acceso a las prestaciones de los TEA” e incorpora, en el PMO, los procedimientos de pesquisa, detección temprana y diagnóstico, y las prestaciones necesarias para el abordaje integral e interdisciplinario de las personas que presentan TEA, actualizados según los avances científicos.
14. **Programa Médico Obligatorio (PMO), dependiente de la Superintendencia de Servicios de Salud**²⁶ (Resolución 201/2002). El PMO establece las prestaciones básicas esenciales que deben garantizar las obras sociales y agentes del seguro a través de sus prestadores propios o contratados. En el Anexo II, se determina el catálogo de prestaciones que deben ser brindadas obligatoriamente. En el Anexo III, se establece un formulario terapéutico con el listado de principios activos, que deben estar garantizados al beneficiario y se describe un listado de los precios.

CONCLUSIONES

Existe una amplia legislación que protege los derechos de los pacientes con enfermedades que produzcan discapacidad y sus familias. A través del conocimiento de nuestro sistema legislativo, los profesionales de la salud pueden contribuir al empoderamiento para la salud de sus pacientes. Ello requiere también un mayor compromiso, participación y responsabilidad de las personas, tanto por parte de los profesionales como de las familias, que facilitará el reconocimiento de sus necesidades y el ejercicio libre en la toma decisiones sobre el cuidado de su salud.

Este concepto de empoderamiento para la salud surge desde una visión antropológica del hombre que se asienta en el respeto por la vida humana, su dignidad inherente, su variabilidad y el compromiso de cada una de las personas de participar continuamente en la contribución del bien común y de la persona humana. ■

REFERENCIAS

1. Ley 26994. Código Civil y Comercial. Título Preliminar. Capítulo 2. Artículo 8.º. Principio de inexcusabilidad. La ignorancia de las leyes no sirve de excusa para su cumplimiento, si la excepción no está autorizada por el ordenamiento jurídico. Buenos Aires, Argentina, 7 de octubre de 2014. [Acceso: 9 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/235000-239999/235975/texact.htm#2>.
2. Ley 26994. Código Civil y Comercial. Título Preliminar. Capítulo 2. Artículo 5.º. Vigencia. Las leyes rigen después del octavo día de su publicación oficial, o desde el día que ellas determinen. Buenos Aires, Argentina, 7 de octubre de 2014. [Acceso: 9 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/235000-239999/235975/texact.htm#2>.
3. INDEC Direcciones Provinciales de Estadísticas. Encuesta Nacional de Personas con Discapacidad. [Acceso: 12 de junio de 2015]. Disponible en: http://www.indec.gov.ar/micro_sitios/webcenso/ENDI_NUEVA/index_endi.asp.
4. UNICEF Argentina. Datos sobre Infancia en Argentina. 2015. [Consulta: 12 de junio de 2015]. Disponible en: http://www.unicef.org/argentina/spanish/overview_11124.htm.
5. INDEC ECMI. Censo 2001 - Encuesta Nacional Complementaria de Personas con Discapacidad. [Acceso: 12 de junio de 2015]. Disponible en: http://www.indec.gov.ar/micro_sitios/webcenso/ENDI_NUEVA/ampliada_lista_total.asp?Cap=13&Apertu=0.
6. Pantano L, Núñez B, Arenaza A. ¿Qué necesitan las familias de personas con discapacidad? Investigación, reflexiones y propuestas. Lugar Editorial: Buenos Aires; 2012.
7. Dunn M. Discourse of disability and clinical ethics support. *Clinical Ethic* 2011;6:32-8.
8. Moya G. La aplicación del principio de subsidiariedad en el empoderamiento de los pacientes para el cuidado de la salud: el caso de las enfermedades raras en Argentina. *Acta Bioeth* 2012;18(2):181-8.
9. OMS. Promoción de la Salud, Glosario. Ginebra, 1998. [Acceso: 15 de septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.bvs.org.ar/pdf/glosario_sp.pdf.
10. Ley N° 22431. Sistema de protección integral de los discapacitados. Buenos Aires, Argentina, 16 de marzo de 1981. [Acceso: 10 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://infoleg.mecon.gov.ar/infolegInternet/anexos/20000-24999/20620/texact.htm>.
11. Argentina. Ministerio de Salud. Servicio Nacional de Rehabilitación. Certificado Único de Discapacidad. [Acceso: 1 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.snr.gov.ar/cud/>.
12. Argentina. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 1511/2012. Créase el Procedimiento para Autorización de Reintegros del Sistema de Tutelaje de Tecnologías Sanitarias Emergentes. Resolución N.º 621/2006. Anexo II. *Boletín Oficial* 32536. [Acceso: 15 de febrero 2016]. Disponible en: <http://www.sssalud.gov.ar/novedades/archivos/documentos/2012120501N.pdf>.
13. Ley 23661. Sistema Nacional del Seguro de Salud. Buenos Aires, Argentina, 5 de enero de 1989. [Acceso: 10 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://infoleg.mecon.gov.ar/infolegInternet/anexos/0-4999/63/norma.htm>.
14. Ley 23849. Convención sobre los Derechos del Niño Adoptada por la Asamblea General de Las Naciones Unidas, en Nueva York el 20/11/89 - Aprobación. Buenos Aires, Argentina, 16 de octubre de 1990. [Acceso: 10 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.gob.gba.gov.ar/legislacion/legislacion/1-23849.html>.
15. Ley 24716. Establécese para la madre trabajadora en relación de dependencia una licencia especial, a consecuencia del nacimiento de un hijo con síndrome de Down. Buenos Aires, Argentina, 2 de octubre de 1996. [Acceso: 13 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://infoleg.mecon.gov.ar/infolegInternet/anexos/35000-39999/39995/norma.htm>.
16. Ley 24901. Sistema de prestaciones básicas en habilitación y rehabilitación integral a favor de las personas con discapacidad. Buenos Aires, Argentina, 2 de diciembre de 1997. [Acceso: 13 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/45000-49999/47677/norma.htm>.
17. Ley 25404. Medidas especiales para personas que sufran epilepsia. Buenos Aires, Argentina, 28 de marzo de 2001. [Acceso: 15 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.mapalegislativo.org.ar/index.php/legislacion/por-territorio/nacion/239-salud-publica/592-ley-25404-especiales-de-proteccion-para-las-personas-que-padecen-epilepsia>.
18. Ley 25415. Creación del programa nacional de detección temprana y atención de la hipoacusia. Buenos Aires, Argentina, 3 de mayo de 2001. [Acceso: 13 de octubre de 2015]. Disponible en: http://www.integrando.org.ar/juridico/salud_25415.htm.
19. Ley 26279. Régimen para la detección y posterior tratamiento de determinadas patologías en el recién nacido. Alcances. Prestaciones obligatorias. Constitución de una Comisión Interdisciplinaria de Especialistas en Pesquisa Neonatal. Propósito. Funciones del Ministerio de Salud. Buenos Aires, Argentina, 4 de septiembre de 2007. [Acceso: 15 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/130000-134999/131902/norma.htm>.
20. Ley 26378. Apruébase la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad y su protocolo facultativo, aprobados mediante resolución de la Asamblea General de las Naciones Unidas del 13 de diciembre de 2006. Buenos Aires, Argentina, 6 de junio de 2008. [Acceso: 1 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/140000-144999/141317/norma.htm>.
21. Ley 27044. Otórgase jerarquía constitucional a la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. Buenos Aires, Argentina, 11 de diciembre de 2014. [Acceso: 21 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/235000-239999/239860/norma.htm>.
22. Ley 26588. Declárase de interés nacional la atención médica, la investigación clínica y epidemiológica, la capacitación profesional en la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca. Buenos Aires, Argentina, 29 de diciembre de 2009. [Acceso: 22 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/160000-164999/162428/norma.htm>.
23. Ley 26682. Marco Regulatorio de Medicina Prepaga. Buenos Aires, Argentina, 26 de mayo de 2011. [Acceso: 3 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/180000-184999/182180/norma.htm>.
24. Ley 26689. Promuévese el cuidado integral de la salud de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes. Buenos Aires, Argentina, 29 de julio de 2011. [Acceso: 12 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/185077/norma.htm>.
25. Ley 27043. Abordaje integral e interdisciplinario de las personas que presentan Trastornos del Espectro Autista (TEA). Declaración. Buenos Aires, Argentina, 7 de enero de 2015. [Acceso: 22 de septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.ciudadyderechos.org.ar/convenios_1.php?id=319&id2=367&id3=9997.
26. Superintendencia de Servicios de Salud. Ministerio de Salud. Programa Médico Obligatorio (PMO). Resolución 201/2002. [Acceso: 2 de septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=res_201.
27. Argentina. Ministerio de Salud. Legislación en salud de la República Argentina. [Acceso: 3 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://leg.msal.gov.ar/index2.htm>

Rights of persons with conditions associated with disability: Current legal framework

Graciela Moya M.D.^a

ABSTRACT

The objective of this review study is to promote the dissemination of the legislation in force in Argentina for the protection of the rights of persons with conditions that might cause disability. Articles of bills and laws that protect the rights of these families are reviewed, so that health care providers assisting them have better access to them. Argentina has a wide range of laws and regulations dedicated to protecting them, but they are generally not clearly recognized by citizens. The aim is to disseminate this information in the medical setting so that health care providers can help patients recognize their rights through empowerment.

Key words: children with disability, human rights, legislation, empowerment, legal aspects.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.355>

INTRODUCTION

Knowing laws and regulations is a citizen commitment.¹ Once a bill is passed by the Legislature and enacted by the Executive Power, it has a binding effect immediately after its publication in the Official Gazette.²

Our legislative system consists of several laws and regulations that protect patients' rights, and they are specifically focused on the prevention of conditions that might be associated with disabilities.

Situation in Argentina

The National Survey of Persons with Disabilities (ENDI) conducted in 2002-2003 by the National Statistics and Censuses Institute of Argentina (*Instituto Nacional de Estadística y Censos*, INDEC)³ states that 7.1% of the population and 20.6% of households have, at least, a person with a disability. UNICEF Argentina, according to data obtained from the 2010 National Census of Population, Households and Housing of INDEC, reports that 6.7% of children and adolescents younger than 20 years

old have some kind of permanent difficulty or limitation.⁴

From the ENDI 2002-2003, it stems that 14.6% of persons with disability have a Unique Certificate of Disability (CUD).⁵ Out of this percentage, approximately 22.8% are children and adolescents younger than 14 years old; that is to say that over 70% of children with disability have not requested the CUD.⁵

Núñez et al.⁶ conclude that families with persons with a disability have to deal with two situations; on the one hand, with the search for the diagnosis and treatment of the condition and, on the other hand, with overcoming bureaucratic hurdles, caused by the health care system and the society, to integrate the person with the disability and their families. These hurdles are more difficult to overcome when a person with a disability is unaware of his/her rights and is socially left aside. The search for a solution to these conflicts originates an overwhelming burden and burnout in the family, preventing them from spotting, recognizing and dealing with those needs as a family system, and consequently raising barriers to full inclusion in the society. Many families are unaware of their needs, of the information they require, and have little access to information resources. Among these needs, they do not realize they require legal information to protect their rights because they are not aware of health and pro-inclusion regulations. Families consider their link with health care providers as one of the most important ones, and claim a better health care quality, to be listened to carefully and continuously, and ask them to develop and coordinate services of information, nurturance, and emotional support.

a. Institute of Bioethics,
School of Medical
Sciences, Pontificia
Universidad Católica
Argentina.

E-mail address:
Graciela Moya, M.D.,
gracielamoya@uca.edu.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-9-2015
Accepted: 2-25-2016

They perceive the medical act as fragmented in its own discipline and consider that providers, in general, are unaware of their emotional, social, spiritual or legal needs.⁶

To avoid this fragmentation from occurring and provide a more comprehensive care including the different models of understanding disability (from a medical, social and abilities perspective),⁷ physicians should integrate a transdisciplinary knowledge. In this way, providers base their care on strategies that will facilitate the detection of needs within the family system and orient them to finding a solution: taking into account family resources and looking for institutions and associations that provide useful services to families with the objective of favoring autonomy and independent development of a child with a disability.

Work proposal

The proposal of this work is based on the possibility that health care providers have a proactive approach, oriented towards strengthening families' abilities so that they recognize their needs and become aware of the solutions to them.⁸ This approach, known as "health empowerment", is considered a social, cultural, psychological or political process by means of which individuals and social groups are able to state their needs, describe their concerns, design strategies to participate in the decision-making process, and participate in political, social and cultural actions to cope with their needs.⁹ Consequently, the medical act will become a transdisciplinary knowledge if it is able to comprise, among others, the information related to legal tools currently in force, whose aim is to protect and include persons with disabilities, with their special needs and virtues, in the community life.

Hence, the objective of this study is to review articles of laws that protect the rights of persons with a disability or with conditions that might cause them so that health care providers are able to counsel the families they are taking care of.

Review of the most relevant articles of the legislation currently in force

Articles of laws and regulations directly related to health care are reviewed. Attached there is a list of websites where the full text of an Act or Law can be found and a table with other related national acts and bills (*Table 1*).

1. Act 22431. Comprehensive system of protection to the disabled¹⁰ (March, 1981). This Act provides for a system of comprehensive

protection for persons with disabilities, with the aim of ensuring that they receive medical care, education, and social security. It also grants exemptions and incentives in order to give them opportunities, through their own efforts, to fulfill a role in society that is equivalent to that of citizens without disabilities. In order for these rights to be recognized, the CUD¹¹ is instituted to provide certain benefits to the disabled at a national level.¹²

2. Act 23661. National system of health insurance¹³ (January, 1989). This Act establishes –in article 28– that rehabilitation services should be provided to disabled persons and coverage for medicines to persons requiring them should be ensured.

3. Act 23849. International convention on the rights of the child¹⁴ (October, 1990 reservations made). The ratification of Argentina considers a comprehensive protection of the child from the time of conception and makes a special reference to children with conditions that result in disabilities. It defines: "child refers to all human beings from the time of conception until 18 years of age"; it gets back to the Declaration of the Rights of the Child (1954): "the child, by reason of his physical and mental immaturity, needs special safeguards and care, including appropriate legal protection, before as well as after birth." In article 6, States Parties recognize "that every child has the inherent right to life. States Parties shall ensure to the maximum extent possible the survival and development of the child"; and, in article 23, it makes special reference to the needs, rights, and integration of children with conditions resulting in disability: "the mentally or physically disabled child should enjoy a full and decent life, in conditions which ensure dignity, promote self-reliance and facilitate the child's active participation in the community." In article 24, it underscores "the right of the child to the enjoyment of the highest attainable standard of health and to facilities for the treatment of illness and rehabilitation of health." It makes special reference to the prenatal and maternity stages, since, in this same article it states: "To ensure appropriate antenatal and postnatal health care for mothers."

4. Act 24716. Leave for mothers of children with Down's syndrome¹⁵ (October, 1996). This Act establishes a special leave for working

mothers, with employee status, whose child is born with the diagnosis of Down's syndrome. It stipulates that mothers are "entitled to six months of unpaid maternity leave as of the last date of paid maternity leave," at

which time "they will start receiving a family allowance." It keeps the spirit of mother and child safeguarding, especially in the case of diseases that might require greater maternal care without affecting their work.

TABLE 1. *National laws related to the protection of health rights*²⁷

National laws	Title	Benefits
Act 18910	Disability pension.	Request a non-contributory pension for disability.
Act 19279	Cars for physically disabled persons.	Purchase a national vehicle with a VAT relief scheme or suspension of duties on imported vehicles. International symbol of free transit and parking.
Act 22431	Comprehensive protection system for disabled persons.	Please, refer to the text.
Act 22909	General immunization schemes against vaccine-preventable diseases.	National mandatory immunization scheme.
Act 23660	Health care system act. Entitled beneficiaries of the health care system.	Medical services and medications should be provided free of charge to persons with disabilities.
Act 23661	National health insurance act.	Please, refer to the text.
Act 23753	Problems and prevention of diabetes.	100% coverage of medicines and diagnostic reagents for self-monitoring of blood glucose for patients with diabetes.
Act 23798	Fight against acquired immune deficiency syndrome (AIDS).	Detection, investigation, diagnosis, and treatment of AIDS.
Act 24195	Federal education act.	Integration of persons with special needs through the full development of their skills.
Act 24314	Accessibility for persons with reduced mobility.	It claims full physical accessibility.
Act 24714	Family allowance scheme.	Family allowance for families who have a child of any age, with disabilities.
Act 24754	Prepaid medical services. Coverage. Services.	Companies should cover "mandatory benefits" arranged by health insurance.
Act 24901	System of basic services for comprehensive habilitation and rehabilitation for persons with disabilities.	Please, refer to the text.
Act 25280	Approval of the Inter-American convention against all forms of discrimination and intolerance for persons with disabilities.	Eliminates all forms of discrimination against persons with disabilities; fosters their full integration into society.
Act 25404	Adoption of safeguard measures for persons with epilepsy.	Please, refer to the text.
Act 25415	National program for the early detection and care of hearing impairment.	Please, refer to the text.
Act 25421	Primary mental health care program.	Right to receiving primary health care services.
Act 26279	Procedure for the detection and treatment of certain conditions in newborn infants.	Please, refer to the text.
Act 26378	Approval of the convention on the rights of persons with disabilities and its optional protocol.	Please, refer to the text.
Act 26396	Prevention and management of eating disorders.	It promotes, especially among children and adolescents, healthy eating habits.
Act 26588	Celiac disease act.	Please, refer to the text.
Act 26657	Right to mental health safeguard.	Mental health safeguarding for all persons.
Act 26796	Mother and child plan, Calmette-Guerin Bacillus (CGB) vaccine for children.	It introduces CGB vaccination in the mother and child plan for the pediatric population at a national level.

5. **Act 24901. System of basic services for comprehensive habilitation and rehabilitation for persons with disabilities**¹⁶ (December, 1997). It includes "prevention, assistance, promotion and protection actions" for persons with disabilities, "with a view to providing comprehensive coverage for their needs and requirements." There are two chapters particularly interesting. Article 14, related to preventive services: "Adequate check-ups, care and prevention services will be guaranteed to the mother and the child as of the time of conception for their optimal physical growth, and psychological and social development." It comprehensively interprets a person as of the time of conception and provides for prenatal studies and treatments, particularly if there are risk factors. "Additionally, if risk factors are present, efforts should be focused on check-ups, care, treatment and the necessary complementary examinations to prevent a condition or to detect it early enough to prevent it from becoming a serious condition. Once the condition that might determine disability in the mother or the child is detected, preventive or early treatments are recommended..." In chapter VII, other situations are taken into account: economic aspects, insertion in society and the workplace, access to different health care services, drugs or diet therapy products, or psychiatric care (articles 33-38). Article 39 provides a comprehensive approach to the family of a person with disabilities, particularly in genetic-hereditary diseases: "a) Care provided by specialists who do not belong to the body of providers and who should necessarily participate given the specific characteristics of the condition..."; "b) Those diagnostic tests and check-ups that are not included within the services provided by entities required to do so by the present Act..."; "c) Diagnosis, orientation and preventive counseling to members of the family group of patients with genetic-hereditary conditions." These subparagraphs can be adopted in the case of rare disorders causing disabilities.
6. **Act 25404. Special measures for persons with epilepsy**¹⁷ (March, 2001). It makes reference to the integration and non-discrimination of persons with epilepsy and to the inclusion of medical and health services to the Mandatory Medical Program (PMO). Persons who are not covered by social programs or who do not

have resources are entitled to: "h) Receiving the required medication for free" through the Ministry of Health as the enforcement authority.

7. **Act 25415. Early detection and care of hearing impairment**¹⁸ (April, 2001). The objective is to detect hearing impairment at an early stage, before three months of life, and to provide hearing aids and the phonoaudiological treatment services included in the Mandatory Medical Program.
8. **Act 26279. Procedure for the detection and treatment of certain conditions in newborn infants**¹⁹ (September, 2007). It makes reference to the early detection of those disorders and conditions that can be susceptible to treatment. Article 1 establishes that: "Upon birth, all newborn infants must be screened, for purposes of detection and treatment, for phenylketonuria, neonatal hypothyroidism, cystic fibrosis, galactosemia, congenital adrenal hyperplasia, biotinidase deficiency, retinopathy of prematurity, Chagas disease, and syphilis." Article 2 provides for "mandatory screening of other genetic metabolic and/or congenital disorders that are not evident at the time of birth...." It not only considers the diagnosis, prescribed diet or drug treatment but also the dissemination, research, epidemiological and training objectives as well as the integration with non-governmental organizations (NGOs).
9. **Act 26378. It adopts the Convention on the Rights of Persons with Disabilities**²⁰ (June, 2008) having constitutional rank.²¹ The aim is "to promote, safeguard and ensure that persons with disabilities are able to fully enjoy all human rights and fundamental freedoms, and to promote respect for their intrinsic dignity." The term "persons with disabilities" includes "persons who have long-term physical, mental, intellectual or sensory impairments which in interaction with various barriers may hinder their full and effective participation in society on an equal basis with others." It promotes the "social model of disability."
10. **Act 26588. Celiac disease care, research, treatment**²² (December, 2009). It includes the characteristics, classification, registry and production of gluten free food made of wheat, oats, barley, rye (GF) and the "medical coverage of persons with celiac disease...", "...the detection, diagnosis, check-up and treatment, that include gluten free flours and

premises..." having or not having medical coverage. Given that diet therapy is expensive, it establishes a fixed monthly reimbursement amount by the health insurance system.

11. Act 26682. Regulatory framework for prepaid medical services²³ (May, 2011, Decree 1993/2011). Article 7 establishes that it is mandatory to, at least, cover what is determined in the "Mandatory Medical Program in force as per Resolution of the National Ministry of Health and the System of basic services for persons with disabilities, included in Act 24901 and amendments." In article 10, it clarifies that: "these programs should not include waiting periods for all those benefits delivered within the Mandatory Medical Program". Article 20 adds that the coverage should pay services performed and billed at hospitals "from the national, provincial or municipal sectors, and those of the social security."

12. Act 26689. Comprehensive health care of persons with rare diseases²⁴ (July, 2011, Decree 794/15). "Its aim is to provide comprehensive health care for persons with rare diseases and to improve their quality of life as well as their families'." It defines "rare diseases as those whose prevalence in the population is equal to or lower than one in every two thousand (1 in 2000) individuals." It promotes comprehensive care of persons with rare diseases through "early detection, diagnosis, treatment, and recovery..." and creates an Honorary Council for the approach and treatment of these conditions and a National Program of Rare Diseases to identify and strengthen reference centers; to disseminate available information; train health care team members; and to promote the development and production of medicines and medical devices.

13. Act 27043. Comprehensive and interdisciplinary approach to persons with autistic spectrum disorders (ASDs)²⁵ (December, 2014). It underscores two important points: "to ensure clinical and epidemiological investigation, early detection, diagnosis and treatment, dissemination and access to intervention services to ASDs" and introduces, into the Mandatory Medical Program, screening procedures, early detection and diagnosis, and the necessary services to the comprehensive and interdisciplinary approach to those persons with ASDs, updated in line with the latest scientific advances.

14. Mandatory Medical Program, dependent on the Superintendence of Public Health²⁶ (Resolution 201/2002). The Mandatory Medical Program establishes that health care plans and insurance companies should guarantee the delivery of essential basic benefits through their own or third-party providers. The list of mandatory services to be provided is described in Annex II. A treatment formulary with a listing of active ingredients that should be guaranteed to the beneficiary, as well as the price list, is included in Annex III.

CONCLUSIONS

There are many laws protecting the rights of families and of patients with diseases that cause disabilities. By being aware of our legislations, health care providers can contribute to empowerment for the health of their patients. This also requires greater commitment, participation, and responsibility of persons, both of health care providers as well as families, that will enable persons with disabilities to become aware of their needs and make health care decisions freely.

The concept of empowerment for health comes from an anthropological vision of man built on the respect for human life, the dignity, variance and commitment of every person to continuously participate in contributing to the common good and that of the human person. ■

REFERENCES

1. Ley 26994. Código Civil y Comercial. Título Preliminar. Capítulo 2. Artículo 8.º. Principio de inexcusabilidad. La ignorancia de las leyes no sirve de excusa para su cumplimiento, si la excepción no está autorizada por el ordenamiento jurídico. Buenos Aires, Argentina, 7 de octubre de 2014. [Accessed on: November 9th, 2015]. Available at: <http://www.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/235000-239999/235975/texact.htm#2>.
2. Ley 26994. Código Civil y Comercial. Título Preliminar. Capítulo 2. Artículo 5.º. Vigencia. Las leyes rigen después del octavo día de su publicación oficial, o desde el día que ellas determinen. Buenos Aires, Argentina, 7 de octubre de 2014. [Accessed on: November 9th, 2015]. Available at: <http://www.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/235000-239999/235975/texact.htm#2>.
3. INDEC Direcciones Provinciales de Estadísticas. Encuesta Nacional de Personas con Discapacidad. [Accessed on: June 12th, 2015]. Available at: http://www.indec.gov.ar/micro-sitios/webcenso/ENDI_NUEVA/index_endi.asp.
4. UNICEF Argentina. Datos sobre Infancia en Argentina. 2015. [Accessed on: Friday, June 12, 2015]. Available at: http://www.unicef.org/argentina/spanish/overview_11124.htm.
5. NDECECMI. Censo 2001-Encuesta Nacional Complementaria de Personas con Discapacidad. [Accessed on: June 12th, 2015]. Available at: <http://www.indec.gov.ar/micro->

- sitos/webcenso/ENDI_NUEVA/ampliada_lista_total.asp?Cap=13&Apertu=0.
6. Pantano L, Núñez B, Arenaza A. ¿Qué necesitan las familias de personas con discapacidad? Investigación, reflexiones y propuestas. Lugar Editorial: Buenos Aires; 2012.
 7. Dunn M. Discourse of disability and clinical ethics support. *Clinical Ethic* 2011;6:32-8.
 8. Moya G. La aplicación del principio de subsidiariedad en el empoderamiento de los pacientes para el cuidado de la salud: el caso de las enfermedades raras en Argentina. *Acta Bioeth* 2012;18(2):181-8.
 9. OMS. Promoción de la Salud, Glosario. Geneva, 1998. [Accessed on: September 15th, 2015]. Available at: http://www.bvs.org.ar/pdf/glosario_sp.pdf.
 10. Ley N° 22431. Sistema de protección integral de los discapacitados. Buenos Aires, Argentina, 16 de marzo de 1981. [Accessed on: October 10th, 2015]. Available at: <http://infoleg.mecon.gov.ar/infolegInternet/anexos/20000-24999/20620/texact.htm>.
 11. Argentina. Ministerio de Salud. Servicio Nacional de Rehabilitación. Certificado Único de Discapacidad. [Accessed on: February 1st, 2016]. Available at: <http://www.snr.gob.ar/cud/>.
 12. Argentina. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 1511/2012. Créase el Procedimiento para Autorización de Reintegros del Sistema de Tutelaje de Tecnologías Sanitarias Emergentes. Resolución N.º 621/2006. Anexo II. Boletín Oficial 32536. [Accessed on: February 15th, 2016]. Available at: <http://www.sssalud.gov.ar/novedades/archivos/documentos/2012120501N.pdf>.
 13. Ley 23661. Sistema Nacional del Seguro de Salud. Buenos Aires, Argentina, 5 de enero de 1989. [Accessed on: October 10th, 2015]. Available at: infoleg.mecon.gov.ar/infolegInternet/anexos/0-4999/63/norma.htm.
 14. Ley 23849. Convención sobre los Derechos del Niño Adoptada por la Asamblea General de Las Naciones Unidas, en Nueva York el 20/11/89 – Aprobación. Buenos Aires, Argentina, 16 de octubre de 1990. [Accessed on: October 10th, 2015]. Available at: <http://www.gob.gba.gov.ar/legislacion/legislacion/1-23849.html>.
 15. Ley 24716. Establécese para la madre trabajadora en relación de dependencia una licencia especial, a consecuencia del nacimiento de un hijo con síndrome de Down. Buenos Aires, Argentina, 2 de octubre de 1996. [Accessed on: October 13th, 2015]. Available at: <http://infoleg.mecon.gov.ar/infolegInternet/anexos/35000-39999/39995/norma.htm>.
 16. Ley 24901. Sistema de prestaciones básicas en habilitación y rehabilitación integral a favor de las personas con discapacidad. Buenos Aires, Argentina, 2 de diciembre de 1997. [Accessed on: October 13th, 2015]. Available at: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/45000-49999/47677/norma.htm>.
 17. Ley 25404. Medidas especiales para personas que sufran epilepsia. Buenos Aires, Argentina, 28 de marzo de 2001. [Accessed on: October 15th, 2015]. Available at: <http://www.mapalegislativo.org.ar/index.php/legislacion/por-territorio/nacion/239-salud-publica/592-ley-25404-especiales-de-proteccion-para-las-personas-que-padecen-epilepsia>.
 18. Ley 25415. Creación del programa nacional de detección temprana y atención de la hipoacusia. Buenos Aires, Argentina, 3 de mayo de 2001. [Accessed on: October 13th, 2015]. Available at: http://www.integrando.org.ar/juridico/salud_25415.htm.
 19. Ley 26279. Régimen para la detección y posterior tratamiento de determinadas patologías en el recién nacido. Alcances. Prestaciones obligatorias. Constitución de una Comisión Interdisciplinaria de Especialistas en Pesquisa Neonatal. Propósito. Funciones del Ministerio de Salud. Buenos Aires, Argentina, 4 de septiembre de 2007. [Accessed on: October 15th, 2015]. Available at: <http://infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/130000-134999/131902/norma.htm>.
 20. Ley 26378. Apruébase la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad y su protocolo facultativo, aprobados mediante resolución de la Asamblea General de las Naciones Unidas del 13 de diciembre de 2006. Buenos Aires, Argentina, 6 de junio de 2008. [Accessed on: February 1st, 2016]. Available at: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/140000-144999/141317/norma.htm>.
 21. Ley 27044. Otórgase jerarquía constitucional a la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. Buenos Aires, Argentina, 11 de diciembre de 2014. [Accessed on: February 21st, 2016]. Available at: <http://www.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/235000-239999/239860/norma.htm>.
 22. Ley 26588. Declárase de interés nacional la atención médica, la investigación clínica y epidemiológica, la capacitación profesional en la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca. Buenos Aires, Argentina, 29 de diciembre de 2009. [Accessed on: October 22nd, 2015]. Available at: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/160000-164999/162428/norma.htm>.
 23. Ley 26682. Marco Regulatorio de Medicina Prepaga. Buenos Aires, Argentina, 26 de mayo de 2011. [Accessed on: October 3rd, 2015]. Available at: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/180000-184999/182180/norma.htm>.
 24. Ley 26689. Promuévese el cuidado integral de la salud de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes. Buenos Aires, Argentina, 29 de julio de 2011. [Accessed on: September 12th, 2015]. Available at: <http://infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/185077/norma.htm>.
 25. Ley 27043. Abordaje integral e interdisciplinario de las personas que presentan Trastornos del Espectro Autista (TEA). Declaración. Buenos Aires, Argentina, 7 de enero de 2015. [Accessed on: September 22nd, 2015]. Available at: http://www.ciudadyderechos.org.ar/convenios_1.php?id=319&id2=367&id3=9997.
 26. Superintendencia de Servicios de Salud. Ministerio de Salud. Programa Médico Obligatorio (PMO). Resolución 201/2002. [Accessed on: September 2nd, 2015]. Available at: http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=res_201.
 27. Argentina. Ministerio de Salud. Legislación en salud de la República Argentina. [Accessed on: October 3rd, 2015]. Available at: <http://leg.msal.gov.ar/index2.htm>

Iluminación en unidades de cuidados intensivos neonatales: actualización y recomendaciones

Neonatal intensive care unit lighting: update and recommendations

Dr. Roberto G. Rodríguez^a y Dra. Andrea E. Pattini^a

RESUMEN

Lograr una iluminación adecuada en las unidades de cuidados intensivos neonatales es un gran desafío: además de las consideraciones habituales de rendimiento visual, costo, energía y estética, aparecen las diferentes necesidades biológicas de los pacientes, profesionales y familiares.

Con el objetivo de revisar los efectos de la luz (natural y artificial) en el marco del cuidado neonatal centrado en el desarrollo, se abordaron los aspectos comunicacionales de la luz, su rol como facilitador de la función visual de los profesionales y sus efectos sobre la fisiología y el desarrollo del neonato. También se revisó el papel de la luz en la regulación del ciclo circadiano del neonato en particular y el uso terapéutico de la luz en general. Para cada aspecto, se especificaron recomendaciones prácticas para lograr un ambiente luminoso adecuado en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Palabras clave: *revisión, cuidados intensivos, iluminación, ergonomía.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.361>

INTRODUCCIÓN

Los constantes avances en neonatología han aumentado la probabilidad de supervivencia de los recién nacidos prematuros y gravemente enfermos. Aunque las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) proporcionan atención médica muy especializada, no brindan, necesariamente, el ambiente ideal para el desarrollo del neonato. Pocos ambientes son tan diferentes como el intrauterino y el de una UCIN.¹ El primero es un econicho que ofrece protección materna, aporte sostenido de nutrientes, temperatura estable y ciclos cronobiológicos, mientras que el último se caracteriza por un patrón de estimulación inapropiado, no contingente, no recíproco y doloroso en el momento de mayor desarrollo estructural y

funcional del cerebro. Esta transición a la vida extrauterina impone aún mayores demandas, dadas las limitaciones fisiológicas de los pacientes internados y su capacidad acotada para adaptarse al medio y rechazar estímulos no deseados. El ambiente físico (lumínico, térmico, acústico, radiaciones) de una UCIN es un aspecto crítico, que puede afectar el normal desarrollo del neonato.² La teoría interactiva del desarrollo indica que el neonato responde activamente al ambiente en busca de un equilibrio, dinámica que ofrece oportunidades de intervenciones preventivas y terapéuticas en su beneficio.^{3,4} Reconocida la individualidad del recién nacido, Sparshott⁵ enumera los aspectos que el ambiente de una UCIN debe proporcionar al neonato: seguridad, confort, postura apropiada, adecuado desarrollo, comunicación, descanso y sueño, muerte digna. Estos principios responden a una aproximación al cuidado médico que conjuga lo tecnológico con lo humano: cuidado centrado en el desarrollo para cubrir las necesidades del recién nacido y su familia.

La Argentina cuenta con iniciativas, manuales y guías para la implementación de este paradigma de atención.⁶ Además, tiene legislación que regula los derechos de padres e hijos durante el proceso de nacimiento (Ley 25929) y una Norma de Organización y Funcionamiento de los Servicios de Neonatología y Cuidados Intensivos Neonatales (Res. 306/2002), que incluye su ambiente físico y, en él, la iluminación. Sin embargo, falta un marco legal/normativo que especifique los parámetros apropiados de iluminación para una UCIN.

a. Instituto de Ambiente, Hábitat y Energía (INAHE) CONICET.

Correspondencia:
Dr. Roberto G. Rodríguez,
rgrodriguez@mendoza-conicet.gob.ar

Financiamiento:
El presente trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-10-2015
Aceptado: 24-2-2016

El objetivo de este artículo es revisar los efectos de la iluminación en el neonato y brindar recomendaciones para lograr una iluminación adecuada en el marco del cuidado centrado en el desarrollo. Los aspectos metodológicos de esta revisión pueden consultarse en el anexo electrónico que acompaña esta publicación.

EL AMBIENTE LUMINOSO EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

La iluminación tanto artificial como natural juega varios roles en el ambiente de una UCIN: comunica y transmite sensaciones, soporta la función visual de los profesionales, afecta a la fisiología y el desarrollo del neonato, y regula la función circadiana, además de su uso terapéutico.⁷⁻¹⁰

Aspectos comunicacionales de la luz

Una UCIN segura y centrada en la familia debe ser pensada como “el primer hogar” del neonato. Debe tener una atmósfera acogedora, que considere el confort de los pacientes y los familiares.^{11,12} La decoración interior y el cuidadoso diseño del ambiente pueden convertir un área clínica de alta tecnología en un espacio más ameno para recién nacidos y familiares.^{9,13,14}

La evidencia sugiere que la luz natural (LN) y el contacto con la naturaleza tienen un efecto profundo en la salud y el bienestar humano.¹⁵ En el ámbito clínico, se han realizado más estudios que abordan posibles efectos positivos de la iluminación en la salud que aquellos relacionados con los efectos positivos de paisajes naturales visibles desde el interior.¹⁵ Además, la incorporación de sistemas y estrategias de LN ayuda a reducir el consumo eléctrico y mejora la calidad de uso del espacio interior.¹⁶⁻²⁰ Para maximizar estos beneficios, el aporte de LN debe planificarse cuidadosamente, ya que existen problemas asociados al ingreso de luz solar sin controlar: dificulta la realización de tareas visuales (deslumbramiento, reflejos en pantallas, manchas de luz), afecta al confort visual y térmico, y contiene radiación indeseada (infrarroja, ultravioleta).

Recomendaciones:

- Generar puntos de interés, ya sea por contraste o por color, acentuando, por medio de la iluminación, estímulos deseables, como fotografías o imágenes artísticas.²⁰
- Lograr un sistema de iluminación flexible,

que sea regulable tanto individualmente como por zonas de la Unidad para responder a las dispares necesidades de los neonatos que comparten la UCIN.

- Incorporar LN en el área de internación y ubicar las cunas a más de 60 cm de las ventanas. El doble vidriado hermético es preferible para minimizar las pérdidas/ganancias de calor.
- Incorporar elementos de control solar externos (parasoles, aleros, celosías) de fácil mantenimiento y limpieza en las ventanas, que permitan un uso flexible según las necesidades. Utilizar colores neutros para minimizar la distorsión del color.²¹
- Evitar radiación solar directa tanto en pacientes como en fluidos intravenosos y pantallas de visualización de datos. Evitar el deslumbramiento en los profesionales.²¹

La luz como soporte de la función visual de los profesionales

El nivel de iluminación (medido en lux) en las unidades neonatales describió una curva parabólica desde la segunda mitad del siglo XX.²² Las UCIN de la década de los ochenta eran brillantes y luminosas, lo que coincidía con la explosión tecnológica y la mayor sofisticación del cuidado neonatal.

Actualmente, hay una tendencia a utilizar niveles más bajos de iluminación. Dados los sistemas actuales de monitorización, hay menor necesidad de observación directa, por lo que no hace falta luz intensa para controlar a los neonatos.²³ Existe consenso en que los neonatos están más estables y consumen menos energía en condiciones de baja iluminación, que, además, es necesaria para procedimientos, como ecocardiografías o transiluminación.²⁴

Asimismo, en una UCIN, la velocidad, y especialmente la precisión, son muy importantes para el desarrollo de las actividades. Mayores niveles de iluminación permiten una mayor agudeza visual, mejoran la relación señal-ruido para tareas visuales y la velocidad de las funciones visuales.⁷ Una buena percepción de colores es fundamental para la evaluación clínica de los pacientes.²⁵ El índice de rendimiento cromático (IRC) permite evaluar las propiedades de reproducción de color de una fuente de iluminación. Tomando como patrón la LN (IRC= 100), este índice mide qué tan “naturales” se perciben los colores al ser iluminados por una fuente de luz artificial.

Recomendaciones:

- Un rango de iluminación general de 10 a 600 lux permite evaluar al niño, la coloración de su piel y mucosas, y su perfusión en cualquier lugar de la sala.²⁶
- Utilizar fuentes de luz individualizadas de no menos de 2000 lux para la evaluación del neonato o para procedimientos específicos en cortos períodos y evitando exponer a pacientes cercanos.²⁴
- Evitar reflejos en las pantallas por medio de iluminación general difusa para no dificultar la lectura de información visual importante, ya sea en las pantallas de monitoreo o durante procedimientos de diagnóstico.
- Las superficies interiores (muros, piso, techo) deben ser claras con terminación mate para que la luz interior se distribuya de manera difusa, para evitar deslumbramiento.^{9,13}
- Las fuentes de iluminación artificial deben tener un IRC mayor de 80.²¹ Sus reflectores ópticos deben tener un acabado neutral para mantener las propiedades de reproducción de color.

Efectos de la luz sobre la fisiología y el desarrollo del neonato

El sistema visual del neonato no está completamente desarrollado al nacer, y se produce, durante el último trimestre, el mayor desarrollo de los sistemas nervioso y visual, que continúan su maduración estructural y funcional durante la infancia.²⁷ La iluminación influye en el desarrollo posnatal de la visión y los procesos visuales, así como la maduración de la corteza visual, que es afectada por experiencias visuales prematuras.^{8,24,28,29} Los factores que regulan la cantidad de luz que ingresa al ojo neonatal son biológicos: apertura de los párpados, transmisión a través de ellos, diámetro de la pupila (a partir de las 30-34 semanas de edad posconcepcional) y características de transmisión de los medios oculares.³⁰ Hasta alcanzar la edad gestacional correspondiente al término, no es necesaria la luz para el desarrollo visual, y no parece apropiado someter al prematuro a luz intensa cuando intraútero no lo está.³¹

Hay evidencia de que la exposición a luz muy intensa puede producir daño en el ojo inmaduro.³² Niveles altos de iluminación han sido asociados a resultados clínicos negativos: menor ganancia de peso, comportamentales y alteraciones en el desarrollo del sueño, además de estrés en pacientes muy prematuros o

gravemente enfermos.^{7,24,33-35} El cambio brusco en la cantidad de luz también afecta al neonato: Shogan y Schumann³⁶ reportaron caídas rápidas de saturación en grandes prematuros al aumentar de manera repentina la iluminación. Los neonatos más prematuros son visualmente más vulnerables: se fatigan con facilidad, tienen los párpados muy delgados y su inmadurez les impide cerrar los ojos consistentemente, por lo que son limitados sus recursos de protección frente a la luz.^{37,38} Los cambios en la iluminación ambiental incluyen efectos transitorios: la disminución del nivel de iluminación produce una apertura inmediata y transitoria de los párpados, seguida de un período significativamente más largo cuando se mantiene esta menor iluminación. Los efectos publicados de la reducción de la luz en la UCIN son mayor estabilidad del neonato, estabilidad respiratoria, disminución de frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial y actividad motora, menor tiempo en asistencia respiratoria y soporte de oxígeno.³⁰

Recomendaciones:

- Limitar la estimulación visual que compita con la información auditiva y táctil predominante en una UCIN evita interferencias sensoriales durante esta etapa de desarrollo.
- Evitar, en todo momento, luz directa en los ojos del neonato.
- Utilizar luces progresivas que permitan un cambio gradual oscuridad-luz para reducir el estrés en el neonato debido al cambio súbito en la iluminación ambiental.

La luz como reguladora del ciclo circadiano del neonato

Rivkees³⁹ advierte que, si bien el feto se desarrolla en oscuridad, se encuentra en un ambiente rico en estimulación sensorial auditiva, táctil y cinestésica. Mantener a los pacientes pretérmino en un ambiente de oscuridad permanente durante su estadía en la UCIN los priva de estímulos circadianos que hubieran recibido durante la gestación.⁴⁰

El reloj biológico fetal es un sistema endógeno que genera ritmos circadianos en respuesta a las señales maternas (actividad, frecuencia cardíaca, cortisol, melatonina, temperatura corporal), al menos, a partir del tercer trimestre de gestación.

Considerando que la luz que alcanza la retina es el principal regulador externo del sistema circadiano humano, en 1997, la Academia Americana de Pediatría recomendó introducir

ciclos regulares de iluminación diurna/nocturna en las UCIN.^{41,42} Con ello, se busca preservar la vida y brindar el cuidado médico apropiado en un ambiente similar al útero, continuando, en la medida de lo posible, la experiencia que ha sido prematuramente interrumpida.

Las investigaciones apoyan la importancia de los ritmos circadianos para el feto y la relativa falta de estos en el pretérmino.^{39,40,42-44} Hay evidencia de que, entre la semana 28 y la 32 de edad gestacional, la iluminación cíclica tiene consecuencias clínicas positivas en el neonato, pero hay pocos datos del efecto del ritmo circadiano en las funciones fisiológicas, en su crecimiento y en el desarrollo del sistema nervioso central.^{40,42,45-50} Aún no hay consenso sobre cómo introducir en la práctica ciclos circadianos con iluminación artificial ni hay un protocolo de implementación respecto a la duración de ciclos y niveles máximos/mínimos de iluminación.⁵⁰

Recomendaciones:

- Implementar un esquema de iluminación cíclica. Durante el día, entre 100 y 200 lux, con aportes de luz natural. Por la noche, luz artificial menor de 50 lux, con una distribución espectral semejante a la LN.
- La iluminación diurna/nocturna debe poder llevarse hasta 600 lux con control independiente para luces separadas.⁵¹
- El uso de cobertores individuales es una alternativa, y se ha comunicado mayor duración media de los períodos de sueño no-REM (*rapid eye movement*; movimiento rápido de ojos) en prematuros estables protegidos por cobertores.⁵²

Uso terapéutico de la luz

La ictericia neonatal es el trastorno más frecuente de la neonatología. Se calcula que el 60%-70% de los recién nacidos lo presentan.⁵³ Es un cuadro benigno y autolimitado, que desaparece, generalmente, antes del mes de edad.⁵⁴ Sin embargo, el nivel de bilirrubina no conjugada sérica debe ser monitoreado para evitar niveles tóxicos para el sistema nervioso central. La fototerapia mantiene o baja la concentración de bilirrubina en sangre por medio de la fotodescomposición de sus moléculas. La piel del neonato es expuesta a la luz y, normalmente, se protegen los ojos. Sin embargo, los neonatos en cunas adyacentes no siempre tienen los ojos bloqueados e, incluso, neonatos en tratamiento, a veces, remueven su protección ocular.⁷ Para

contrarrestar esto, las mantas de fibra óptica que envuelven al neonato son una alternativa ya publicada.⁵⁵

Con un pigmento macular menos denso y un medio ocular que transmite más energía de longitud de onda corta (azules) y ultravioleta cercano, el neonato tiene mayor riesgo de sufrir daño ocular por luz de onda corta, entre otras muchas susceptibilidades asociadas al sistema visual en desarrollo.⁵⁶ Con un pico de sensibilidad en los 440 nm, la exposición a esta región del espectro electromagnético podría producir daño oxidativo en los fotorreceptores e impedir su normal proceso de regeneración. Este proceso fue descrito en estudios *in vitro* y en modelos animales.⁵⁷⁻⁵⁹ Tanto el sistema circadiano humano como la fotodescomposición de la bilirrubina requieren de luz de onda corta, procesos que tienen su mayor sensibilidad espectral en los 450 nm, región adyacente al pico de 440 nm de la función de daño por luz azul.^{8,60}

La retinopatía del prematuro (*retinopathy of prematurity*; ROP, por sus siglas en inglés) es una causa importante de ceguera. Presentan mayor riesgo los nacidos con menos de 1500 g y/o menos de 32 semanas de edad gestacional. Este grupo debe ser controlado por exámenes oftalmológicos seriados hasta verificar que se haya completado la maduración retinal. Cuando la enfermedad se describió por primera vez, se sugirió que la exposición temprana de la retina a la luz podría aumentar el número de radicales libres, lo que contribuye al desarrollo de ROP.⁶¹ Desde la década de los cincuenta del siglo XX, se sabe que el uso excesivo de oxígeno aumenta el riesgo de ROP.⁶² Estudios en animales demostraron lesiones de la retina luego de una exposición a luces extremadamente brillantes durante períodos prolongados, algo no practicado, por lo general, en una UCIN.^{10,33,63,64} El interés por la luz fue reavivado tras el trabajo de Glass y colaboradores,⁶⁵ que reportaron una reducción en la incidencia de ROP al disminuir la iluminación en la UCIN. En busca de dar una respuesta definitiva acerca del efecto de la luz en la ROP, se condujo un estudio multicéntrico aleatorizado denominado LIGHT-ROP, que no encontró diferencias significativas en la gravedad de ROP entre neonatos expuestos y no expuestos a la luz.⁶⁶ Si bien, generalmente, se acepta que la luz no es un factor de riesgo para el desarrollo de ROP, sigue siendo un tema controversial.⁶⁷⁻⁶⁹ Según Fielder y Moseley,³⁰ la luz no afecta al desarrollo de ROP, pero su rol en la patogénesis

de otras secuelas oftalmológicas del nacimiento pretérmino es desconocido.

Recomendaciones:

- Las lámparas en la región azul del espectro (460-490 nm) son las más efectivas en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia.
- Al utilizar lámparas con fines terapéuticos, limitar la intensidad de la fuente de iluminación al mínimo requerido por la tarea y reducir al mínimo el tiempo de exposición.
- Evitar la exposición de radiación ultravioleta e infrarroja en los ojos del neonato a través del uso de lámparas apropiadas, lentes o filtros.

CONCLUSIONES

Lograr una iluminación adecuada en una UCIN es un gran desafío. Además de consideraciones relativas al rendimiento visual, costo, energía y estética, deben atenderse las necesidades biológicas de los pacientes, profesionales de la salud y familiares, muy diferentes entre sí.

Un creciente cuerpo de conocimiento se ha desarrollado en torno a los efectos positivos y/o negativos de los factores ambientales en el neonato, agrupados en un campo disciplinar relativamente reciente: la neonatología ambiental. Sin embargo, es menor la disponibilidad de guías y recomendaciones que permitan la aplicación práctica de dicho conocimiento científico.

Esta actualización se valió de diversas fuentes (legales, empíricas, técnicas, científicas) para presentar el estado actual respecto al medio ambiente visual de una UCIN. Lejos de ser exhaustiva, busca servir de guía para definir racionalmente la iluminación del área de internación sin descuidar las complejas necesidades de los pacientes, familiares y profesionales.

Por último, este documento busca ser un disparador para generar, a través de la discusión y el consenso, un marco de referencia legal y normativo propio de nuestro país, según los preceptos del cuidado neonatal centrado en el desarrollo. Lograr un ambiente luminoso seguro y que favorezca el desarrollo del neonato requiere de intervenciones de baja tecnología y poca inversión económica (en relación con el equipamiento de una UCIN), pero de alto rendimiento considerando los beneficios en el neonato aquí descritos. ■

REFERENCIAS

1. Pallas Alonso CR, Gutiérrez Argul O. El ambiente en los cuidados intensivos neonatales. *An Esp Pediatr* 1997;47(6):618-20.
2. Hunt KN. The NICU: Environmental Effects of the Neonatal Intensive Care Unit on Infants and Caregivers. Research Papers 2011. Paper 71. [Acceso: 12 de enero de 2016]. Disponible en: http://opensiuc.lib.siu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1068&context=gs_rp.
3. Als H. A synactive model of neonatal behavioral organization: framework for the assessment of neurobehavioral development in the premature infant and for support of infants and parents in the neonatal intensive care environment. *Phys Occup Ther Pediatr* 1986;6(3-4):3-53.
4. Franck LS, Lawhon G. Environmental and behavioral strategies to prevent and manage neonatal pain. *Semin Perinatol* 1998;22(5):434-43.
5. Sparshott M. Pain, distress and the newborn baby. UK: Wiley-Blackwell; 1996.
6. Larguía AM, González MA, Solana C, Basualdo MN, et al. Maternidad Segura y Centrada en la Familia. (MSCF): Conceptualización e implementación del modelo. Buenos Aires: UNICEF, 2011. [Acceso: 1 de marzo de 2016]. Disponible en: http://www.unicef.org/argentina/spanish/GUIA_MSCF.pdf.
7. Bullough J, Rea MS. Lighting for neonatal intensive care units: some critical information for design. *Light Res Technol* 1996;28(4):189-98.
8. Rea M. Lighting for caregivers in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2004;31(2):229-42.
9. Rizzo P, Rea M, White R. Lighting for today's neonatal intensive care unit. *Newborn Infant Nurs Rev* 2010;10(2):107-13.
10. Lai TT, Bearer CF. Iatrogenic environmental hazards in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2008;35(1):163-81.
11. Cooper LG, Gooding JS, Gallagher J, Sternesky L, et al. Impact of a family-centered care initiative on NICU care, staff and families. *J Perinatol* 2007;27(Suppl 2):S32-7.
12. Laing I, Ducker T, Leaf A, Newmarch P. Designing a Neonatal Unit. Report for the British Association of Perinatal Medicine, 2004. [Acceso: 1 de marzo de 2016]. Disponible en: http://www.bapm.org/publications/documents/guidelines/DesigningNNU_May2004b.pdf.
13. White RD. Lighting in the neonatal intensive care unit: practical applications of scientific principles. *Clin Perinatol* 2004;31(2):323-30.
14. Dalke H, Little J, Niemann E, Camgoz N, et al. Colour and lighting in hospital design. *Opt Laser Technol* 2006;38(4-6):343-65.
15. Beute F, de Kort YA. Salutogenic effects of the environment: Review of health protective effects of nature and daylight. *Appl Psychol Health Well Being* 2014;6(1):67-95.
16. Boyce P, Hunter C, Howlett O. The benefits of Daylight through Windows. Troy, New York: Rensselaer Polytechnic Institute, 2003. [Acceso: 1 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://thedaylightsite.com/wp-content/uploads/papers/DaylightBenefits.pdf>.
17. Leslie R. Capturing the daylight dividend in buildings: why and how? *Buil Environ* 2003;38(2):381-5.
18. Joseph A. The Impact of Light on Outcomes in Healthcare Settings. Issue Paper 2, 2006. Concord, CA: The Center for Health Design. [Acceso: 12 enero 2016]. Diponible en: http://www.healthdesign.org/sites/default/files/CHD_Issue_Paper2.pdf.
19. Alzoubi H, Al-Rqaibat S, Bataineh RF. Pre-versus post-occupancy evaluation of daylight quality in hospitals. *Buil Environ* 2010;45(12):2652-65.

20. Iyendo TO, Alibaba HZ. Enhancing the Hospital Healing Environment through Art and Day-lighting for User's Therapeutic Process. *IJAC* 2014;3(9):101-19.
21. White RD, Smith JA, Shepley MM. Recommended standards for newborn ICU design, eighth edition. *J Perinatol* 2013;33(Suppl 1):S2-16.
22. García Sánchez P. Cuidado neonatal con atención al desarrollo. *Rev Esp Ped* 2002;58(343):28-36.
23. Young J. The visual system. In Young J, ed. *Developmental Care of the Premature Baby*. London: Baillière Tindall; 1996. Págs.21-33.
24. White RD. Recommended standards for the newborn ICU. *J Perinatol* 2007;27(Suppl 2):S4-19.
25. Figueiro MG, Rea MS, Boyce P, White R, Kolberg K. The effects of bright light on day and night shift nurses' performance and well-being in the NICU. *Neonatal Intensive Care* 2001;14(1):29-32.
26. DiLaura D, Houser KW, Mistrick RG, Steffy GR (eds). *The Lighting Handbook* 10th ed: Reference and Application. New York: Illuminating Engineering Society of North America; 2011. Pág.120.
27. Birch EE, O'Connor AR. Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol* 2001;6(6):487-97.
28. Logvinov SV, Potapov AV, Varakuta EY, Drobotulina DA. Dynamics of structural changes in the retina during long-term exposure to bright light. *Bull Exp Biol Med* 2003;136(4):411-4.
29. Szczepa ski M, Kamianowska M. The illumination intensity in the neonatal intensive care unit. *Arch Perinat Med* 2008;14(2):47-50.
30. Fielder AR, Moseley MJ. Environmental Light and the Preterm Infant. *Semin Perinatol* 2000;24(4):291-8.
31. UK Department of Health. Guidance for the design of hospital neonatal units including special care, family spaces and specialist clinical rooms. Health Building Note 03.09: Neonatal units. 2013. [Acceso: 1 de marzo de 2016]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147879/HBN_09-03_Final.pdf.
32. Havelius U, Hansen F, Hindfelt B, Krakau T. Human ocular vasodynamic changes in light and darkness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(8):1850-5.
33. Pickler RH, McGrath JM, Reyna BA, Tubbs-Cooley HL, et al. Effects of the neonatal intensive care unit environment on preterm infant oral feeding. *Res Rep Neonatol* 2013;2013(3):15-20.
34. Sheldon SH, Bell E. Light, Sleep, and Development. *Pediatrics* 1987;79(6):1053-4.
35. Peng N, Bachman H, Jenkins R, Chen CH, et al. Relationships between environmental stressors and stress biobehavioral responses of preterm infants in NICU. *J Perinat Neonatal Nurs* 2009;23(4):363-71.
36. Shogan MG, Schumann LL. The effect of environmental lighting on the oxygen saturation of preterm infants in the NICU. *Neonatal Netw* 1993;12(5):7-13.
37. Robinson J, Fielder AR. Pupillary diameter and reaction to light in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1990;65(1 Spec No):35-8.
38. Robinson J, Fielder AR. Light and the immature visual system. *Eye (Lond)* 1992;6(Pt 2):166-72.
39. Rivkees SA. Developing circadian rhythmicity in infants. *Pediatrics* 2003;112(2):373-81.
40. Rivkees SA. Emergence and influences of circadian rhythmicity in infants. *Clin Perinatol* 2004;31(2):217-28.
41. Moore-Ede MC, Sulzman FM, Fuller CA. *The Clocks That Time Us: Physiology of the Circadian Timing System*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1982.
42. Mirmiran M, Ariagno RL. Influence of light in the NICU on the development of circadian rhythms in preterm infants. *Semin Perinatol* 2000;24(4):247-57.
43. McGraw K, Hoffmann R, Harker C, Herman JH. The development of circadian rhythms in a human infant. *Sleep* 1999;22(3):303-10.
44. Figueiro MG, Appleman K, Bullough JD, Rea MS. A discussion of recommended standards for lighting in the newborn intensive care unit. *J Perinatol* 2006;26:S19-26.
45. Mann NP, Haddow R, Stokes L, Goodley S, Rutter N. Effect of night and day on preterm infants in a newborn nursery: randomised trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6557):1265-7.
46. Miller CL, White R, Whitman TL, O'Callaghan MF, Maxwell SE. The effects of cycled verses noncycled lighting on growth and development in preterm infants. *Infant Behav Dev* 1995;18(1):87-95.
47. Brandon DH, Holditch-Davis D, Belyea M. Preterm infants born at less than 31 weeks' gestation have improved growth in cycled light compared with continuous near darkness. *J Pediatr* 2002;140(2):192-9.
48. Jung IS. Effects of cycled lighting on body weight, physiological variables and behavioral states in low birth weight infants. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2005;35(1):143-53.
49. Begum E, Bonno M, Obata M, Yamamoto H, et al. Emergence of physiological rhythmicity in term and preterm neonates in a neonatal intensive care unit. *J Circadian Rhythms* 2006;4(1):11.
50. Morag I, Ohlsson A. Cycled light in the intensive care unit for preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD006982.
51. García del Río M, Sánchez Luna M, Doménech Martínez E, Izquierdo Macián I, et al. Revisión de los estándares y recomendaciones para el diseño de una unidad de neonatología. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(6):594-602.
52. Hellstrom-Westas L, Inghammar M, Isaksson K, Rosen I, Stjernqvist K. Short-term effects of incubators covers on quiet sleep in stable premature infants. *Acta Paediatr* 2001;90(9):1004-8.
53. Ríos GM. Síndrome icterico del primer trimestre. *Rev Chil Pediatr* 2002;73(4):399-401.
54. Martínez JC. El real problema del recién nacido icterico. Nuevas guías de la Academia Estadounidense de Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(6):524-32.
55. Rea MS, ed. *IESNA Lighting Handbook*. 9th ed. New York: Illuminating Engineering Society of North America; 2000.
56. Fulton A, Abramov I, Allen J, Gwiazda J, et al. Optical radiation effects on visual development. En Waxier M, Hitchens VM, eds. *Optical Radiation and Visual Health*. Boca Raton, Fla: CRC Press, Inc.; 1986:137-46.
57. Ham WT, Mueller HA, Sliney DH. Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. *Nature* 1976;260(5547):153-5.
58. Van Norren D, Schellekens P. Blue light hazard in rat. *Vision Res* 1990;30(10):1517-20.
59. Sperling HG. Prolonged intense spectral light effects on rhesus retina. In Williams TP, Baker BN, eds. *The Effects of Constant Light on Visual Processes*. Nueva York: Plenum Press; 1980. Págs.195-214.
60. Gies HP, Roy CR. Bilirubin phototherapy and potential UVR hazards. *Health Phys* 1990;58(3):313-20.
61. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942;25(2):203-4.
62. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasias: a clinical approach. *Med J Aust* 1951;2(2):48-50.
63. Kuwabara T, Funahashi M. Light damage in the developing rat retina. *Arch Ophthalmol* 1976;94(8):1369-74.

64. Messner KH, Maisels MJ, Leure-DuPree AE. Phototoxicity to the newborn primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17(2):178-82.
65. Glass P, Avery GB, Subramanian KNS, Keys MP, et al. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1985;313(7):401-4.
66. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998;338(22):1572-6.
67. Landry RJ, Scheidt PC, Hammond RW. Ambient Light and Phototherapy Conditions of Eight Neonatal Care Units: a summary report. *Pediatrics* 1985;75(2 Pt 2):434-6.
68. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:D000122.
69. Antonucci R, Porcella A, Fanos V. The infant incubator in the neonatal intensive care unit: unresolved issues and future developments. *J Perinat Med* 2009;37(6):587-98.



Los siguientes resúmenes y comentarios de trabajos seleccionados se encuentran disponibles en la versión electrónica de este número.

PEDIATR PULMONOL 2015;50:1294-300

Transferencia de los pacientes dependientes de tecnología respiratoria desde el cuidado pediátrico al de adultos (Agarwal A, et al. *Transition of Respiratory Technology Dependent Patients from Pediatric to Adult Pulmonology Care*)

Comentario: Dra. Verónica Aguerre. Servicio de Neumonología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

N ENGL J MED 2016;374(9):833-42

Reducción en la mortalidad alejada entre los supervivientes a 5 años de cáncer infantil (Armstrong GT, et al. *Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer*)

Comentario: Dra. Marcela María Palladino. Cuidados intermedios y moderados. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

N ENGL J MED 2016;374(12):1111-22

Alimentación parenteral temprana o tardía en niños críticamente enfermos (Favez T, et al. *Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children*)

Comentario: Dr. Pablo Eulmesekian. Servicio Terapia Intensiva Pediátrica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

PEDIATRICS 2016;137(3):1-12

Riesgo de cáncer en niños concebidos con tecnologías de reproducción asistida (Reigstad MM, et al. *Risk of Cancer in Children Conceived by Assisted Reproductive Technology*)

Comentario: Dra. Ma. Florencia Tisi Baña. Servicio de Hematología Oncología Pediátrica y Trasplante de Médula Ósea. Hospital Italiano de Buenos Aires.

CHEST 2016;149(1):120-42

Niños con tos crónica húmeda o productiva - Estudios y tratamiento: Una revisión sistemática (Chang AB, et al. *Productive Cough-Treatment and Investigations: A Systematic Review*)

Comentario: Dr. Fernando Rentería. Sala de Neumonología. Hospital Sor María Ludovica. La Plata.

JAMA PEDIATR 2016;170(2):163-70

Efectos endocrinos de los corticoides inhalados en niños. (Kapadia CR, et al. *Endocrine Effects of Inhaled Corticosteroids in Children*)

Comentario: Dr. Conrado Llapur. Hospital del Niño Jesús. Tucumán.

N ENGL J MED 2016;374(18):1733-43

Ensayo aleatorizado sobre la introducción de alimentos alergénicos en niños alimentados con lactancia materna (Perkin MR, et al. *Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants*)

Comentario: Dr. Ricardo J. Saranz. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba.

ANEXO

Metodología

Se realizó una búsqueda de antecedentes, que abarcó las leyes (obligatorias) y normas (voluntarias) de vigencia en Argentina, normas y estándares internacionales, guías de recomendaciones de asociaciones profesionales, tesis de posgrado, informes técnicos y académicos, junto con artículos científicos con referato. El motor de búsqueda fue Google Académico (Scholar Google), y se utilizaron las siguientes palabras clave y sus combinaciones (en inglés): *NICU, hospital, healthcare, lighting, natural light, developmental care, environmental factors, human factors, environmental neonatology, standards, guidelines, checklist, design, preterm, jaundice, blue light hazard*. Y, en español: *UCIN, hospital, iluminación, luz natural, cuidado centrado en el desarrollo, maternidad centrada en la familia, neonatología ambiental, estándares, guías, lista de chequeo, diseño, prematuros, ictericia neonatal*. Se acotó la búsqueda a publicaciones de entre 1990 y 2015. A partir de una búsqueda inicial y de la lectura crítica de los documentos, se detectaron autores y publicaciones clave, y se amplió el corpus documental con algunas publicaciones anteriores al período seleccionado sobre la base de su relevancia en términos de originalidad e impacto. Como resultado, se seleccionaron 70 documentos técnicos y científicos, que constituyeron la fuente de este artículo de actualización.

Neonatal intensive care unit lighting: update and recommendations

Roberto G. Rodríguez Ph.D.^a and Andrea E. Pattini Ph.D.^a

ABSTRACT

Achieving adequate lighting in neonatal intensive care units is a major challenge: in addition to the usual considerations of visual performance, cost, energy and aesthetics, there appear different biological needs of patients, health care providers and family members.

Communicational aspects of light, its role as a facilitator of the visual function of doctors and nurses, and its effects on the newborn infant physiology and development were addressed in order to review the effects of light (natural and artificial) within neonatal care with a focus on development. The role of light in regulating the newborn infant circadian cycle in particular and the therapeutic use of light in general were also reviewed. For each aspect, practical recommendations were specified for a proper well-lit environment in neonatal intensive care units.

Key words: review, intensive care, lighting, ergonomics

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.361>

INTRODUCTION

Continuous advances in neonatology have increased the chances of survival of preterm and critically ill newborn infants. Although neonatal intensive care units (NICU) provide highly specialized medical care, they do not necessarily offer an ideal environment for the development of newborn infants. There is a huge difference between intrauterine environment and the NICU environment.¹ The former is an econiche that offers maternal protection, continuous nutrient supply, stable temperature and chronobiological cycles, while the latter is characterized by an inappropriate, non-contingent, non-reciprocal and painful stimulation pattern in a moment of major structural and functional brain development. This transition to extrauterine life imposes even greater demands, due to the physiological

limitations of inpatients and their restricted ability to adapt to the environment and reject unwanted stimuli. The physical environment (light, temperature, sound, radiations) in the NICU is a critical issue, which can affect the normal development of a newborn infant.² The interactive development theory indicates that the newborn baby actively responds to the environment looking for balance. These dynamics offer beneficial opportunities for preventive and therapeutic interventions.^{3,4}

Once the newborn infant's individuality is recognized, Sparshott⁵ categorizes many features of the neonatal unit environment: safety, comfort, right posture, proper development, communication, rest and sleep, dignified death. These principles correspond to an approach to medical care, which combine technological and human features: development-centered care to meet the newborns and their family's needs.

Argentina has initiatives, handbooks and guidelines for the implementation of this paradigm of care.⁶ It also has a law regulating parents' and children's right during the process of birth (Law 25929) and a Regulation on the Organization and Operation of Neonatology Services and Neonatal Intensive Care (Res. 306/2002), which includes physical environment and its lighting. However, there is no legal and regulatory framework specifying the proper lighting parameters in a NICU.

The aim of this article is to review the effects of lighting in newborn infants and provide recommendations for proper lighting within the development-centered care. Methodological aspects of this review may be referred to in the *Annex* attached to this publication.

a. Institute of Environment, Habitat and Energy (*Instituto de Ambiente, Hábitat y Energía, INAHE*) CONICET.

E-mail address:
Roberto G. Rodríguez,
Ph.D.: rgrodriguez@mendoza-conicet.gob.ar

Funding:
This work was funded by the National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET).

Conflict of interest:
None.

Received: 10-30-2015
Accepted: 2-24-2016

LIGHT ENVIRONMENT IN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

Both artificial and natural lighting play several roles in the NICU environment: it communicates and conveys sensations, supports the visual function of doctors and nurses, affects the newborn infant's physiology and development, and regulates the circadian function, in addition to its therapeutic use.⁷⁻¹⁰

Communicational aspects of lighting

A safe and family-centered NICU must be considered the newborn infant's "first home". It should have a cozy atmosphere, caring for patients and family members' comfort.^{11,12} The interior decoration and the careful environment design may turn a high technology clinical area in a more enjoyable place for newborn infants and family members.^{9,13,14}

Evidence suggests that natural light (NL) and contact with nature deeply influence human health and welfare.¹⁵ In the clinical field, more studies dealing with the possible positive effects of lighting on health have been conducted compared to the positive effects of natural landscapes seen from inside.¹⁵ In addition, the use of NL systems and strategies helps reduce power consumption and improves interior space quality of use.¹⁶⁻²⁰

To maximize these benefits, NL contribution should be carefully planned, as there are problems associated with uncontrolled sunlight's entrance: it interferes visual performance (glaring, screen reflections, spots of light), it affects visual and thermal comfort, and has unwanted radiation (infrared, ultraviolet).

Recommendations:

- Generate points of interest, either by contrast or by color, emphasizing, through lighting, desirable stimuli such as photographs or artistic images.²⁰
- Achieve a flexible lighting system, which is adjustable either individually or by areas within the Unit so as to meet the varied needs of newborn infants who share the NICU.
- Incorporate NL in the hospitalization area and locate cribs more than 60 cm away from windows. Sealed double glazed is preferable so as to minimize heat loss.
- Include external elements of solar control (sunshades, eaves, louvers) in windows, which are easy to maintain and clean, and which allow flexible use as needed. Use neutral

colors to minimize color distortion.²¹

- Avoid direct sunlight radiation both on patients and on IV fluids and data display screens. Avoid glare on doctors' and nurses' eyes.²¹

Light as visual function support of doctors and nurses

Lighting level (measured in lux) in neonatal units has described a parabolic curve since the second half of the twentieth century.²² NICUs from the 80s were bright and well-lit, matching technological burst and the highly sophisticated neonatal care.

Nowadays, there is a trend to use lower lighting levels. With the use of current monitoring systems, the need for direct observation has decreased, so it is not necessary to use intense light to monitor newborn infants.²³ It is generally agreed that newborn infants are more stable and consume less energy in low light conditions, which are also necessary for procedures such as echocardiograms or transillumination.²⁴

Moreover, in a NICU, speed and mainly accuracy are essential for tasks performance. Higher levels of lighting allow greater visual acuity, and improve signal-noise ratio for visual tasks and visual functions speed.⁷ A good perception of color is crucial for the clinical examination of patients.²⁵ The color rendering index (CRI) allows to determine color rendering properties of a light source. Taking as a standard the NL (CRI = 100), this index measures how "natural" colors are perceived when illuminated by an artificial light source.

Recommendations:

- Examine the infant, the color of their skin and mucous membranes, and their perfusion anywhere in the room, with a range of general illumination of 10-600 lux.²⁶
- Use individualized light sources of, at least, 2000 lux to examine the newborn infant or to perform specific procedures in short periods avoiding the exposure of nearby patients.²⁴
- Avoid reflections on screens by diffuse general lighting so as not to hinder the reading of important visual information, either on monitoring screen or during diagnostic procedures.
- Interior surfaces (walls, floor, ceiling) should be clear with a matt finish so that the interior light is distributed diffusely to avoid glare.^{9,13}
- Sources of artificial lighting must have a CRI

greater than 80.²¹ Their optical reflectors must have a natural finish to maintain the properties of color rendering.

Effects of light on the newborn infant physiology and development

The newborn infant visual system is not fully developed at birth, and over the last trimester of pregnancy, major developments of the nervous and visual systems occur, continuing their structural and functional maturation during childhood.²⁷ Lighting influences postnatal development of vision and visual processes and the maturation of the visual cortex, which is affected by premature visual experiences.^{8,24,28,29} Factors that regulate the amount of light reaching infants' eyes are biological: eyelid opening, transmission through them, pupil diameter (starting at 30-34 weeks old after birth) and transmission features of the ocular media.³⁰ Until full-term gestational age, light is not necessary for visual development, and it does not seem appropriate to subject the preterm infant to intense light when this does not occur *in utero*.³¹

Evidence indicates that exposure to very bright light can harm the immature eye.³² High lighting levels have been associated with adverse clinical outcomes: less weight gain, behavioral and sleep disturbances, in addition to stress in very preterm or seriously ill patients.^{7,24,33-35} A sudden change in the amount of light also affects the newborn infant: Shogan and Schumann³⁶ reported rapid saturation declines in preterm infants after a sudden increase in lighting. Preterm newborn infants are visually more vulnerable: they get tired easily, have very thin eyelids and their immaturity prevents them from closing their eyes consistently, so they have limited resources for protection from light.^{37,38} Changes in ambient lighting include temporary effects: a reduced level of lighting produces an immediate and transient opening of the eyelids, followed by a significantly longer period when this dimmer illumination is kept. It has been published that effects of light reduction in the NICU include a better stability of the newborn infant, respiratory stability, decreased heart rate and respiratory rate, blood pressure and motor activity, shorter time in ventilation and oxygen support.³⁰

Recommendations:

- Limit visual stimulation that competes with auditory and tactile information prevailing in a NICU to avoid sensory interference during this stage of development.
- Avoid direct light to the newborn infant's eyes at all times.
- Use progressive lighting to enable a gradual dark-light shift to reduce the stress produced in the newborn infant by a sudden change in ambient lighting.

Light as a regulator of the circadian cycle of the newborn infant

Rivkees³⁹ notes that, although fetus development takes place in the dark, this environment is rich in auditory, tactile and kinesthetic sensory stimulation. Keeping preterm patients in a continuously dark environment while in the NICU, deprives them of the circadian stimuli they would have received during gestation.⁴⁰

The fetal biological clock is an endogenous system that generates circadian rhythms in response to maternal signals (activity, heart rate, cortisol, melatonin, body temperature), at least from the third quarter of gestation.

As the light entering the retina is the main external regulator of the human circadian system, in 1997, the American Academy of Pediatrics suggested introducing regular cycles of day-night lighting in the NICU.^{41,42} This is to preserve life and provide proper medical care in a uterus-like environment, thus continuing as much as possible, the experience that has been interrupted at an early stage.

Research supports the importance of circadian rhythms for the fetus and the relative lack of them in preterm infants.^{39,40,42-44} Evidence indicates that, between weeks 28 and 32 of gestation, cyclical lighting has positive clinical effects on the newborn infant, but there is little information on the effect of circadian rhythm on physiological functions, growth and development of the central nervous system.^{40,42,45-50} There is still no consensus on how to introduce circadian cycles with artificial lighting in practice neither is there an implementation protocol regarding cycle length and maximum/minimum lighting levels.⁵⁰

Recommendations:

- Implement a cyclic lighting schedule. During the day, between 100 and 200 lux, with some natural light. At night, artificial light lower than 50 lux, with a NL-like spectral distribution.
- Day/night lighting should be capable of increases up to 600 lux with independent control for separate lights.⁵¹

- The use of individual blankets is an alternative, and a higher mean duration of non-REM (rapid eye movement) periods has been reported in stable preterm infants protected by blankets.⁵²

Therapeutic use of light

Neonatal jaundice is the most common disorder among newborn infants. It is estimated that 60%-70% of newborn infants have jaundice.⁵³ It is a benign and self-limited condition that normally goes away before the age of one month.⁵⁴ However, the serum unconjugated bilirubin level should be monitored to avoid toxic levels to the central nervous system. Phototherapy maintains or lowers blood bilirubin levels through photolysis. The newborn infant's skin is exposed to light and their eyes are usually protected. However, newborn infants in neighboring cribs do not always have their eyes covered, and even infants under treatment sometimes remove their eye protection.⁷ To counteract this, the optical fiber blankets wrapping newborn infants are an already published alternative.⁵⁵

With a less dense macular pigment and ocular media that transmits more short wavelength (blue) and ultraviolet energy, the newborn infant has a higher risk of eye damage by short-wave light, among many other susceptibilities associated with the developing visual system.⁵⁶ With a peak sensitivity of 440 nm, exposure to this area of electromagnetic spectrum could cause oxidative damage to photoreceptors and prevent normal regeneration process. This process was described on *in vitro* studies and animal models.⁵⁷⁻⁵⁹ Both the human circadian system and bilirubin photolysis require shortwave light. These processes have their greatest spectral sensitivity at 450 nm, area adjacent to peak of 440 nm of blue light damage function.^{8,60}

Retinopathy of prematurity (ROP) is a major cause of blindness. Babies born with less than 1500 g and/or less than 32 weeks of gestational age are at an increased risk. This group should be monitored through serial ophthalmologic exams until complete retinal maturation is accomplished. When the disease was first described, it was suggested that early exposure of the retina to light could increase the number of free radicals, which contributes to ROP development.⁶¹ Since the fifties of the twentieth century, excessive use of oxygen has been known to increase the risk of ROP.⁶² Animal studies showed injury to the retina after exposure to extremely bright lights for long periods, something that is not usually

practiced in a NICU.^{10,33,63,64}

Interest in lighting was revived after the work by Glass and his colleagues,⁶⁵ who reported a ROP incidence reduction by lowering lighting in the NICU. Searching for a definitive answer about the effect of light on ROP, a multicenter randomized study called LIGHT-ROP was conducted. In this study, no significant differences were found in the severity of ROP among newborn infants exposed and unexposed to light.⁶⁶ While it is generally accepted that light is not a risk factor for ROP development, it is still a controversial issue.⁶⁷⁻⁶⁹

According to Fielder and Moseley,³⁰ light does not affect ROP development, but its role in the pathogenesis of other ophthalmologic sequelae of preterm birth is unknown.

Recommendations:

- Lamps in the blue region of the spectrum (460-490 nm) are the most effective ones in treating hyperbilirubinemia.
- When using lamps for therapeutic purposes, limit the intensity of light source to the minimum required by the task and minimize exposure time.
- Avoid exposing the newborn infant's eyes to ultraviolet and infrared radiation through the use of appropriate lamps, lenses or filters.

CONCLUSIONS

Getting proper lighting in a NICU is a huge challenge. Apart from issues related to visual performance, cost, energy and aesthetics, the wide variety of biological needs of patients, health care providers and family members must be addressed.

A growing body of knowledge has been developed around the positive and/or negative effects of environmental factors on newborn infants, grouped in a relatively recent disciplinary field: environmental neonatology. However, there is less availability of guidelines and recommendations for the practical implementation of such scientific knowledge.

This update was based on several sources (legal, empirical, technical, scientific) to describe the current status of the visual environment in a NICU. Far from being comprehensive, this update is intended as a guide to rationally define lighting in hospital admission area without neglecting the patients, family members and providers' complex needs.

Lastly, this paper is thought of as a trigger to formulate, through discussion and consensus,

a framework of legal and regulatory reference in our own country, according to development-centered neonatal care principles. A safe and bright environment that fosters the newborn infant's development requires low-tech and little economic investment (compared to the NICU equipment) but high performance interventions when considering the benefits to newborn infants described herein. ■

REFERENCES

- Pallas Alonso CR, Gutiérrez Argul O. El ambiente en los cuidados intensivos neonatales. *An Esp Pediatr* 1997;47(6):618-20.
- Hunt KN. The NICU: Environmental Effects of the Neonatal Intensive Care Unit on Infants and Caregivers. Research Papers 2011. Paper 71. [Accessed on: January 12, 2016]. Available at: http://opensiuc.lib.siu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1068&context=gs_rp.
- Als H. A synactive model of neonatal behavioral organization: framework for the assessment of neurobehavioral development in the premature infant and for support of infants and parents in the neonatal intensive care environment. *Phys Occup Ther Pediatr* 1986;6(3-4):3-53.
- Franck LS, Lawhon G. Environmental and behavioral strategies to prevent and manage neonatal pain. *Semin Perinatol* 1998;22(5):434-43.
- Sparshott M. Pain, distress and the newborn baby. UK: Wiley-Blackwell; 1996.
- Larguía AM, González MA, Solana C, Basualdo MN, et al. Maternidad Segura y Centrada en la Familia. (MSCF): Conceptualización e implementación del modelo. Buenos Aires: UNICEF; 2011. [Accessed on: March 01, 2016]. Available at: http://www.unicef.org/argentina/spanish/GUIA_MSCF.pdf.
- Bullough J, Rea MS. Lighting for neonatal intensive care units: some critical information for design. *Light Res Technol* 1996;28(4):189-98.
- Rea M. Lighting for caregivers in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2004;31(2):229-42.
- Rizzo P, Rea M, White R. Lighting for today's neonatal intensive care unit. *Newborn Infant Nurs Rev* 2010;10(2):107-13.
- Lai TT, Bearer CF. Iatrogenic environmental hazards in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2008;35(1):163-81.
- Cooper LG, Gooding JS, Gallagher J, Sternesky L, et al. Impact of a family-centered care initiative on NICU care, staff and families. *J Perinatol* 2007;27(Suppl 2):S32-7.
- Laing I, Ducker T, Leaf A, Newmarch P. Designing a Neonatal Unit. Report for the British Association of Perinatal Medicine, 2004. [Accessed on: March 01, 2016]. Available at: http://www.bapm.org/publications/documents/guidelines/DesigningNNU_May2004b.pdf.
- White RD. Lighting in the neonatal intensive care unit: practical applications of scientific principles. *Clin Perinatol* 2004;31(2):323-30.14. Dalke H, Little J, Niemann E, Camgoz N, et al. Colour and lighting in hospital design. *Opt Laser Technol* 2006;38(4-6):343-65.
- Beute F, de Kort YA. Salutogenic effects of the environment: Review of health protective effects of nature and daylight. *Appl Psychol Health Well Being* 2014;6(1):67-95.
- Boyce P, Hunter C, Howlett O. The benefits of Daylight through Windows. Troy, New York: Rensselaer Polytechnic Institute, 2003. [Accessed on: March 01, 2016]. Available at: <http://thedaylightsite.com/wp-content/uploads/papers/DaylightBenefits.pdf>.
- Leslie R. Capturing the daylight dividend in buildings: why and how? *Buil Environ* 2003;38(2):381-5.
- Joseph A. The Impact of Light on Outcomes in Healthcare Settings. Issue Paper 2, 2006. Concord, CA: The Center for Health Design. [Accessed on: January 12, 2016]. Available at: http://www.healthdesign.org/sites/default/files/CHD_Issue_Paper2.pdf.
- Alzoubi H, Al-Rqaibat S, Bataineh RF. Pre-versus post-occupancy evaluation of daylight quality in hospitals. *Buil Environ* 2010;45(12):2652-65.
- Iyendo TO, Alibaba HZ. Enhancing the Hospital Healing Environment through Art and Day-lighting for User's Therapeutic Process. *IJAC* 2014;3(9):101-19.
- White RD, Smith JA, Shepley MM. Recommended standards for newborn ICU design, eighth edition. *J Perinatol* 2013;33(Suppl 1):S2-16.
- García Sánchez P. Cuidado neonatal con atención al desarrollo. *Rev Esp Ped* 2002;58(343):28-36.
- Young J. The visual system. In Young J, ed. *Developmental Care of the Premature Baby*. London: Baillière Tindall; 1996. Pages 21-33.
- White RD. Recommended standards for the newborn ICU. *J Perinatol* 2007;27(Suppl 2):S4-19.
- Figueiro MG, Rea MS, Boyce P, White R, Kolberg K. The effects of bright light on day and night shift nurses' performance and well-being in the NICU. *Neonatal Intensive Care* 2001;14(1):29-32.
- DiLaura D, Houser KW, Mistrick RG, Steffy GR (eds). *The Lighting Handbook* 10th ed: Reference and Application. New York: Illuminating Engineering Society of North America; 2011. Pág.120.
- Birch EE, O'Connor AR. Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol* 2001;6(6):487-97.
- Logvinov SV, Potapov AV, Varakuta EY, Drobotulina DA. Dynamics of structural changes in the retina during long-term exposure to bright light. *Bull Exp Biol Med* 2003;136(4):411-4.
- Szczepa ski M, Kamianowska M. The illumination intensity in the neonatal intensive care unit. *Arch Perinat Med* 2008;14(2):47-50.
- Fielder AR, Moseley MJ. Environmental Light and the Preterm Infant. *Semin Perinatol* 2000;24(4):291-8.
- UK Department of Health. Guidance for the design of hospital neonatal units including special care, family spaces and specialist clinical rooms. Health Building Note 03.09: Neonatal units. 2013. [Accessed on: March 01, 2016]. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147879/HBN_09-03_Final.pdf.
- Havelius U, Hansen F, Hindfelt B, Krakau T. Human ocular vasodynamic changes in light and darkness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(8):1850-5.
- Pickler RH, McGrath JM, Reyna BA, Tubbs-Cooley HL, et al. Effects of the neonatal intensive care unit environment on preterm infant oral feeding. *Res Rep Neonatol* 2013;2013(3):15-20.
- Sheldon SH, Bell E. Light, Sleep, and Development. *Pediatrics* 1987;79(6):1053-4.
- Peng N, Bachman H, Jenkins R, Chen CH, et al. Relationships between environmental stressors and stress biobehavioral responses of preterm infants in NICU. *J Perinat Neonatal Nurs* 2009;23(4):363-71.
- Shogan MG, Schumann LL. The effect of environmental lighting on the oxygen saturation of preterm infants in the NICU. *Neonatal Netw* 1993;12(5):7-13.
- Robinson J, Fielder AR. Pupillary diameter and reaction to light in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1990;65(1 Spec No):35-8.

38. Robinson J, Fielder AR. Light and the immature visual system. *Eye (Lond)* 1992;6(Pt 2):166-72.
39. Rivkees SA. Developing circadian rhythmicity in infants. *Pediatrics* 2003;112(2):373-81.
40. Rivkees SA. Emergence and influences of circadian rhythmicity in infants. *Clin Perinatol* 2004;31(2):217-28.
41. Moore-Ede MC, Sulzman FM, Fuller CA. The Clocks That Time Us: Physiology of the Circadian Timing System. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1982.
42. Mirmiran M, Ariagno RL. Influence of light in the NICU on the development of circadian rhythms in preterm infants. *Semin Perinatol* 2000;24(4):247-57.
43. McGraw K, Hoffmann R, Harker C, Herman JH. The development of circadian rhythms in a human infant. *Sleep* 1999;22(3):303-10.
44. Figueiro MG, Appleman K, Bullough JD, Rea MS. discussion of recommended standards for lighting in the newborn intensive care unit. *J Perinatol* 2006;26:S19-26.
45. Mann NP, Haddow R, Stokes L, Goodley S, Rutter N. Effect of night and day on preterm infants in a newborn nursery: randomised trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6557):1265-7.
46. Miller CL, White R, Whitman TL, O'Callaghan MF, Maxwell SE. The effects of cycled versus noncycled lighting on growth and development in preterm infants. *Infant Behav Dev* 1995;18(1):87-95.
47. Brandon DH, Holditch-Davis D, Belyea M. Preterm infants born at less than 31 weeks' gestation have improved growth in cycled light compared with continuous near darkness. *J Pediatr* 2002;140(2):192-9.
48. Jung IS. Effects of cycled lighting on body weight, physiological variables and behavioral states in low birth weight infants. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2005;35(1):143-53.
49. Begum E, Bonno M, Obata M, Yamamoto H, et al. Emergence of physiological rhythmicity in term and preterm neonates in a neonatal intensive care unit. *J Circadian Rhythms* 2006;4(1):11.
50. Morag I, Ohlsson A. Cycled light in the intensive care unit for preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD006982.
51. García del Río M, Sánchez Luna M, Doménech Martínez E, Izquierdo Macián I, et al. Revisión de los estándares y recomendaciones para el diseño de una unidad de neonatología. *An Pediat (Barc)* 2007;67(6):594-602.
52. Hellstrom-Westas L, Inghammar M, Isaksson K, Rosen I, Stjernqvist K. Short-term effects of incubators covers on quiet sleep in stable premature infants. *Acta Paediatr* 2001;90(9):1004-8.
53. Ríos GM. Síndrome icterico del primer trimestre. *Rev Chil Pediatr* 2002;73(4):399-401.
54. Martínez JC. El real problema del recién nacido icterico. Nuevas guías de la Academia Estadounidense de Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(6):524-32.
55. Rea MS, ed. IESNA Lighting Handbook. 9th ed. New York: Illuminating Engineering Society of North America; 2000.
56. Fulton A, Abramov I, Allen J, Gwiazda J, et al. Optical radiation effects on visual development. En Waxier M, Hitchins VM, eds. Optical Radiation and Visual Health. Boca Raton, Fla: CRC Press, Inc.; 1986:137-46.
57. Ham WT, Mueller HA, Sliney DH. Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. *Nature* 1976;260(5547):153-5.
58. Van Norren D, Schellekens P. Blue light hazard in rat. *Vision Res* 1990;30(10):1517-20.
59. Sperling HG. Prolonged intense spectral light effects on rhesus retina. In Williams TP, Baker BN, eds. The Effects of Constant Light on Visual Processes. Nueva York: Plenum Press; 1980. Págs.195-214.
60. Gies HP, Roy CR. Bilirubin phototherapy and potential UVR hazards. *Health Phys* 1990;58(3):313-20.
61. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942;25(2):203-4.
62. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasias: a clinical approach. *Med J Aust* 1951;2(2):48-50.
63. Kuwabara T, Funahashi M. Light damage in the developing rat retina. *Arch Ophthalmol* 1976;94(8):1369-74.
64. Messner KH, Maisels MJ, Leure-DuPree AE. Phototoxicity to the newborn primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17(2):178-82.
65. Glass P, Avery GB, Subramanian KNS, Keys MP, et al. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1985;313(7):401-4.
66. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998;338(22):1572-6.
67. Landry RJ, Scheidt PC, Hammond RW. Ambient Light and Phototherapy Conditions of Eighth Neonatal Care Units: a summary report. *Pediatrics* 1985;75(2 Pt 2):434-6.
68. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:D000122.
69. Antonucci R, Porcella A, Fanos V. The infant incubator in the neonatal intensive care unit: unresolved issues and future developments. *J Perinat Med* 2009;37(6):587-98.

ANNEX

Methodology

A background search was conducted, comprising applicable Argentine laws (mandatory) and regulations (optional), international acts and standards, professional association guidelines, postgraduate theses, technical and academic reports, and peer-reviewed scientific articles. The search engine was Google Scholar, and the following key words and their combinations (in English) were used: NICU, hospital, healthcare, lighting, natural light, developmental care, environmental factors, human factors, environmental neonatology, standards, guidelines, checklist, design, preterm, jaundice, blue light hazard. And, in Spanish: UCIN, hospital, iluminación, luz natural, cuidado centrado en el desarrollo, maternidad centrada en la familia, neonatología ambiental, estándares, guías, lista de chequeo, diseño, prematuros, ictericia neonatal. A time filter was applied for the search of bibliography published between 1990 and 2015. An initial search and the critical review of documents resulted in the identification of key authors and publications; papers prior to the selected period were included in the reference material based on their relevance in terms of originality and impact. As a result, 70 technical and scientific documents were added to the corpus, serving as the basis of this update.

Llanto excesivo en los primeros meses de vida. Revisión

Excessive crying in infants in the first months of life. Review

Prof. Dr. Patricio Kenny^a

RESUMEN

El comportamiento caracterizado por llanto e irritabilidad, una de las presentaciones clínicas más frecuentes en los primeros meses de vida, surge de una compleja interacción de factores culturales, psicosociales, ambientales y biológicos. El 5% de los casos presenta alguna afección orgánica. Un enfoque holístico de tipo biopsicosocial del problema parece ser el más conveniente.

El presente manuscrito examina la evidencia reciente con el propósito de actualizar el manejo clínico de esta afección e intentar redefinirla.

Palabras clave: lactancia materna, cólico, lactante, llanto, genio irritable, sueño.

ABSTRACT

Cry-fuss problems are among the most common clinical presentations in the first few months of life. Cry-fuss behaviour emerges out of a complex interplay of cultural, psychosocial, environmental and biologic factors, with organic disturbance implicated in only 5% of cases. A holistic biopsychosocial approach can be most effective. This article reviews recent evidence to update clinical management, and will attempt to reconceptualize infant colic definition.

Key words: breast-feeding, colic, infant, crying, irritable mood, sleep.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.368>

INTRODUCCIÓN

El lactante con llanto e irritabilidad en los primeros tres a cuatro meses de vida representa una de las consultas más frecuentes en el consultorio de un pediatra general.

Si bien el problema suele ser benigno y autolimitado en el tiempo, no se trata de una afección trivial, ya que, ocasionalmente, puede anunciar algo más serio y de largo alcance.¹

Estudios realizados en cohortes comunitarias señalan que uno de cada cinco padres afirma que su bebé, si bien se encuentra saludable, tiene problemas de llanto e irritabilidad a los dos meses de edad.^{2,3} Este

comportamiento emerge de una compleja interacción de factores culturales, psicosociales, ambientales y biológicos, donde la enfermedad orgánica representa un 5% de los casos en atención primaria y un 10% de aquellos derivados a un especialista.^{4,5}

La presente es una revisión de la evidencia que pretende ofrecer al pediatra general una guía actualizada para el manejo de los niños con llanto excesivo en los primeros meses de vida.

Llanto normal y llanto problemático. Definiciones

“Cólico” es un término ambiguo y desactualizado. Usualmente, se lo describe como un “comportamiento caracterizado por un llanto paroxístico y excesivo”. El término “cólico” deriva de la palabra griega *kolikos* o *kolon*, que sugiere que el origen del problema se encuentra en el tracto digestivo. Es más probable que ocurra por las tardes y sin una causa identificable. Los episodios de “cólicos” acontecen entre las 2 semanas y los 4 meses de vida, y son difíciles de consolar. Se trata de un problema aún no bien definido y difícil de abordar desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Esto se debe, en parte, a que el llanto suele ser el único síntoma de presentación, y este como tal no puede ser menos específico. Representa uno de los motivos de consulta y desafíos más frecuentes que le llegan al pediatra en los primeros 3 meses de vida del bebé.

La definición más empleada de “cólico” es la acuñada por Wessel y cols.,⁶ y se sustenta en la cuantificación del llanto (paroxismos de llanto que duran más de 3 horas por día, más de 3 días por semana en cualquier semana y, por lo menos, durante 3

a. Facultad de Ciencias Médicas.
Pontificia Universidad Católica Argentina.

Correspondencia:
Dr. Patricio Kenny,
patriciokenny@uca.edu.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-10-2015.
Aceptado: 22-2-2016

semanas). Sin embargo, tal vez, la mejor definición del problema surja de la misma percepción de los padres, referida como “cualquier comportamiento de llanto informado como problemático en los primeros 3-4 meses de vida”.

Aun cuando las definiciones del “lactante que llora” varían considerablemente, por razones prácticas, se emplearán los términos “llanto e irritabilidad”, “llanto excesivo”, “cólicos funcionales” y “el bebé intranquilo o inquieto” en forma intercambiable para hacer referencia a cualquier comportamiento de llanto que los padres informan como problemático en los primeros 3-4 meses de vida.

¿Puede el llanto problemático en lactantes tener consecuencias desfavorables?

La mayoría de los bebés tiene episodios de llanto inconsolable en los primeros meses de vida; sin embargo, el llanto problemático suele ser más frecuente y de mayor duración.¹

Según estudios longitudinales, el 5% de los bebés que lloran continúan con este comportamiento a los 5 meses de edad,^{2,7} empero,

no es posible predecir cuál de ellos continuará llorando persistentemente más allá de los 3-4 meses.

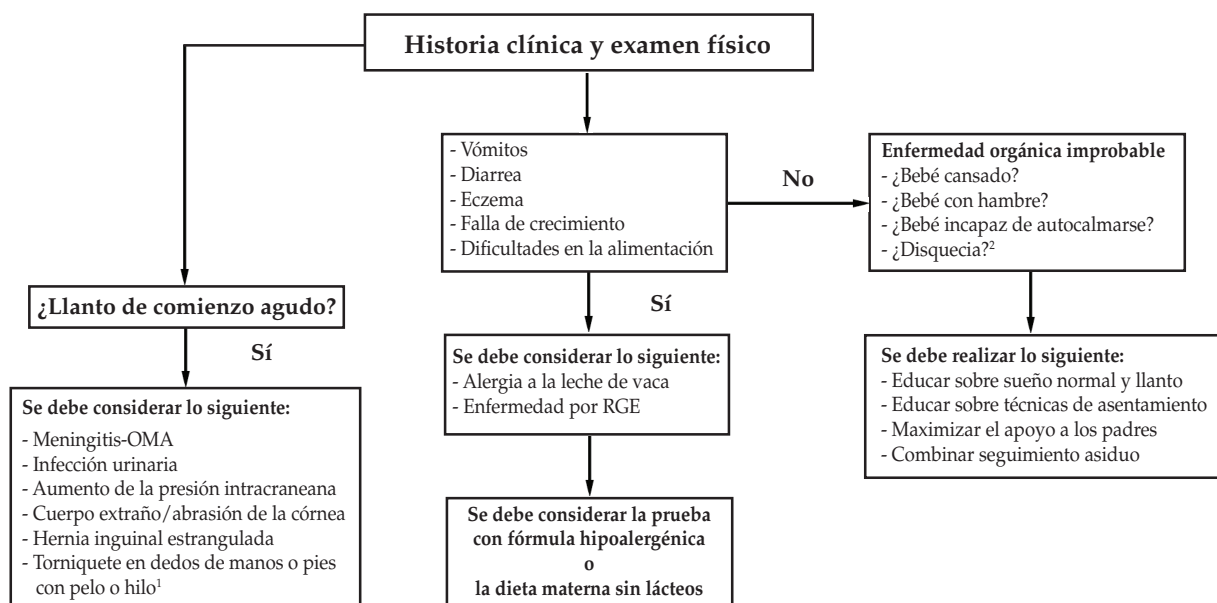
Si bien la mayoría de los bebés que lloran de manera excesiva en los primeros 3 meses no exhiben efectos adversos en el largo plazo, el llanto excesivo no es un problema trivial, debido a que expone a las familias a un elevado y mensurable nivel de estrés.

En un estudio realizado sobre 3259 familias, 6% de los padres afirmaron retrospectivamente haber cometido abuso físico de sus hijos durante alguna crisis de llanto.⁸

Un estudio multicéntrico encontró que las madres de bebés con cólicos o llanto excesivo tenían puntajes más altos en la escala de depresión posnatal de Edimburgo, con mayores probabilidades de puntajes elevados a los 6 meses, aún cuando el llanto del bebé hubiera mermado.⁹ Esto sustenta los hallazgos de investigaciones previas que vinculan el llanto e irritabilidad con ansiedad y depresión materna perinatal.¹

Otro estudio prospectivo realizado en

FIGURA 1. Abordaje del llanto excesivo en los primeros meses de vida



RGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; OMA: otitis media aguda.

¹ Síndrome del torniquete con pelo. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352646715000332>

² Trastorno funcional digestivo (de causa madurativa) que se asocia con llanto (≥ 10 min) para aumentar la presión intraabdominal y poder evacuar el intestino contra un periné contraído.

700 pares de madres e hijos encontró que el diagnóstico de cólicos se asoció con una lactancia natural acortada.¹⁰

Un metaanálisis que recopila 22 estudios longitudinales encontró que los bebés con problemas de llanto y/o irritabilidad que persistieron hasta los 5 meses de edad presentaban un riesgo elevado de padecer problemas de conducta durante la niñez.¹¹

El riesgo parece ser mayor en aquellos lactantes que también presentan problemas relacionados con el sueño y la alimentación (o ambos) a los 5 meses y en familias que enfrentan situaciones adversas o tienen determinados factores de riesgo psicosocial.¹²

¿Qué problemas tratables pueden existir detrás del llanto e irritabilidad problemáticos?

Cuando los padres se presentan a la consulta con un bebé que llora mucho, deberán descartarse afecciones médicas serias que pueden ocultarse detrás de dichos síntomas.

Reflujo gastroesofágico

Si bien dos consensos internacionales^{13,14} integrados por comités de expertos coinciden en que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) ácido péptica no es causa de llanto e irritabilidad en los primeros meses de vida, muchos padres (y también pediatras) con bebés que lloran siguen considerando que los problemas de llanto e irritabilidad son causados por “reflujo”, o bien que el “cólico” siempre es causado por un dolor de origen digestivo.^{15,16} A pesar de que existe una asociación entre erosiones en la mucosa esofágica, cambios microscópicos de la ERGE, y la exposición ácida prolongada en el esófago inferior, evidencia creciente señala que el reflujo ácido no es una explicación plausible del llanto en lactantes con ERGE sintomática.¹⁷

Si el dolor provocado por el reflujo ácido que interactúa a nivel celular con nociceptores en el esófago (“ardor retroesternal”) fuera la causa del llanto en bebés con ERGE, la poderosa supresión ácida gástrica de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) debería reducir o controlar el llanto. Sin embargo, esto no ocurre.^{17,18} Además, el uso indiscriminado de los IBP, también conocidos como “prazoles”, puede incrementar el riesgo de neumonía, gastroenteritis y otras infecciones, así como malabsorción de nutrientes, que incluyen magnesio, calcio, y vitamina B₁₂, y alteraciones en la microbiota intestinal.¹⁹

Estas drogas no están indicadas para un bebé

cuyo único problema es el llanto excesivo, incluso cuando el llanto se asocia con arqueos hacia atrás y rechazo del alimento.^{20,21} Por lo tanto, se puede tranquilizar a los padres al explicarles que, debido al efecto “buffer” (del inglés, “neutralizante”) de la leche, el material que refluye tiene una acidez neutra durante dos horas después de cada comida y que, por ello, no es causa de esofagitis ni malestar en el bebé de esta edad.²²

Problemas con la alimentación y durante ella

Existe un vínculo importante entre las dificultades alimentarias y el llanto excesivo. Un manejo inadecuado de la lactancia materna genera una confusión importante en la investigación de los bebés que lloran.²³ Estudios observacionales han demostrado una asociación entre factores de riesgo psicosociales y biológicos en pares de madres e hijos y una afectación en la mutua regulación de la alimentación, que resulta en un afianzamiento de aquellos patrones que derivan en una alimentación problemática.²⁴ Las dificultades en la lactancia materna –tales como problemas en el acople y posicionamiento entre madre e hijo, sobrecarga funcional de lactosa, disfunción motora oral, anquiloglosia, y problemas en el procesamiento sensorial– podrían colocar a los bebés susceptibles en riesgo de afianzar conductas de aversión hacia los alimentos además del llanto y la irritabilidad.^{25,26}

Muchos clínicos pediatras, enfermeras pediátricas y neonatales, puericultoras y gastroenterólogos infantiles en todo el mundo, que incluyen a aquellos con actitudes positivas hacia la lactancia materna, no han advertido su falta de conocimientos en relación con la identificación y el manejo de los problemas en la alimentación.^{27,28}

Sobrecarga funcional de lactosa

En la medida que una mamada progresa y el volumen de leche consumido por el bebé se reduce, la proporción de lípidos en esa comida se incrementa. Esta leche más cremosa enlentece el tiempo de tránsito intestinal del bebé y estimula la hormona colecistoquinina para provocar saciedad. La sobrecarga funcional de lactosa ocurre cuando las mamadas no contienen suficiente grasa, lo que resulta en un tránsito intestinal rápido.

La lactosa no digerida –debido al escaso tiempo de exposición a la lactasa del ribete en cepillo– es fermentada en el colon, y el bebé puede no sentirse saciado, tener deposiciones

semilíquidas, explosivas y grumosas, un abdomen timpánico, llanto y el deseo de ser alimentado muy seguido.²⁹

Un estudio controlado y aleatorizado sobre 77 lactantes de 5 semanas de vida mostró que aquellos con cólicos tenían concentraciones de la hormona colecistoquinina en plasma más baja.³⁰

Un ensayo clínico aleatorizado de 302 pares de madres e hijos, que comparó diferentes técnicas de amamantamiento, encontró también que la sobrecarga funcional de lactosa estaba significativamente asociada con el llanto de los bebés.³¹

Alergia alimentaria

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más frecuente en la edad pediátrica y parece ser uno de los principales contribuyentes al llanto e irritabilidad en los primeros meses de vida. Afecta, por lo menos, a un 2% de los lactantes.^{32,33}

Lothe y Lindberg³⁴, y luego Iacono³⁵ y Hill,³⁶ fueron los primeros en demostrar una alta prevalencia de “cólicos” en lactantes con APLV. Poco tiempo después, analizando una cohorte secuencial de 100 pacientes con APLV documentada por la prueba de desafío, Hill y cols. observaron que el 44% de los lactantes estudiados mostraron un comportamiento irritable y “colicoso” durante el desafío con leche de vaca.³⁷ Desde entonces, múltiples ensayos clínicos han demostrado un beneficio en el tratamiento de los lactantes con cólicos, tanto con soja como con hidrolizados extensos de proteínas, incluso cuando ningún otro síntoma era evidente.^{38,39}

En la actualidad, no hay evidencia convincente de que otras alergias alimentarias fuera de la alergia a la leche de vaca puedan provocar llanto e irritabilidad en los primeros meses de vida. Sin embargo, un ensayo clínico controlado y aleatorizado de 107 lactantes con cólicos concluyó que una dieta materna con bajo contenido de alérgenos alimentarios –lácteos, soja, trigo, frutos secos y pescado– acortó la duración del llanto en los bebés investigados.⁴⁰

Existe, además, un subgrupo de lactantes con alergia alimentaria susceptible a múltiples proteínas de la dieta, una forma rara de alergia alimentaria no mediada por IgE, que se manifiesta con llanto grave y persistente.⁴¹ Estos bebés desarrollan irritabilidad grave luego de la ingesta de leche materna o fórmula a base de leche de vaca, soja, o bien un hidrolizado extenso de proteínas.³⁸ La ausencia de eczema en la mayoría

de estos lactantes con llanto persistente sugiere un mecanismo no mediado por IgE. Del mismo modo, la asociación de “alergia a múltiples proteínas de la dieta” con cólicos graves condujo a la hipótesis de que el llanto persistente en los primeros meses de la vida podría ser una manifestación de alergia alimentaria no mediada por IgE.³⁵

Las dietas de eliminación en la madre que amamanta a su hijo reducen la secreción de proteínas alimentarias a través de la leche materna y podrían ofrecer un tratamiento efectivo en una proporción de bebés amamantados con cólicos. Jakobsson y Lindberg⁴² observaron que un tercio de los lactantes con cólicos alimentados exclusivamente con lactancia materna mejoraron luego de la eliminación de la leche de vaca y empeoraron con su reintroducción. Evans y cols.,⁴³ sin embargo, no confirmaron estos hallazgos.

Un ensayo clínico más reciente de Hill y cols.⁴⁰ examinó el rol de una dieta de exclusión hipoalérgica amplia en 91 lactantes con cólicos, con lactancia materna exclusiva y con menos de 6 semanas de vida.

Las madres fueron asignadas, en forma aleatoria, a una dieta baja en alérgenos (que evitaba la leche de vaca, soja, trigo, huevo, maní, nueces, pescado y mariscos) o a una dieta control irrestricta. Significativamente, más lactantes respondieron a la dieta baja en alérgenos, con una reducción de la duración del llanto e irritabilidad por 48 h sustancialmente menor (74% vs. 37%; RRA: 37%) cuando se los comparó con aquellos lactantes cuyas madres recibieron una dieta control.

Varios ensayos clínicos, así como un metaanálisis, han evaluado los efectos de las fórmulas hipoalérgicas en cólicos y han demostrado un beneficio significativo y apreciable.^{42,44}

La falta de respuesta al tratamiento con fórmulas hipoalérgicas puede, en algunos lactantes, deberse a una “alergenicidad residual” presente en las fórmulas extensamente hidrolizadas, derivadas tanto de caseína como de las proteínas del suero de la leche.^{38,45,46} En aquellos lactantes que son intolerantes a hidrolizados extensos, existe la opción de otras fórmulas aun más hidrolizadas que reemplazan completamente la proteína intacta por aminoácidos libres. Estas fórmulas han demostrado ser efectivas y seguras.^{47,48}

Infección

En un lactante intranquilo e irritable, debe descartarse infección. La meningitis y la otitis media aguda representan, por sus implicancias, los primeros diagnósticos para descartar.

En un estudio retrospectivo de 237 lactantes de menos de un año de vida que se presentaron en una sala de emergencias debido a llanto inconsolable, se encontró que un 5% de ellos tenía infección urinaria.⁴⁹ Sin embargo, en un bebé afebril con menos de 3 meses de vida, en ausencia de signos y síntomas de enfermedad, el llanto excesivo no requiere un análisis de orina inmediato.⁵⁰

Intolerancia transitoria a la lactosa (insuficiencia ontogénica de lactasa)

La intolerancia transitoria a la lactosa ha sido identificada como posible causa de cólicos en los primeros meses de vida. En 1998 y 2001, Kearney y cols. y Kanabar y cols., respectivamente, demostraron que el llanto problemático de los primeros meses de vida podía deberse, en un significativo número de los casos, a una deficiencia de lactasa relativa y transitoria, que podía reflejar la inmadurez del tracto digestivo. La administración de lactasa, ya sea en bebés alimentados con leche materna o fórmula, mostró una reducción marcada y estadísticamente significativa en la excreción de hidrógeno en la prueba del aire espirado. Del mismo modo, se observó una marcada reducción en la duración del llanto en aquellos bebés que cumplieron con el protocolo.^{51,52}

Migraña

Un reciente metaanálisis reveló que el cólico podría tratarse de una forma de cefalea migrañosa, más que, como se ha propuesto desde un principio, una afección proveniente del aparato digestivo. El análisis incluyó 3 estudios con un total de 891 pacientes. Uno de esos estudios indicó que existía mayor probabilidad de cólicos en lactantes cuyas madres padecían cefalea migrañosa. Los otros dos indicaron que los lactantes con cólicos eran más propensos a experimentar migraña en la niñez y la adolescencia. Empleando, en su análisis, un modelo de efectos aleatorios agrupados, Gelfand y cols. encontraron que el OR (del inglés, *odds ratio*; significa "índice de probabilidades") para una asociación entre migraña y cólico alcanzó el 5,6.^{53,54} En un análisis secundario, que incluyó los dos estudios adicionales, el OR fue de 3,2.⁵³ En un estudio reciente proveniente de un grupo de

investigadores finlandeses, el RR (*risk ratio*) de migraña en niños con cólicos fue de 2,8.⁵⁵

Otras opciones terapéuticas

Diversas investigaciones han analizado otras opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas para tratar el llanto excesivo del lactante. Una breve síntesis se encuentra como anexo electrónico.

CONCLUSIÓN

Es necesario redefinir el término "cólico", evitando asignarle cualquier connotación etiológica. La nueva definición debería ser aquella que mejor se ajustara a la realidad objetiva que perciben padres y cuidadores, y que promoviera una respuesta rápida y operativa por parte de los profesionales de la salud.

Una opción podría ser la siguiente: "llanto problemático", "cualquier comportamiento de llanto que es informado por los padres como problemático en los primeros 3-4 meses de vida".

La Real Academia Española define el término "problemático" como "algo o alguien que presenta dificultades o que causa problemas".

Las dificultades pueden provenir tanto del niño como de sus padres. Los problemas son los que les ocasionan el llanto al mismo bebé y también a sus cuidadores.

La causa de llanto problemático en el lactante durante los primeros meses de vida es multifactorial. Luego de evaluar las dificultades en la alimentación, los problemas de salud mental de la madre luego del parto y haber excluido una eventual enfermedad subyacente, que incluye alergia a la leche de vaca, se recomienda actuar tempranamente con un abordaje individual adaptado y centrado en cada madre y su familia. Un enfoque holístico de tipo biopsicosocial del problema podría ser útil y conveniente. (Figura 1)

La colaboración entre profesionales con experiencia y conocimientos actualizados será necesaria si se pretende ofrecer un abordaje efectivo y evitar complicaciones. ■

REFERENCIAS

1. Barr RG, Paterson JA, MacMartin LM, Lehtonen L, Young SN. Prolonged and unsoothable crying bouts in infants with and without colic. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26(1):14-23.
2. Wake M, Morton-Allen E, Poulakis Z, Hiscock H, et al. Prevalence, stability, and outcomes of cry-fuss and sleep problems in the first 2 years of life: prospective community-based study. *Pediatrics* 2006;117(3):836-42.
3. Wolke D, Samara M, Alvarez M. Meta-analysis of fuss/cry durations and colic prevalence across countries. En: *11th International Infant Cry Research Workshop: Infant Crying and*

- Parenting: Brain, Behavior and Hormones*. The Netherlands; 2011 Jun 08-10.
4. Gormally SM, Barr RG. Of clinical pies and clinical clues: proposal for a clinical approach to complaints of early crying and colic. *Ambul Child Health* 1997;3:137-53.
 5. Miller AR, Barr RG. Infantile colic: is it a gut issue? *Pediatr Clin North Am* 1991;38(6):1407-23.
 6. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS Jr, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called "colic". *Pediatrics* 1954;14(5):421-35.
 7. Schmid G, Schreier A, Meyer R, Wolke D. A prospective study on the persistence of infant crying, sleeping and feeding problems and preschool behaviour. *Acta Paediatr* 2010;99(2):286-90.
 8. Reijneveld SA, van der Wal M, Brugman E, Sing RA, Verloove-Vanhorick S. Infant crying and abuse. *Lancet* 2004;364(9442):1340-2.
 9. Vik T, Grote V, Escribano J, Socha J, et al. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr* 2009;98(8):1344-8.
 10. Howard C, Lanphear N, Lanphear B, Eberly S, Lawrence R. Parental responses to infant crying and colic: the effect on breastfeeding duration. *Breastfeed Med* 2006;1(3):146-55.
 11. Hemmi MH, Wolke D, Schneider S. Associations between problems with crying, sleeping and/or feeding in infancy and long-term behavioural outcomes in childhood: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 2011;96(7):622-9.
 12. Schmid G, Schreier A, Meyer R, Wolke D. Predictors of crying, feeding and sleeping problems: a prospective study. *Child Care Health Dev* 2011;37(4):493-502.
 13. Sherman P, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold B, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009;104(5):1278-95.
 14. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(4):498-547.
 15. Scherer L, Zikmund-Fisher B, Fagerlin A, Tarini B. Influence of "GERD" label on parents' decision to medicate infants. *Pediatrics* 2013;131(5):839-45.
 16. Carey WB. The hazards of medicalizing variants of normal. *Pediatrics* 2013;131(5):991-2.
 17. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing efficacy & safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009; 154(4):514-20.e4.
 18. Hassall E. Over-prescription of acid-suppressing medications in infants: how it came about, why it's wrong, and what to do about it. *J Pediatr* 2012;160(2):193-8.
 19. Melgar S, Nieuwdorp M. Are proton pump inhibitors affecting intestinal microbiota health? *Gastroenterology* 2015;149(4):848-50.
 20. Douglas PS. Excessive crying and gastro-oesophageal reflux disease in infants: Misalignment of biology and culture. *Med Hypotheses* 2005;64(5):887-98.
 21. Douglas P, Hill P. Managing infants who cry excessively in the first few months of life. *BMJ* 2011;343:d7772.
 22. Orenstein S, MacGowan JD. Efficacy of conservative therapy as taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2008;152(3):310-4.
 23. Davies HW, Satter E, Berlin KS, Sato AF, et al. Reconceptualizing feeding and feeding disorders in interpersonal context: the case for a relational disorder. *J Fam Psychol* 2006;20(3):409-17.
 24. Miller-Loncar C, Bigsby R, High P, Wallach M, Lester B. Infant colic and feeding difficulties. *Arch Dis Child* 2004;89(10):908-12.
 25. Miranda BH, Millroy CJ. A quicksnip-a study of the impact of outpatient tongue tie release on neonatal growth and breastfeeding. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63(9): e683-5.
 26. DeSantis A, Coster W, Bigsby R, Lester B. Colic and fussing in infancy, and sensory processing at 3 to 8 years of age. *Infant Ment Health J* 2004;25(6):522-39.
 27. Brodribb W, Fallon A, Jackson C, Hegney D. Breastfeeding and Australian GP registrars - their knowledge and attitudes. *J Hum Lact* 2008;24(4):422-30.
 28. Douglas PS, Mares RE, Hill PS. Interdisciplinary perspectives on the management of the unsettled baby: Key strategies for improved outcomes. *Aust J Prim Health* 2012;18(4):332-8.
 29. Smillie CM, Campbell SH, Iwinski S. Hyperlactation: how "left brained" rules for breastfeeding can wreak havoc with a natural process. *Newborn Infant Nurs Rev* 2005;5(1):49-58.
 30. Huhtala V, Lehtonen L, Uvnas-Moberg K, Korvenranta H. Low plasma cholecystokinin levels in colicky infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(1):42-6.
 31. Evans K, Evans R, Simmer K. Effect of the method of breast feeding on breast engorgement, mastitis and infantile colic. *Acta Paediatr* 1995;84(8):849-52.
 32. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):594-602.
 33. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):638-46.
 34. Lothe L, Lindberg T, Jakobsson I. Cow's milk formula as a cause of infantile colic: a double-blind study. *Pediatrics* 1982;70(1):7-10.
 35. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, Cavataio F, et al. Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12(3):332-5.
 36. Hill D, Hudson IL, Sheffield LJ, Shelton MJ, et al. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(6 Pt 1):886-92.
 37. Hill DJ, Cameron DJ, Francis DE, González-Andaya AM, Hosking CS. Challenge confirmation of late onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(3):386-94.
 38. Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Francis DE, Bines JE. The natural history of intolerance to soy and extensively hydrolyzed formula in infants with multiple food protein intolerance. *J Pediatr* 1999;135(1):118-21.
 39. Jakobsson I, Lothe L, Ley D, Borschel MW. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic. *Acta Paediatr* 2000;89(1):18-21.
 40. Hill DJ, Roy N, Heine RG, Hosking CS, et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005;116(5):e709-15.
 41. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy* 2013;3(1):23.
 42. Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind crossover study. *Pediatrics* 1983;71(2):268-71.
 43. Evans et al Evans RW, Fergusson DM, Allardyce RA, et al. Maternal diet and infantile colic in breast-fed infants.

- Lancet* 1981;1:1340-2.
44. Forsyth BW. Colic and the effect of changing formulas: a double-blind, multiple-crossover study. *J Pediatr* 1989;115:521-6.
 45. De Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr* 2002;141(2):271-3.
 46. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, Mack DR, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997;131(5):741-4.
 47. Isolauri E, Sutas Y, Mäkinen-Kiljunen S, Oja SS, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;127(4):550-7.
 48. Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, et al. Prospective, controlled, multicenter study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12(2):78-82.
 49. National Collaborating Center for Women's and Children's Health. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. Londres: RCOG Press; 2007. (NICE Clinical Guidelines, 54) [Acceso: 29 de febrero de 2016] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/evidence/full-guideline-196566877>.
 50. Freedman SB, Al-Harthy N, Thull-Freedman J. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. *Pediatrics* 2009;123(3):841-8.
 51. Kearney P, Malone A, Hayes T, Cole M, Hyland M. A trial of lactase in the management of infant colic. *J Hum Nutr Diet* 1998;11(4):281-5.
 52. Kanabar D, Randhawa M, Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. *J Hum Nutr Diet* 2001;14(5):359-63.
 53. Anderson P. Infant Colic May Be Early Migraine. Medscape Medical News. Jul 3 2014. [Acceso: 29 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/827825>
 54. Gelfand AA, Goadsby PJ, Allen IE. The relationship between migraine and infant colic: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2015;35(1):63-72.
 55. Sillanpää M, Saarinen M. Infantile colic associated with childhood migraine: A prospective cohort study. *Cephalalgia* 2015;35(14):1246-51.
 56. Roberts DM, Ostapchuk M, O'Brien JG. Infantile colic. *Am Fam Physician* 2004;70(4):735-40.
 57. Hall B, Chesters J, Robinson A. Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):128-37.
 58. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, et al. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ* 1998;316(7144):1563-9.
 59. Perry R, Hunt K, Ernst E. Nutritional supplements and other complementary medicines for infantile colic: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127(4):720-33.
 60. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126(3):e526-33.
 61. Arıkan D, Alp H, Gözümlü S, Orbak Z, Cifçi EK. Effectiveness of massage, sucrose solution, herbal tea or hydrolysed formula in the treatment of infantile colic. *J Clin Nurs* 2008;17(13):1754-61.
 62. Dupont C, Rivero M, Grillon C, Belaroussi N, et al. Alpha-lactalbumin-enriched and probiotic-supplemented infant formula in infants with colic: growth and gastrointestinal tolerance. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(7):765-7.
 63. Çetinkaya B, Ba bakkal Z. The effectiveness of aromatherapy massage using lavender oil as a treatment for infantile colic. *Int J Nurs Pract* 2012;18(2):164-9.
 64. Van Sleuwen B, Engelberts AC, Boere-Boonekamp MM, Kuis W, et al. Swaddling: a systematic review. *Pediatrics* 2007;120(4):e1097-106.
 65. Posadzki P, Ernst E. Is spinal manipulation effective for paediatric conditions? An overview of systematic reviews. *Focus Altern Complement Ther* 2012;17(1):22-6.
 66. Posadzki P, Ernst E. Spinal manipulation: an update of a systematic review of systematic reviews. *N Z Med J* 2011;124(1340):55-71.
 67. Alcantara J, Alcantara JD, Alcantara J. The chiropractic care of infants with colic: a systematic review of the literature. *Explore (NY)* 2011;7(3):168-74.
 68. Landgren K, Kvorning N, Hallström I. Acupuncture reduces crying in infants with infantile colic: a randomised, controlled, blind clinical study. *Acupunct Med* 2010;28(4):174-9.
 69. Reinthal M, Andersson S, Gustafsson M, Plos K, et al. Effects of minimal acupuncture in children with infantile colic—a prospective, quasi-randomised single blind controlled trial. *Acupunct Med* 2008;26(3):171-82.
 70. Cohen-Silver J, Ratnapalan S. Management of infantile colic: a review. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48(1):14-7.
 71. Newnham CA, Milgrom J, Skouteris H. Effectiveness of a modified Mother-Infant Transaction Program on outcomes for preterm infants from 3 to 24 months of age. *Infant Behav Dev* 2009;32(1):17-26.
 72. Salisbury A, High P, Twomey JE, Dickstein S, et al. A randomized control trial of integrated care for families managing infant colic. *Infant Ment Health J* 2012;33(2):110-22.
 73. Kaley F, Reid V, Flynn E. The psychology of infant colic: a review of current research. *Infant Ment Health J* 2011;32(5):526-41.

CORRECCIÓN

Los autores del artículo especial: "Día Mundial del Riñón 2016. Prevención del legado de la nefropatía, con enfoque en la niñez", publicado en *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):147-153 solicitan que se aclare que han cometido un error en la Tabla 2. Donde dice HN: hipertensión corresponde NH: nefropatía hereditaria.

Anexo

Otras opciones terapéuticas

Tratamientos farmacológicos

Los anticolinérgicos, como la dicitlomina y el cimetopium, que reducen la actividad del músculo liso, han sido los más estudiados. En una revisión sistemática, dos estudios investigaron la dicitlomina y observaron una mejoría en los cólicos. Sin embargo, graves efectos adversos, que incluyen problemas respiratorios y convulsiones, provocaron su restricción en niños de menos de 6 meses de edad en Norteamérica.⁵⁶

Un estudio con cimetopium informó una mejoría significativa de los cólicos, pero se observó somnolencia.⁵⁷ Ninguna de estas drogas ha sido autorizada en el Reino Unido.

La simeticona, que reduce la presencia de aire en la luz intestinal y es fácil de adquirir sin prescripción médica, ha sido estudiada en dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y no se encontró diferencia respecto del placebo.^{56,58}

Medicinas complementarias y alternativas

En ausencia de intervenciones farmacológicas seguras y efectivas, las terapias complementarias han adquirido un rol más preponderante en el manejo del lactante con cólicos. Dichas terapias abarcan desde terapias convencionales, como suplementos dietarios, soluciones azucaradas, extractos de hierbas o masajes, hasta opciones controversiales, como la quiropraxia.

Suplementos a base de hierbas

Una revisión sistemática identificó varios estudios sobre hierbas medicinales, tales como el extracto de hinojo y una mezcla de té de hierbas. Ambas infusiones mostraron una reducción en los cólicos del lactante. Sin embargo, la presencia de efectos adversos graves, como vómitos, somnolencia, constipación y pérdida del apetito, fue asociada a su ingesta.^{59,60}

Soluciones azucaradas

Dos estudios compararon soluciones glucosadas con placebo y encontraron una mejoría de los cólicos.^{59,61} Sin embargo, existen reservas respecto de su impacto nutricional, en particular, el contenido de azúcar y alcohol, la falta de estandarización de sus formulaciones y la baja calidad de la evidencia científica.

Probióticos

Sustentado en la hipótesis de una flora intestinal aberrante que afecta la función intestinal y la producción de gas, que pueden contribuir a los síntomas, el uso de probióticos en los cólicos del lactante se ha tornado más común. Varios estudios han sido identificados en una revisión sistemática.^{59,60,62}

Un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, que incluyó la participación de 46 lactantes con cólicos, empleó una suspensión de *Lactobacillus reuteri* congelado y desecado. Se observó una respuesta significativa (50% de reducción en el tiempo de llanto respecto de la línea de partida) en el grupo *L. reuteri* en los días 7 (20 vs. 8, $P=0,006$), 14 (24 vs. 13, $P=0,007$) y 21 (24 vs. 15, $P=0,036$).⁶⁰ Otro estudio posterior, controlado y aleatorizado, informó buena ganancia de peso y tolerancia digestiva.⁶²

Masajes

El efecto positivo del masaje en el que se usan aceites de aromaterapia se observó en un estudio. Sin embargo, no fue posible discriminar los efectos atribuibles al masaje o a los aceites.^{59,61,63} Si bien otros estudios extraídos de una revisión sistemática mostraron cierta mejoría de los cólicos, en general, su calidad metodológica no fue satisfactoria.

Arropado del bebé

La envoltura o arropado del bebé ha sido utilizado tradicionalmente por algunos padres para calmar al bebé que llora. Una revisión sistemática sobre el tema observó que envolver al bebé redujo los síntomas de llanto comparado con el masaje en lactantes con llanto excesivo y daño cerebral.⁶⁴ Sin embargo, existe un riesgo conocido de displasia de cadera, sobrecalentamiento y síndrome de muerte súbita, particularmente, si se coloca al bebé en posición prona. La base de la evidencia actual no sustenta el uso del arropado en el manejo del cólico del lactante.

Tratamiento quiropráctico

Como una terapia complementaria más controversial, la quiropraxia es, ocasionalmente, promovida como tratamiento para el bebé con llanto inconsolable. Esta práctica puede incluir

osteopatía craneal y terapia de manipulación de la columna vertebral, pero no se limita a ellas.

La evaluación de las diferentes opciones terapéuticas en este campo representa un desafío, debido a la ausencia de ensayos clínicos controlados y aleatorizados de buena calidad. Más aun, efectos adversos, como la disección de la arteria vertebral, han sido informados.^{65,66} Se supone que la quiropraxia puede ejercer un efecto positivo sobre los síntomas; sin embargo, la literatura ha resaltado que esta respuesta puede ser más el resultado de una mejor capacidad de los padres para adaptarse a la situación que de una verdadera efectividad de esta práctica inusual.⁶⁷ Por lo tanto, en la actualidad, la evidencia proveniente de la literatura es insuficiente como para recomendar el uso de la quiropraxia en bebés con cólicos.

Acupuntura

Varios ensayos controlados y aleatorizados han evaluado el efecto de la acupuntura, de los cuales solo dos de ellos han demostrado menor duración e intensidad en lactantes con cólicos.^{68,69}

Modificación del comportamiento

Varias intervenciones sobre la conducta han sido identificadas. Orientadas a proveer tranquilidad y alivio a los padres de estos niños, ofrecen, a la vez, métodos alternativos para manejar esta situación.⁷⁰

Una revisión sistemática identificó dos ensayos controlados, en los que una modificación de la interacción entre los padres y el bebé condujo a una significativa reducción de los cólicos, además de un beneficio adicional, como el avance más precoz en el desarrollo del bebé.^{57,71} Esto ha sido atribuido a un incremento de la respuesta materna y al tiempo dedicado al bebé, que resultan en un aumento del nivel de alerta del niño.

En otro estudio, el compromiso de toda la familia al emplear un modelo de atención integrado se asoció con un alivio de los cólicos más evidente que el observado con los cuidados estándar.⁷²

El empleo fortuito de la música ha demostrado reducir los síntomas en otro estudio.⁵⁷

Se ha observado que es imperativo identificar estrategias efectivas para enfrentar las crisis de llanto continuo o intermitente, así como también los métodos para consolar al bebé, en la difícil tarea de asistir a los padres en una situación de estrés elevado, como lo es la de un bebé que llora inconsolablemente.⁷³

Una revisión sistemática identificó dos estudios que abordan este aspecto: un estudio empleó atención de enfermería en el hogar, y el otro, asesoramiento en técnicas específicas para el manejo del bebé y la estimulación a través del paseo en auto en lactantes de 6 semanas de edad, lo que permitió una significativa reducción del estrés y la ansiedad de los padres.^{57,70}

e224 Síndrome de Melkersson-Rosenthal. Presentación de dos casos pediátricos

Melkersson Rosenthal syndrome. Report of two pediatric cases

Dr. Lucas Bordino, Dra. Mariana L. Juchli, Dr. Marcelo Fernández, Dra. María de los Ángeles Fitz Maurice, Dra. Andrea Martins, Dra. Zaida E. Ramírez y Dra. Roxana Spini

Residencia de Otorrinolaringología Infantil. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Buenos Aires.

RESUMEN

El síndrome de Melkersson-Rosenthal es una enfermedad muy poco frecuente en el paciente adulto y excepcional en la niñez y la adolescencia. El reciente trabajo publicado por G. Kayabasoglu et al., afirma que solo 30 pacientes se han descrito en la literatura internacional en edad pediátrica.

Es de etiología desconocida, de curso crónico y progresivo, con compromiso neuromucocutáneo que afecta la innervación orofacial con infiltración granulomatosa no caseificante. Clínicamente, se caracteriza por una tríada diagnóstica: edema recurrente de labios y/o cara, parálisis facial periférica aguda recurrente y alternante, y lengua escrotal o geográfica. Existen presentaciones oligosintomáticas y monosintomáticas.

Se describen dos pacientes de 7 y 11 años de edad, con presentación completa en un caso y oligosintomática en el otro. Consideramos tener en cuenta esta enfermedad infrecuente como diagnóstico diferencial ante la presencia de parálisis facial periférica aguda recurrente y/o edema de hemicara o labios por su comportamiento evolutivo.

Palabras clave: síndrome de Melkersson-Rosenthal, parálisis facial, recurrencia, lengua geográfica.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e224>

Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e224-e227

e228 Síndrome de Langer-Giedion con delección 8q23.1-q24.12, diagnosticado por hibridación genómica comparativa

Langer-Giedion syndrome with 8q23.1-q24.12 deletion diagnosed by comparative genomic hybridization

Dr. Felipe Ruiz-Botero y Dr. Harry Pachajoa

Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER) de la Facultad de Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

RESUMEN

El síndrome de Langer-Giedion, también conocido como síndrome tricorniofalángico tipo II, es una enfermedad hereditaria multisistémica que pertenece al grupo de síndromes por delección de genes contiguos. La causa de este síndrome es una delección heterocigota que compromete, por lo general, la región 8q23.3-q24.11 y afecta, principalmente, los genes TRPS1, RAD21 y EXT1. Este síndrome se caracteriza por osteocondromatosis múltiple en las extremidades, hipertriosis y fenotipo facial, que incluye pelo escaso en el cuero cabelludo, orejas grandes sobresalientes y nariz larga con una punta bulbosa. Se reporta el caso de un paciente colombiano con hallazgo de delección en la región cromosómica 8q23.1-q24.12 mediante técnicas de hibridación genómica comparativa y hallazgos clínicos clásicos. Este es el primer caso reportado en Colombia.

Palabras clave: síndrome de Langer-Giedion, síndrome tricorniofalángico tipo II, exostosis múltiple.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e228>

Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e228-e232

e233 Tuberculosis y actinomicosis. Un caso pediátrico de comorbilidad

Pulmonary actinomycosis and tuberculosis. A comorbidity pediatric case

Dra. Elsa D. Bisero, Dra. Graciela F. Luque, Dra. Cristina N. Rizzo, Dra. Alejandra E. Zapata y Dra. María S. Cuello

Hospital Nacional Prof. A. Posadas. Departamento Materno Infantil. División Pediatría. Servicio de Pediatría. Buenos Aires.

RESUMEN

La actinomicosis es una infección supurativa crónica, producida por bacterias Gram-positivas anaeróbicas o especies *Actinomyces* microaerófilas. Es rara en niños y adolescentes; es más común en inmunodeprimidos. El *Mycobacterium tuberculosis* colabora en el desarrollo de la enfermedad. La afectación pulmonar aparece como un cuadro de condensación crónica que no mejora con el tratamiento antibiótico convencional. Las complicaciones clásicas de afectación de la pared torácica con fistulización y supuración en «gránulo de azufre» son descritas con menor frecuencia en la actualidad. El diagnóstico es un verdadero desafío y se establece mediante el aislamiento de las especies de *Actinomyces*. El tratamiento de elección para todas las formas clínicas de la enfermedad es el uso prolongado de antibióticos.

Objetivo. Presentar un caso pediátrico de comorbilidad entre tuberculosis y actinomicosis. Resaltar la importancia de la sospecha diagnóstica de actinomicosis frente a todo proceso supurado crónico.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, actinomicosis torácica, gránulos de azufre, *Actinomyces* spp., granuloma.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e233>

Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e233-e236

e237 Infección grave por *Staphylococcus aureus* metilino sensible productor de leucocidina de Panton-Valentine: reportes de dos casos

Severe infection by methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin: reports of two cases

Dr. Martín Brizuela, Dra. Guadalupe Pérez, Dra. Silvina Ruvinisky, Dra. Claudia Sarkis, Dra. Romina Romero, Bqca. Alejandra Mastroianni, Dra. Lidia Casimir, Bqca. María E. Venuta, Bqca. Verónica Gómez Bonduele y Dra. Rosa Bologna

Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.

Hospital de Pediatría "Profesor Dr. Juan P. Garrahan", CABA.

RESUMEN

Staphylococcus aureus es uno de los principales agentes etiológicos de infecciones en niños provenientes de la comunidad y del ámbito hospitalario. La gravedad de estos cuadros se asocia a factores de virulencia, entre los que se encuentra la leucocidina de Panton-Valentine. Tanto *Staphylococcus aureus* resistente como sensible a la metilina producen esta leucocidina, aunque con frecuencia variable. Presentamos a dos niños con infección grave por *Staphylococcus aureus* sensible a la metilina productor de leucocidina de Panton-Valentine con complicaciones osteoarticulares y endovasculares. Es fundamental la sospecha diagnóstica, el tratamiento antibiótico adecuado y el manejo quirúrgico precoz para mejorar el abordaje de estas infecciones. Se debe mantener la vigilancia epidemiológica para detectar la frecuencia de las infecciones causadas por estas bacterias.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, leucocidina de Panton-Valentine, resistencia a la metilina, enfermedad invasiva.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e237>

Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e237-e240

e241 Dermatitis numular: presentación de dos casos pediátricos

Nummular dermatitis: report of two cases in children

Dr. Jacinto Martínez-Blanco, Dra. Verónica García-González, Dr. Javier González-García y Dra. Cristina Suárez-Castañón
Centro de Salud "El Coto". Gijón. Asturias. España.

RESUMEN

La dermatitis o eccema numular es una patología poco frecuente en pediatría. El cuadro se caracteriza por un inicio con diminutas pápulas y vesículas eritematovioláceas que confluyen en placas exudativas de forma circular y evolucionan a placas eccematosas o liquenificadas de forma discoide o anular. Aparecen, predominantemente, en superficies extensoras de las extremidades, aunque pueden encontrarse en el tronco, las manos o los pies. El diagnóstico es clínico; solo en casos con mala evolución pueden ser necesarias pruebas complementarias. La base del tratamiento son los corticoides tópicos y, si se encuentra un desencadenante infeccioso, el tratamiento de la causa. Su evolución suele ser crónica o recidivante.

Se presentan dos casos clínicos en población pediátrica con la finalidad de difundir entre los pediatras su conocimiento y manejo.

Palabras clave: dermatitis numular, eccema numular.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e241>

Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e241-e244

e245 Complicaciones pulmonares de la neumonía química. A propósito de un caso

Pulmonary complications of chemical pneumonia; a case report

Dra. Semiha Bahceci Erdem, Dr. Hikmet T. Nacaroglu, Dra. Rana Isgüder, Dra. Canan S. Unsal Karkiner, Dr. Hüda Alper y Dra. Demet Can

Departamento de Alergia Pediátrica, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.

RESUMEN

La aspiración de hidrocarburos puede causar un daño significativo a los pulmones al inducir una respuesta inflamatoria, alveolitis exudativa hemorrágica y pérdida de la función del tensor activo pulmonar. El efecto secundario más grave de la aspiración de hidrocarburos es la neumonía por aspiración. Anteriormente se han notificado casos de neumotórax, neumatocele, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), absceso pulmonar, fístula broncopulmonar, derrame pleural bilateral hemorrágico y pionesumotórax.

En este artículo presentamos el caso de un paciente hospitalizado debido a neumonía por aspiración que desarrolló pleuritis y neumotórax después de ingerir disolvente para pintura.

Se presenta este caso ya que raramente se ha informado en niños como causa de complicaciones pulmonares diferentes. Es necesario evaluar integralmente a los pacientes con complicaciones asociadas a la intoxicación por hidrocarburos. Debe evitarse el alta hospitalaria temprana de los pacientes, quienes deben ser controlados durante, al menos, 48 horas, aunque no tengan síntomas respiratorios. Debe considerarse que los pacientes con neumonía química pueden tener complicaciones pulmonares graves.

Palabras clave: neumonía por aspiración, hidrocarburos, intoxicación, derrame pleural, neumotórax.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e245>

Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e245-e248

e249 Púrpura de Schönlein-Henoch con afectación peniana. Caso clínico

Henoch-Schönlein purpura involving the penis. A case report

Dr. Borja Croche Santander, Dra. Elena Campos, Dra. Adela Sánchez, Dra. Laura Marcos, Dra. Isabel Díaz y Dr. Cristóbal Toro

Sección de Pediatría. Unidad de Gestión Clínica de la Atención a la Mujer y al Niño. Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla, España.

RESUMEN

La púrpura de Schönlein-Henoch es responsable de la mayoría de los casos de vasculitis sistémica en niños. La forma de presentación clásica se caracteriza por púrpura palpable, glomerulonefritis, artralgias y dolor abdominal. Aunque manifestaciones genitourinarias, como la afectación testicular y escrotal, han sido ampliamente descritas, otras, como la afectación peniana, son muy raras.

Presentamos el caso de un varón de 6 años que consultó por presentar un exantema purpúrico en el glande, el prepucio y el cuerpo del pene, junto con edema doloroso en dicha región. En los tres días previos, había presentado una historia de fiebre, exantema purpúrico palpable en las nalgas y los miembros inferiores, y artralgia de la muñeca derecha.

Fue ingresado con el diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch con afectación peniana y se inició un tratamiento corticoideo oral (prednisona). A los dos días del inicio del tratamiento, se observó una notable mejoría de los síntomas.

Palabras clave: púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis, enfermedades del pene, corticosteroides.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e249>

Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e249-e251

e252 Pancitopenia inducida por azatioprina. Casos clínicos

Azathioprine-induced pancytopenia. Case series

Lic. Cristina Martínez Faci, Dr. Ignacio Ros Arnal, Lic. José M. Martínez de Zabarte Fernández, Lic. Jordi Sorribes Estorch, Lic. Mónica López Campos y Dra. Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate

Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. España.

RESUMEN

La azatioprina es un fármaco inmunosupresor que ha demostrado efectividad en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Su metabolito, la 6-mercaptopurina, es metabolizado a través de la tiopurina metiltransferasa. Los pacientes con baja actividad enzimática pueden presentar mayores efectos secundarios. El más frecuente es la leucopenia. Más raramente, aparece mielotoxicidad en forma de pancitopenia. La monitorización de la actividad de la tiopurina metiltransferasa permite obtener un perfil individualizado de la actividad enzimática, pero no debe reemplazar a la monitorización mediante la realización de hemogramas seriados. Ante un paciente con neutropenia grave y fiebre, debe iniciarse un tratamiento antibiótico empírico precoz para evitar infecciones graves y diseminadas. Se presentan dos casos con esta complicación.

Palabras clave: azatioprina, toxicidad, pancitopenia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e252>

Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e252-e255

e256 Histiocitosis de células de Langerhans con compromiso vertebral y de partes blandas. Caso clínico

Langerhans cell histiocytosis with vertebral involvement and soft tissue extension. Clinical case

Dr. Tai C. Luong, Dra. Adriana Scrigni, Dra. Marcela Paglia, Dr. Mariano Garavaglia, Dra. Nuria Aisenberg, Dr. Hernán Rowensztein y Dra. Claudia Sampor

Servicio de Clínica Médica. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Ciudad de Buenos Aires.

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad heterogénea de etiología desconocida, que se caracteriza por la proliferación no controlada de histiocitos. Es poco frecuente y, si bien el compromiso óseo es común, la afectación vertebral es rara. Se presenta una niña de 4 años que consultó por dolor abdominal difuso de un mes de evolución, al que se agregó constipación y, posteriormente, debilidad en los miembros inferiores. El examen físico mostraba clonus e hiperreflexia en los miembros inferiores y la marcha era inestable. Se realizó una resonancia magnética, que mostró la vértebra dorsal 9 (D9) plana con tejido blando patológico en el espacio epidural y laterovertebral. Se realizó una cirugía descompresiva, artrodesis para fijar la columna y toma de biopsia, que confirmó el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. Recibió 6 meses de tratamiento con metilprednisona y vinblastina, de acuerdo con el protocolo LCH III, con excelente evolución y remisión completa.

Conclusión. Frente a una imagen radiológica de vértebra plana o colapso vertebral, debe pensarse en histiocitosis de células de Langerhans como diagnóstico diferencial.

Palabras clave: histiocitosis de células de Langerhans, enfermedades de la columna vertebral, vértebra plana.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e256>

Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e256-e259

e260 Osteomielitis del calcáneo secundaria a la prueba de Guthrie. A propósito de un caso

Calcaneus osteomyelitis secondary to Guthrie test. Case report

Dra. Tugce Tural Kara, Dra. Tugba Erat, Dr. Halil Ozdemir, Dra. Aysun Yahsi, Dr. Suat Fitoz, Dr. Ergin Ciftci y Dr. Erdal Ince

Escuela de Medicina de Ankara Üniversitesi, Ankara, Turquía.

RESUMEN

La osteomielitis del calcáneo es una infección rara en los recién nacidos. Entre los factores etiológicos se encuentran los procedimientos invasivos, la prematuridad y el bajo peso al nacer. Los signos clínicos pueden ser leves. Presentamos el caso de una recién nacida con osteomielitis del calcáneo secundaria a la obtención de una muestra mediante la prueba de Guthrie. La paciente fue hospitalizada debido a hinchazón, enrojecimiento y aumento de la temperatura del talón. En la ecografía de los tejidos superficiales se observó edema de contenido espeso en la región posterior del pie derecho. Se realizó la punción y el drenaje del contenido y al cultivarlo se aisló *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. En la resonancia magnética de la extremidad se observó una lesión del tejido en el pie derecho, edema, inflamación y realce del contraste. Se le administró un tratamiento con sulbactam y ampicilina por vía intravenosa y ácido clavulánico por vía oral durante seis semanas. Durante el seguimiento, la paciente se recuperó de los síntomas clínicos sin necesidad de realizar una limpieza quirúrgica. A modo de conclusión, en el diagnóstico diferencial de la hinchazón del talón en los neonatos sometidos a procedimientos invasivos, como la prueba de Guthrie, debe tenerse en cuenta la osteomielitis del calcáneo.

Palabras clave: calcáneo, prueba de detección, osteomielitis, neonato.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e260>

Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e260-e263

e264 Histiocitosis de células de Langerhans presentada como adenitis aislada en un lactante. Caso clínico

Langerhans cell histiocytosis presenting as isolated adenitis in an infant. Case report

Lic. María Soriano-Ramos, Lic. Enrique Salcedo Lobato, Dra. María Baro Fernández y Dr. Daniel Blázquez-Gamero

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad infrecuente en el lactante y su presentación como una adenitis cervical aislada sin otra sintomatología es excepcional en estos pacientes.

Se describe el caso de una lactante de 3 meses de edad que presentaba una tumoración cervical en el ángulo mandibular derecho, con mala respuesta al tratamiento antibiótico.

Se realizó una punción-aspiración con aguja fina, que confirmó el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. El estudio de extensión no mostró afectación sistémica.

Debe considerarse la histiocitosis de células de Langerhans en el diagnóstico diferencial de una masa cervical subaguda de evolución tórpida en los lactantes de corta edad y se debe plantear la realización de una punción-aspiración con aguja fina de manera precoz para establecer el diagnóstico.

Palabras clave: histiocitosis de células de Langerhans, lactante, linfadenitis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e264>

Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e264-e267

e268 Encefalitis por virus de Saint Louis: A propósito de un caso

Saint Louis encephalitis: Case report

Dra. Carolina Carballo, Dra. Magdalena Cabana, Dra. Francisca Ledezma, Dra. Carolina Pascual, Dra. Claudia Cazes, Dra. Alicia Mistchenko y Dr. Eduardo López

Servicio de Infectología Infantil. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Ciudad de Buenos Aires.

RESUMEN

La encefalitis por el virus de Saint Louis es una enfermedad que se transmite a través de mosquitos de la especie *Culex*. En Argentina, se registran casos esporádicos, habitualmente asintomáticos en niños.

Se presenta el caso de una paciente con manifestaciones clínicas inusuales en edad pediátrica y lesiones en el sistema nervioso central no descritas hasta el momento en la literatura.

Se trata de una niña de 8 años, que consultó por síndrome febril, cambios conductuales, ataxia, clonus y rigidez de nuca. En el líquido cefalorraquídeo, se detectó pleocitosis predominantemente mononuclear. Se realizó una resonancia magnética, que evidenció imágenes de isquemia bitalámica. La infección por virus de Saint Louis se diagnosticó por IgM en el suero y el líquido cefalorraquídeo. La paciente evolucionó de manera favorable. Al momento del egreso hospitalario, persistía con bradipsiquia y alteraciones conductuales y se recuperó definitivamente 45 días después del alta.

Palabras clave: encefalitis de St Louis, virus de la encefalitis de St Louis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e268>

Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e268-e271

Síndrome de Melkersson-Rosenthal. Presentación de dos casos pediátricos

Melkersson Rosenthal syndrome. Report of two pediatric cases

Dr. Lucas Bordino^a, Dra. Mariana L. Juchli^b, Dr. Marcelo Fernández^c, Dra. María de los Ángeles Fitz Maurice^b, Dra. Andrea Martins^a, Dra. Zaida E. Ramírez^b y Dra. Roxana Spini^a

RESUMEN

El síndrome de Melkersson-Rosenthal es una enfermedad muy poco frecuente en el paciente adulto y excepcional en la niñez y la adolescencia. El reciente trabajo publicado por G. Kayabasoglu et al., afirma que solo 30 pacientes se han descrito en la literatura internacional en edad pediátrica.

Es de etiología desconocida, de curso crónico y progresivo, con compromiso neuromucocutáneo que afecta la innervación orofacial con infiltración granulomatosa no caseificante. Clínicamente, se caracteriza por una tríada diagnóstica: edema recurrente de labios y/o cara, parálisis facial periférica aguda recurrente y alternante, y lengua escrotal o geográfica. Existen presentaciones oligosintomáticas y monosintomáticas.

Se describen dos pacientes de 7 y 11 años de edad, con presentación completa en un caso y oligosintomática en el otro. Consideramos tener en cuenta esta enfermedad infrecuente como diagnóstico diferencial ante la presencia de parálisis facial periférica aguda recurrente y/o edema de hemicara o labios por su comportamiento evolutivo.

Palabras clave: síndrome de Melkersson-Rosenthal, parálisis facial, recurrencia, lengua geográfica.

ABSTRACT

Melkersson Rosenthal syndrome is a very infrequent disease of unknown etiology, chronic and progressive course, with neurocutaneous disease that affects the orofacial innervation and mucocutaneous tissues with non-caseating granulomatous infiltration. Clinically, it is characterized by the diagnostic triad: recurrent edema of lips and/or face; recurrent and alternating acute peripheral facial paralysis and scrotal or geographic tongue. The condition generally presents as oligosymptomatic or monosymptomatic form.

Two patients are presented with completed triad and oligosymptomatic form.

This recent review published by G. Kayabasoglu et al. states that only 30 patients have been described in the international literature in childhood. So we consider this disease in the differential diagnosis in the presence of acute peripheral facial paralysis and/or lips or facial edema.

Key words: Melkersson-Rosenthal syndrome, facial paralysis, recurrence, geographic tongue.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e224>

INTRODUCCIÓN

Este síndrome fue descrito, en 1849, por Hubschmann y, en 1901, por Rossolino. En 1928, Melkersson reportó un caso de parálisis facial asociada a edema de labios. En 1931, Rosenthal agregó, como característica adicional, la lengua con fisuras y resaltó el rol de los factores genéticos. En 1949, Luscher reunió estos signos y denominó el síndrome como sus dos autores.¹

El síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR) es una enfermedad infrecuente de etiología desconocida, de curso crónico y progresivo, con compromiso neuromucocutáneo que afecta la innervación orofacial.² Es más común en mujeres y se manifiesta con mayor incidencia en la segunda década de la vida, sin predilección racial ni étnica.²⁻⁴

Clínicamente, se caracteriza por la tríada que comprende edema de labios y/o cara con parálisis facial periférica aguda (PFPA) recurrentes y alternantes, y lengua escrotal o geográfica.^{2,3,5} Existen formas oligosintomáticas o monosintomáticas, en las que se presentan dos o un signo de la tríada, respectivamente.

El diagnóstico es clínico cuando se presenta en forma completa.

Se describen dos pacientes de 7 y 11 años de edad, con presentación completa en un caso y oligosintomática en el otro.

Caso clínico 1

Paciente de 7 años de edad, de sexo masculino, que consultó por PFPA izquierda grado V de la clasificación de House Brackmann de 24 h de evolución (*Figura 1*), asociada a lengua geográfica con surco medio lingual profundo (*Figura 2*), seguido de edema de hemicara y labio homolateral, sin dolor ni otros síntomas acompañantes. El resto del examen físico no presentaba particularidades.

a. Residencia de Otorrinolaringología Infantil.

b. División de Otorrinolaringología.

c. Servicio de Odontología.

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Lucas Bordino, lucasbordino2012@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-7-2015

Aceptado: 11-1-2016

Refería, como único antecedente personal, haber padecido un cuadro clínico similar, del lado contralateral, 3 meses antes de la consulta, con resolución completa. Negó antecedentes familiares de importancia.

Caso clínico 2

Paciente de 11 años de edad, de sexo femenino, que se presentó a la consulta con PFFA izquierda grado IV de la clasificación de House Brackmann, asociada a síndrome febril de 3 días de evolución. Al momento del examen físico, se constató la presencia de lengua geográfica. El resto del examen físico no presentaba particularidades. Refería, como único antecedente personal, haber padecido PFFA contralateral, de 15 días de evolución con recuperación *ad integrum*, 2 años atrás. Negó antecedentes familiares de importancia.

En los dos casos, ante la sospecha de SMR y la necesidad de obtener un diagnóstico diferencial de otras etiologías, se solicitaron estudios de orina completa, hemograma, hepatograma, glucemia, uremia y dosaje de IgE, dentro de los límites normales; las serologías IgM e IgG para virus del herpes simple I y II, varicela zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus fueron negativas. Prueba para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), negativa, y derivado proteico purificado (*purified protein derivative*; PPD, por sus siglas en inglés), no reactiva.

Se administró, por vía oral, 0,1 mg/kg/día de betametasona en dosis decrecientes durante 10 días, vitaminas del complejo B y, en forma empírica, 80 mg/kg/día de aciclovir durante 7 días. Se indicaron lágrimas artificiales, oclusión palpebral y rehabilitación kinésica.

Se interconsultó al Servicio de Oftalmología, que informó fondo de ojo normal, y al Servicio de Neurología, con examen dentro de los parámetros normales. Así, se descartaron causas infecciosas y sistémicas y se arribó al diagnóstico de SMR.

El edema facial presente en el caso 1 se resolvió en el transcurso de la semana de control. Ambos pacientes tuvieron recuperación completa de la parálisis facial a los 7 días y a los 12 días, respectivamente.

Ante la evolución clínica favorable de ambos pacientes, no se consideró necesario realizar estudios por imágenes.

El seguimiento continúa hasta el día de la fecha en forma semestral o según demanda ante la aparición de nuevos síntomas, y no se registraron recurrencias en el lapso de un año en el primer caso y de cinco años en el segundo. Se han indicado a los padres las pautas de seguimiento a largo plazo por el carácter evolutivo de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El SMR es inusual en niños. Su manifestación tiene un pico de incidencia entre la segunda y la tercera década de la vida.^{5,6}

FIGURA 1. Parálisis facial izquierda. A: Signo de Bell. B: Asimetría labial



FIGURA 2. Lengua geográfica con surco lingual profundo



En dos trabajos recientemente publicados,^{5,7} se han descrito 30 casos en edad pediátrica en la literatura internacional. En el primero y en el segundo, se describe un seguimiento de pacientes con parálisis de Bell, en los que, durante su evolución, se constató que 5 de 49 niños sufrían SMR.

En Argentina, encontramos dos publicaciones que reportaban dos pacientes adultos con diagnóstico de SMR.^{3,4}

Algunos autores describen igual afectación en ambos sexos; otros registraron mayor frecuencia en la mujer en relación de 3:1.^{2,6}

El origen de la enfermedad es desconocido. Actualmente, tienen vigencia las teorías que vinculan el SMR con causas infecciosas por herpes simple tipo I y II, micobacterias, toxoplasma, espiroquetas² y *Mycobacterium tuberculosis*; inmunológicas, desencadenado por alergia o intolerancia a alimentos; y genéticas.^{6,8,9}

Histológicamente, se describen tres tipos de reacción: 1. Granuloma tuberculoide; 2. Granuloma sarcoidal; 3. Infiltrado linfonodular plasmático. Los granulomas son, en ocasiones, idénticos a los de la enfermedad de Crohn y la sarcoidosis. Se han encontrado granulomas en las paredes de los vasos linfáticos² e infiltrado linfocitario perivascular, que afecta a los vasa vasorum y vasanervorum.¹⁰

El cuadro completo se manifiesta en el 25%-40% de los casos; las formas oligosintomáticas, monosintomáticas y secuenciales son las variantes más frecuentes de presentación,^{2,3,5,8} que representan el 40% de los casos en el comienzo de la enfermedad.

La manifestación más común de la forma monosintomática es la queilitis granulomatosa de Miescher (QGM), que se caracteriza por macroquelia aguda, preferentemente del labio superior, no indurada e indolora al inicio. Dura de horas a días, con resolución completa en los episodios iniciales hasta hacerse finalmente persistente. El edema se va indurando y pueden aparecer grietas, ulceraciones y deformidad facial persistente y dolorosa.^{2,3,11,12} La lengua geográfica o escrotal y el surco medio lingual profundo se presentan en el 50%-70% de los casos; es el signo menos específico, ya que se la observa frecuentemente en la población normal.^{6,11} La glositis granulomatosa es poco conocida; evoluciona hacia la macroglosia permanente y compromete las funciones del habla, la deglución y ocasiona alteraciones sensoriales en la lengua.⁵ Por último, la PFFA,

que, generalmente, es unilateral y alternante, se presenta en el 30%-32% de los pacientes; puede preceder al edema por meses o años, desarrollarse tardíamente, que es lo más común, o ser simultánea al edema. Con el tiempo, se hace permanente parcial o completa unilateral, que es lo más común, o bilateral y deja maloclusión palpebral y complicaciones oculares consecuentes, como la granulomatosis del párpado ipsilateral.¹³

Las recurrencias pueden presentarse en días, semanas o años del cuadro clínico inicial.^{2,12} Pueden acompañarse de fiebre y síntomas generales leves.²

En el 50% de los pacientes, se hallan adenopatías regionales y, en algunos, adenopatías generalizadas. Pueden afectar otros nervios craneanos y dar síntomas neurológicos, como migrañas, neuritis, meningitis y polineuropatías periféricas.^{2,3,10,12}

El diagnóstico se realiza sobre las características clínicas y la exclusión de enfermedades sistémicas. En los casos mono- u oligosintomáticos que generen dudas, se debe realizar una biopsia de la región afectada para la confirmación anatomopatológica.^{2,5,12} En el diagnóstico diferencial, se deben considerar el angioedema, granulomatosis orofacial (*Tabla 1*) y las patologías que desarrollan lesiones granulomatosas, como la enfermedad de Crohn, la sarcoidosis, la tuberculosis y las micosis profundas.^{2-4,14}

El SMR fue encontrado en pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de Crohn, rosácea y diabetes mellitus, respectivamente, los cuales son poco frecuentes de observar.^{2,9,14}

Ambos pacientes presentados tuvieron los síntomas y antecedentes clínicos característicos del SMR, coincidentes con las manifestaciones publicadas en la población adulta. Basándose en la presentación y evolución clínica y en los resultados de los exámenes complementarios, se

TABLA 1. Diagnóstico diferencial con granulomatosis orofacial

	Síndrome de Melkersson-Rosenthal	Granulomatosis orofacial
Edema de labios	+	+
Mucosa oral en empedrado	-	+
Edema de mucosa	-	+
Úlceras orales	-	+
Parálisis facial periférica	+	-
Lengua escrotal	+	-

descartaron enfermedades sistémicas en ambos. La realización de la biopsia no fue considerada en el edema del primer paciente, ya que manifestó la tríada completa y su resolución completa y no generó duda diagnóstica en los sucesivos controles clínicos.

El objetivo del tratamiento por vía sistémica es disminuir la inflamación y paliar los síntomas. Primeramente, se utilizan los corticoides, con buenos resultados en la PFPA y el edema facial.⁶ Los inmunomoduladores, como la hidroxicloroquina, metronidazol, eritromicina, dapsona y anticuerpos monoclonales, tuvieron resultados poco favorables.¹⁵

Pueden utilizarse corticoides intralesionales en la QGM.⁴

Se destacan el corto tiempo en que se resolvió en forma completa la PFPA en ambos pacientes (probablemente, esto se encuentre asociado a las primeras etapas de la enfermedad) y la rápida respuesta al tratamiento corticoideo.

CONCLUSIÓN

El SMR representa un desafío en cuanto a su diagnóstico y tratamiento. Esta enfermedad suele ser subdiagnosticada, por lo que hay que sospechar siempre esta patología en pacientes que se presentan en forma mono- u oligosintomática. Dada su evolución crónica e irreversible, requiere un manejo diferencial por su seguimiento a largo plazo y sus recidivas. ■

REFERENCIAS

1. Thiers BH, Miles DA, Roy S, Roger S. Trastornos que afectan la cavidad bucal. México: Interamericana; 1996. Págs.384-93.
2. Tucto Bautista S. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. Reporte de un caso. *Folia Dermatol Peru* 2004;15(3):176-82.
3. Nicola L, Oria F, Trila C, Abeldaño A. Queilitis granulomatosa de Miescher. *Dermatol Argent* 2014;20(4):265-7.
4. Romano MF, Filice PA, Lauro MF, Peláez O, et al. Queilitis granulomatosa como parte del Síndrome de Melkersson Rosenthal. *Dermatol Argent* 2014;20(5):339-43.
5. Kayabasoglu G, Yimaz MS, Fuat Varli A, Guven M. Melkersson-Rosenthal Syndrome in pediatric age group. *Eur J Gen Med* 2015;12(1):78-81.
6. Ziem PE, Pfrommer C, Goerd S, Orfanos CE, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: a challenge in differential diagnosis and treatment. *Br J Dermatol* 2000;143(4):860-3.
7. Cosmelli Maturana R, Bravo Ahumada R, Cordova Jara L. Síndrome de Melkersson Rosenthal: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Cirug Oral Maxilofac* 2008;30(5):348-52.
8. Ruza Paz-Curbera E, Fernández Benítez M. Melkersson-Rosenthal syndrome in a diabetic boy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26(6):291-3.
9. Darrouzet V, Houliat T, Lacher Fougere S, Bébéar JP. Parálisis faciales. *EMC Oto-rhino-laryngologie* 2002;20-260-A-10.
10. Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P. Queilitis granulomatosa de Miescher. Presentación de cinco casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9(5):425-9.
11. Dodi I, Verri R, Brevi B, Bonetti L, et al. A monosymptomatic Melkersson-Rosenthal syndrome in an 8 years old boy. *Acta Biomed* 2006;77(1):20-3.
12. Goodhill V. Lesiones y heridas del VII par. En *El oído, enfermedades, sordera y vértigo*. Barcelona: Salvat; 1986. Pág.594.
13. Palafox D, Vidal L, Tello-López B. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. *Piel (Barc)* 2013;28(9):558-60.
14. Cirpaci D, Goanta CM, Cirpaci MD. Recurrences of Bell's palsy. *J Med Life* 2014;7(Spec 3):68-77.
15. Simonsen AB, Deleuran M. Orofacial granulomatosis in children can be the initial manifestation of systemic disease: a presentation of two cases. *Dermatol Reports* 2014;6(1):5039.

Síndrome de Langer-Giedion con delección 8q23.1-q24.12, diagnosticado por hibridación genómica comparativa

Langer-Giedion syndrome with 8q23.1-q24.12 deletion diagnosed by comparative genomic hybridization

Dr. Felipe Ruiz-Botero^a y Dr. Harry Pachajoa.^b

RESUMEN

El síndrome de Langer-Giedion, también conocido como síndrome tricorrinofalángico tipo II, es una enfermedad hereditaria multisistémica que pertenece al grupo de síndromes por delección de genes contiguos. La causa de este síndrome es una delección heterocigota que compromete, por lo general, la región 8q23.3-q24.11 y afecta, principalmente, los genes TRPS1, RAD21 y EXT1. Este síndrome se caracteriza por osteocondromatosis múltiple en las extremidades, hipertrichosis y fenotipo facial, que incluye pelo escaso en el cuero cabelludo, orejas grandes sobresalientes y nariz larga con una punta bulbosa.

Se reporta el caso de un paciente colombiano con hallazgo de delección en la región cromosómica 8q23.1-q24.12 mediante técnicas de hibridación genómica comparativa y hallazgos clínicos clásicos. Este es el primer caso reportado en Colombia.

Palabras clave: *síndrome de Langer-Giedion, síndrome tricorrinofalángico tipo II, exostosis múltiple.*

ABSTRACT

The Langer-Giedion syndrome, also known as trichorhinophalangeal syndrome type II, is a hereditary multisystemic disease part of the group of contiguous gene deletion syndromes. The cause of this syndrome is a heterozygous deletion that involves the chromosomal region 8q23.3-q24.11 and mainly affects genes TRPS1, RAD21, and EXT1. This syndrome is characterized by the presence of multiple osteochondromas in limbs, hypertrichosis, and facial phenotype that includes sparse scalp hair, large laterally protruding ears, a long nose with a bulbous tip. We report the case of a Colombian patient with finding of an 8q23.1-q24.12 deletion by comparative genomic hybridization array technique and classical clinical findings, being the first case reported in Colombia.

Key words: *Langer-Giedion syndrome, trichorhinophalangeal syndrome type II, multiple exostoses.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e228>

a. Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER) de la Facultad de Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

b. Fundación Clínica Valle del Lili. Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER) de la Facultad de Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

Correspondencia: Dr. Felipe Ruiz-Botero, Fruiz@icesi.edu.co.

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 10-9-2015

Aceptado: 18-1-2016

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Langer-Giedion (*Langer-Giedion syndrome*; LGS, por sus siglas en inglés; OMIM 150230), o síndrome tricorrinofalángico tipo II (*trichorhinophalangeal syndrome II*; TRPS II, por sus siglas en inglés), es una enfermedad hereditaria multisistémica que pertenece al grupo de síndromes por delección de genes contiguos. La causa de este síndrome es una delección heterocigota que compromete, por lo general, la región 8q23.3-q24.11, la cual afecta, principalmente, a los genes TRPS1, RAD21 y EXT1.¹

El síndrome tricorrinofalángico tipo I (*trichorhinophalangeal syndrome I*; TRPS I, por sus siglas en inglés; OMIM 190350) fue descrito por Giedion en 1966. En 1984, Langer et al. describieron a varios pacientes con síndrome tricorrinofalángico asociado a la presencia de exostosis múltiples, sin déficit cognitivo. Revisaron 32 casos previamente publicados y discutieron la asociación con la delección 8q. A esta variación clínica se le llamó TRPS II o síndrome de Langer-Giedion.^{2,4}

El LGS es una patología que presenta hallazgos clínicos que comprenden dos enfermedades independientes autosómicas dominantes, la exostosis múltiple hereditaria (*multiple hereditary exostoses*; MHE, por sus siglas en inglés; OMIM 133700), causada por mutaciones o delecciones en el gen EXT1 o EXT2, y la TRPS I, causada por haploinsuficiencia del gen TRPS1.^{1,5}

Entre los hallazgos clínicos descritos en los pacientes con LGS se incluyen pelo escaso en el cuero cabelludo, orejas grandes sobresalientes, nariz larga con una punta bulbosa, surco nasolabial largo y plano, labios delgados, epísis en forma de cono, exostosis múltiples cartilaginosas (ahora conocidas como osteocondromas múltiples) y baja estatura.² Sin embargo, el LGS presenta un espectro de variabilidad clínica que depende de los genes afectados en la región deletada.^{2,6} Otros hallazgos descritos en la literatura incluyen

déficit cognitivo de leve a moderado, síndrome nefrótico congénito, hidrometrocolpos, hipoacusia conductiva, deficiencia de la hormona de crecimiento, cloaca persistente, secuencia de *prune belly*, hendidura del paladar submucoso.¹ Pese a la variabilidad en el tamaño de la deleción, todos los pacientes con LGS tienen comprometidos los genes EXT1 y TRPS1.^{3,7}

A continuación, presentamos el reporte de un paciente de origen colombiano con una deleción 8q23.1-q24.12, detectada por hibridación genómica comparativa *array* (*array comparative genomic hybridization*; a-CGH, por sus siglas en inglés) en asociación a la presencia de osteocondromas múltiples, y fenotipo facial compatible con LGS.

REPORTE DE CASO

Paciente de origen colombiano y raza mestiza, producto de la primera gesta de padres no consanguíneos. La madre tenía 17 años de edad y el padre, 24 años al momento de la gesta. La historia prenatal materna no evidenció exposición a teratógenos u otras patologías de relevancia. Los reportes ecográficos durante el segundo y el tercer trimestre no mostraron alteraciones morfológicas. La atención del parto vaginal espontáneo se realizó a las 39 semanas de gestación, sin complicaciones.

Durante los primeros años de vida, el paciente presentó dificultades para la alimentación, reflujo gastroesofágico (RGE) y retardo en el desarrollo del lenguaje. A los cuatro años de edad, se evidenció la aparición de osteocondromatosis múltiple en las extremidades e hipertensión arterial sin causa, la cual ha sido manejada con amlodipino. Como antecedente, a los 9 años de edad, le realizaron una herniorrafia umbilical y circuncisión. Actualmente, está pendiente la funduplicatura para el control del RGE.

El paciente fue remitido, a los 11 años de edad, al Servicio de Genética Pediátrica para la evaluación completa de un posible síndrome polimalformativo. Se realizó un examen físico completo, que evidenció, en cuanto a las medidas antropométricas, talla: 120,5 cm (< P 3); peso: 24,2 kg (P 3-P 10); índice de masa corporal (IMC): 16,64; perímetro cefálico (PC): 46 cm (< P 3). Además, mostró dimorfismo facial consistente en cejas gruesas y pobladas, hipertrichosis, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, estrabismo derecho convergente con ptosis palpebral, sinofris, nariz bulbosa, puente nasal ancho, orejas evertidas, con hipoplasia del segmento superior

del hélix, trago bífido, antihélix serpenginoso y rotadas posteriormente. En el segmento inferior facial, un filtrum largo y prominente, maloclusión dental, amelogenénesis imperfecta. Genitales: Tanner estadio 2, con escroto en chal. En las extremidades, se evidenciaron múltiples osteocondromas que alteraban la morfología normal de las extremidades, tanto visibles como palpables. En los pies, se observó la separación del segundo y tercer orjejo con desviación del tercero sobre el cuarto. En la piel, múltiples nevus epidérmicos, que predominaban en el tórax, el abdomen, el dorso, el cuello y el rostro (*Figuras 1 y 2*).

Inicialmente, se realizaron estudios de cariotipo bandedo G, debido al dimorfismo facial del paciente en asociación a osteocondromatosis múltiple. Sin embargo, el resultado de este no reportó alteraciones citogenéticas. Estudios complementarios imagenológicos informaron que la resonancia nuclear magnética de cerebro había mostrado signos de pérdida de volumen no acorde a la edad del paciente y había evidenciado un quiste aracnoideo en la fosa posterior. En

FIGURA 1. Paciente de 11 años de edad con síndrome de Langer-Giedion. Nótese la presencia de múltiples osteocondromas que alteran la morfología normal de las extremidades.



las radiografías de los miembros inferiores en el patrón trabecular se observa alteración en la densidad mineral ósea, ensanchamiento de las metáfisis proximales y distales del fémur, tibia y peroné de contornos irregulares, bien definidos, sin evidencia de trazos de fractura; en el fémur, múltiples lesiones pedunculadas, las cuales se alejaban de la epífisis con alteración en la

FIGURA 2. Nótese las cejas gruesas y pobladas, hipertrichosis, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, estrabismo derecho convergente con ptosis palpebral, sínofris, nariz bulbosa, puente nasal ancho, filtrum largo y prominente, y múltiples nevus epidérmicos.



FIGURA 3. A. Radiografía anteroposterior del fémur bilateral que evidencia la presencia de ensanchamiento de las metáfisis en asociación a osteocondromas múltiples que comprometen segmentos proximales y distales del fémur, que se alejan de la epífisis y alteran la relación articular coxofemoral por irregularidad del acetábulo, más evidente en el fémur derecho. También se observa la presencia de excrecencia ósea, que se proyecta de la cara medial de la diáfisis distal del fémur, más acentuada en el derecho.

3. B. Radiografía anteroposterior de rodillas y piernas que evidencia la presencia de ensanchamiento de las metáfisis proximales y distales del fémur, tibia y peroné, en asociación a la presencia de osteocondromas sésiles.



relación articular coxofemoral por irregularidad del acetábulo, más evidente en el lado derecho (Figura 3).

Las radiografías de los miembros superiores reportaron ensanchamiento de la metáfisis proximal del húmero de manera bilateral con lesiones exofíticas que se alejaban de la epífisis proximal (diámetro de las lesiones en el lado derecho: 3,2 cm; en el lado izquierdo: 4,0 cm). Se mostraron lesiones de similares características que comprometían el radio, la ulna distal y la escápula bilateral (Figura 4). Las lesiones en los miembros superiores e inferiores eran casi simétricas y compatibles con el antecedente de osteocondromatosis múltiple. Se realizó una evaluación neuropsicológica, que evidenció déficit cognitivo leve.

Se realizó un estudio de hibridación genómica comparativa *array*, en el que se identificó una delección de 13.023 Mb en la región cromosómica 8q23.1-q24.12, que implicaba, al menos, los genes EXT1 y TRPS1. Se trató de realizar estudios complementarios en los padres, pero, por motivos sociales, no fue posible.

DISCUSIÓN

El TRPS I y II son síndromes por haploinsuficiencia de genes específicos.^{2,3,8,9} El TRPS I es causado por delección o mutación heterocigota del gen TRPS1, a diferencia del TRPS II, el cual requiere, adicionalmente, la delección concomitante del gen EXT1.^{3,8,9} Si solo

FIGURA 4. Radiografía anteroposterior de brazo derecho que evidencia el ensanchamiento de la metáfisis proximal del húmero con lesión ósea exofítica, sésiles que se alejan de la epífisis proximal. Lesiones de características similares comprometen la metáfisis distal de radio y ulna.



se encuentra afectado el gen EXT1, el paciente desarrolla exostosis cartilaginosa múltiple,^{2,3,5} por lo que se sugiere que la presencia de copias únicas de dichos genes (dosis génica del 50% de lo normal) no son suficientes para el desarrollo normal, información que ha sido apoyada por la descripción de casos de pacientes con mosaicismos para TRPS II.¹⁰ Los genes TRPS1 y EXT1 participan en la regulación del crecimiento longitudinal óseo. El TRPS1 codifica una proteína dedos de zinc multitempo, que se describe como represora de la activación transcripcional mediada por GATA.¹¹ El gen EXT1 codifica exostosinas glicosiltransferasas y participa en la biosíntesis de proteoglicanos de heparán sulfato y en la difusión de Hedgehog.¹²

Se considera que los hallazgos clínicos adicionales, como la presencia de déficit cognitivo, son causados por deleciones de mayor tamaño, que comprometen genes contiguos. Sin embargo, en la región afectada descrita para LGS, no se refieren otros genes (aparte de TRPS1 y EXT1) que hayan demostrado estar asociados con la presencia de patologías autosómicas dominantes.¹³

No obstante, en deleciones en las que se afecta la región 8q24, se propone la inactivación del gen CSMD3, el cual es expresado en el cerebro fetal y adulto, y se plantea como gen candidato para epilepsia mioclónica benigna adulta familiar.¹³

Riedl et al., en 2004, utilizando información publicada sobre deleciones en pacientes con LGS por Lüdecke et al. en 1991, concluyeron que el gen CSMD3 se encontraba afectado en todos los pacientes con LGS asociado a la presencia de déficit cognitivo y propusieron dicho gen como posible responsable de episodios convulsivos y déficit cognitivo en pacientes con LGS.¹³ El CSMD3 es un gen de, aproximadamente 1.2 Mb, que consta de 73 exones. Es responsable de codificar una proteína transmembrana de múltiples dominios CUB y sushi, la cual se expresa, sobre todo, en cerebros fetales y adultos. Se ha sugerido como gen candidato en casos de epilepsia mioclónica benigna adulta familiar tipo 1.¹⁴

En el reporte actual, se describe un caso de un paciente, en el inicio de la adolescencia, con fenotipo clásico de LGS, con presencia de múltiples anomalías morfológicas, que incluían múltiples osteocondromas, hipertriosis, retardo en el desarrollo psicomotor y déficit cognitivo. Inicialmente, se realizó un estudio de cariotipo

bandeo G, cuyo reporte fue negativo para alteraciones citogenéticas, por lo que se decidió realizar un estudio de a-CGH, el cual identificó una deleción de 13.023 Mb que comprometía los genes EXT1 y TRPS1. Esto es congruente con el fenotipo reportado para deleciones similares. Cabe notar que se considera que el tamaño de la deleción identificada en el a-CGH debió haber sido detectada en el estudio de cariotipo, por lo que se cree que hubo un error de lectura.¹⁵

El caso actual presenta, entre sus signos clínicos, déficit cognitivo leve, y el estudio de a-CGH evidencia una deleción que compromete la región 8q24.1, sitio en donde se localiza el gen CSMD3.

Se considera que los hallazgos tanto clínicos como moleculares del caso apoyan la teoría propuesta por Riedl et al. en 2004; sin embargo, es necesaria la elaboración de estudios complementarios en pacientes con LGS que permitan confirmar el rol de CSMD3 como causal del déficit cognitivo y de episodios convulsivos en estos pacientes.

El síndrome de Langer-Giedion o TRPS II es una enfermedad de baja prevalencia causada por deleción de genes contiguos y de compromiso multisistémico.

Hasta la fecha, este es el único paciente reportado en la literatura de origen colombiano; sin embargo, la información presentada en este reporte de caso permite que se considere esta patología como posible diagnóstico diferencial en pacientes con osteocondromatosis múltiple en las extremidades, hipertriosis y fenotipo facial.

De igual manera, los hallazgos descritos en el caso actual apoyan el rol del compromiso del gen CSMD3 como causal de déficit cognitivo en pacientes con LGS. No obstante, se requieren estudios complementarios para confirmar dicha hipótesis.■

REFERENCIAS

1. Perez N, Severinski S, Ostojic S, Volk M, et al. Third case of 8q23.3-q24.13 deletion in a patient with Langer-Giedion syndrome phenotype without TRPS1 gene deletion. *Am J Med Genet A* 2012;158A(3):659-63.
2. Maas SM, Shaw AC, Bikker H, Lüdecke HJ, et al. Phenotype and genotype in 103 patients with tricho-rhino-phalangeal syndrome. *Eur J Med Genet* 2015;58(5):279-92.
3. Selenti N, Tzetzis M, Braoudaki M, Gianikou K, et al. An interstitial deletion at 8q23.1-q24.12 associated with Langer-Giedion syndrome/ Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) type II and Cornelia de Lange syndrome 4. *Mol Cytogenet* 2015;8:64.
4. Langer LO Jr, Krassikoff N, Laxova R, Scheer-Williams M, et al. The tricho-rhino-phalangeal syndrome with exostoses (or Langer-Giedion syndrome): four additional patients

- without mental retardation and review of the literature. *Am J Med Genet* 1984;19(1):81-112.
5. Lüdecke HJ, Schaper J, Meinecke P, Momeni P, et al. Genotypic and phenotypic spectrum in the tricho-rhino-phalangeal syndrome types I and III. *Am J Hum Genet* 2001;68(1):81-91.
6. Lüdecke HJ, Schmidt O, Nardmann J, von Holtum D, et al. Genes and chromosomal breakpoints in the Langer-Giedion syndrome region on human chromosome 8. *Hum Genet* 1999;105(6):619-28.
7. Lüdecke HJ, Johnson C, Wagner MJ, Wells DE, et al. Molecular definition of the shortest region of deletion overlap in the Langer-Giedion syndrome. *Am J Hum Genet* 1991;49(6):1197-206.
8. Cappuccio G, Genesio R, Ronga V, Casertano A, et al. Complex chromosomal rearrangements causing Langer-Giedion syndrome atypical phenotype: genotype-phenotype correlation and literature review. *Am J Med Genet A* 2014;164A(3):753-9.
9. Chen CP, Lin MH, Chen YY, Chern SR, et al. Prenatal diagnosis and array comparative genomic hybridization characterization of interstitial deletions of 8q23.3-q24.11 and 8q24.13 associated with Langer-Giedion syndrome, Cornelia de Lange syndrome and haploinsufficiency of TRPS1, RAD21 and EXT1. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54(5):592-6.
10. Shanske AL, Patel A, Saukam S, Levy B, et al. Clinical and molecular characterization of a patient with Langer-Giedion syndrome and mosaic del(8)(q22.3q24.13). *Am J Med Genet A* 2008;146A(24):3211-6.
11. Malik TH, Shoichet SA, Latham P, Kroll TG, et al. Transcriptional repression and developmental functions of the atypical vertebrate GATA protein TRPS1. *EMBO J* 2001;20(7):1715-25.
12. The I, Bellaiche Y, Perrimon N. Hedgehog movement is regulated through tout velu-dependent synthesis of a heparan sulfate proteoglycan. *Mol Cell* 1999;4(4):633-9.
13. Riedl S, Giedion A, Schweitzer K, Müllner-Eidenböck A, et al. Pronounced short stature in a girl with tricho-rhino-phalangeal syndrome II (TRPS II, Langer-Giedion syndrome) and growth hormone deficiency. *Am J Med Genet A* 2004;131(2):200-3.
14. Shimizu A, Asakawa S, Sasaki T, Yamazaki S, et al. A novel giant gene CSMD3 encoding a protein with CUB and sushi multiple domains: a candidate gene for benign adult familial myoclonic epilepsy on human chromosome 8q23.3-q24.1. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;309(1):143-54.
15. Tsang WK, Yang KW, Fong CM. Langer-Giedion syndrome: the evolving imaging features in hands and beyond. *Skeletal Radiol* 2014;43(2):251-5.

Tuberculosis y actinomicosis. Un caso pediátrico de comorbilidad

Pulmonary actinomycosis and tuberculosis. A comorbidity pediatric case

Dra. Elsa D. Bisero^a, Dra. Graciela F. Luque^a, Dra. Cristina N. Rizzo^a, Dra. Alejandra E. Zapata^b y Dra. María S. Cuello^c

RESUMEN

La actinomicosis es una infección supurativa crónica, producida por bacterias Gram-positivas anaeróbicas o especies *Actinomyces* microaerófilas.

Es rara en niños y adolescentes; es más común en inmunodeprimidos. El *Mycobacterium tuberculosis* colabora en el desarrollo de la enfermedad.

La afectación pulmonar aparece como un cuadro de condensación crónica que no mejora con el tratamiento antibiótico convencional. Las complicaciones clásicas de afectación de la pared torácica con fistulización y supuración en «gránulo de azufre» son descritas con menor frecuencia en la actualidad.

El diagnóstico es un verdadero desafío y se establece mediante el aislamiento de las especies de *Actinomyces*. El tratamiento de elección para todas las formas clínicas de la enfermedad es el uso prolongado de antibióticos.

Objetivo. Presentar un caso pediátrico de comorbilidad entre tuberculosis y actinomicosis. Resaltar la importancia de la sospecha diagnóstica de actinomicosis frente a todo proceso supurado crónico.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, actinomicosis torácica, gránulos de azufre, *Actinomyces* spp., granuloma.

ABSTRACT

Actinomycosis is a chronic suppurative infection, produced by anaerobic Gram-positive bacteria or microaerobic *Actinomyces* species. It is rare in children and adolescents and it is more common in immunocompromised. *Mycobacterium tuberculosis* collaborates on the development of the disease. Pulmonary involvement appears as a picture of chronic condensation that does not improve with conventional antibiotic treatment. Classic complications affecting the thoracic wall with drainage in «sulfur granule» and fistulization are described less frequently nowadays. The diagnosis is a real challenge and it is set by using the isolation of species of *Actinomyces*. The treatment of choice for all clinical forms of the disease is the prolonged use of antibiotics.

a. Sección Neumonología Infantil. Servicio de Pediatría.

Departamento Materno Infantil.

b. Sección Bacteriología. Servicio de Laboratorio.

c. Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Nacional Prof. A. Posadas.

Correspondencia: Dra. Elsa D. Bisero, elsibisero@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-9-2015

Aceptado: 11-1-2016

Objective: to present a pediatric case of comorbidity between tuberculosis and actinomycosis and to highlight the importance of diagnostic suspicion of actinomycosis in the presence of all chronic suppurative processes.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, thoracic actinomycosis, sulfur granules, *Actinomyces* spp., granuloma.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e233>

INTRODUCCIÓN

La actinomicosis es una enfermedad indolente de evolución muy lenta y progresiva, producida por bacterias del género *Actinomyces*, que son comensales habituales de la flora de la boca, del colon y de la vagina.¹ Se caracteriza por ser una infección supurativa crónica con producción de «gránulos de azufre», que se evidencian en las fistulas externas.²

Las manifestaciones clínicas son muy variadas. La localización más común es la oral y cervicofacial (50%); otras regiones afectadas con menor frecuencia son la torácica, la abdominopélvica y el sistema nervioso central. Clínicamente, por lo general, es indistinguible de la tuberculosis y no suele ser considerada en el diagnóstico diferencial de las enfermedades pulmonares pediátricas.

Después de haber agotado un importante número de pruebas complementarias, el diagnóstico se establece por el hallazgo de *Actinomyces*.² Responde al tratamiento antibiótico y suele tener buena evolución.^{3,4}

OBJETIVO

Presentar un caso pediátrico de comorbilidad entre tuberculosis y actinomicosis.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 13 años de edad. Consultó por astenia, adinamia, hiporexia y pérdida de peso (12 kg) de 9 meses de evolución. Presentó fiebre, sudoración nocturna y tos productiva en los 2 últimos meses. Amenorrea secundaria de 10 meses de evolución.

Antecedentes familiares: padre alcohólico fallecido 9 meses antes por sepsis con compromiso pulmonar.

Al momento de su ingreso, presentaba fiebre, desnutrición (índice de masa corporal -IMC-: 15,8; puntaje Z: -2) y síndrome de impregnación. Se palpaba una masa duro-pétrea izquierda, adherida a planos profundos, dolorosa, a nivel de la 12ª costilla. Polo de bazo, indurado y doloroso. Hipoventilación en la base pulmonar izquierda. Vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin), con dos cicatrices.

Exámenes complementarios: glóbulos blancos: 15 700/mm³; hemoglobina: 8,4 g/dl; hematocrito: 31%. Función renal y hepatograma: normales. Serologías: virus de inmunodeficiencia humana (VIH), antígeno de superficie de hepatitis B (HBs Ag) y prueba serológica para sífilis (*venereal disease research laboratory*; VDRL, por sus siglas en inglés), negativas. Proteinograma: hipergammaglobulinemia policlonal. Hemocultivos, negativos.

Radiografía de tórax: imagen radiopaca en el campo medio e inferior izquierdo (Figura 1).

Tomografía de abdomen de alta resolución: se observó colección que desplazaba el bazo (Figura 2).

Ecografía abdominal: hígado heterogéneo. Bazo heterogéneo, con áreas hiperecogénicas. Adenopatías retroperitoneales.

Ecografía de tórax: se observó una formación heterogénea de 5 x 3 cm en la parrilla costal izquierda, en forma de reloj de arena, que se

prolongaba a través del espacio intercostal, con centro abscedado (Figura 3).

Con diagnóstico de sepsis con absceso esplénico, se medicó con antibióticos y se decidió la conducta quirúrgica.

Al ingresar a la cavidad abdominal, se constató, en el espacio subfrénico izquierdo, gran colección (1,5 L) de material caseoso mezclado con material hemático, que se extendía hasta el hiato esofágico. Sobre la cara lateral del bazo, se vio una formación blanquecina, sangrante, redondeada. Impresión salida de caseum. Pequeño bazo accesorio de 2 cm de diámetro. Por caída del hematocrito (24%) y los hallazgos, se realizó una esplenectomía, por lo cual se inició profilaxis con penicilina.

Al 8º día de internación, se interconsultó con Neumonología Infantil, quienes solicitaron

FIGURA 1. Radiografía de tórax. Imagen radiopaca de límites difusos en el campo medio e inferior izquierdo con signo de silueta, que borra el seno costo y cardiofrénico

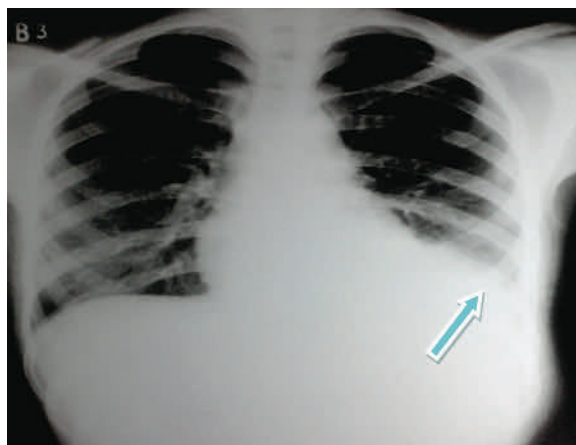


FIGURA 2. Tomografía axial computada de abdomen. Desplazamiento del bazo por una gran colección

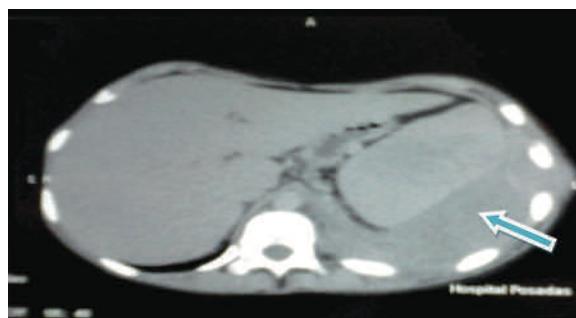
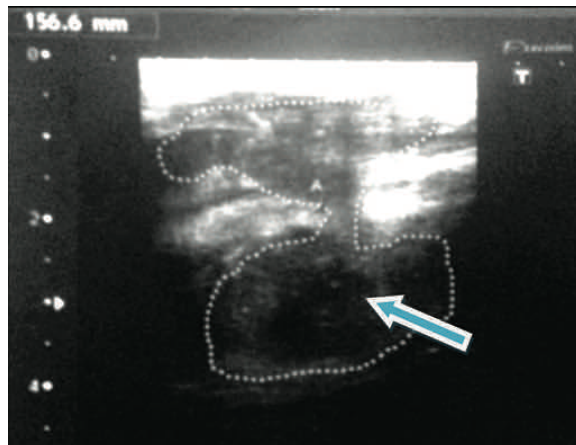


FIGURA 3. Ecografía torácica. Se observa una formación heterogénea de 5 x 3 cm en la parrilla costal izquierda, en forma de reloj de arena, que se prolonga a través del espacio intercostal, con centro abscedado



un examen microbiológico de esputo: tinción de Ziehl-Neelsen (ZN), negativa; cultivo, positivo (MGIT™ 960).

Prueba tuberculínica (2 UT/0,1 ml de PPD RT23): 12 mm.

Fondo de ojo: normal.

El estudio convencional de contactos fue negativo.

Con diagnóstico de tuberculosis diseminada de compromiso multiorgánico (pulmonar, peripleuritis, compromiso hepatoesplénico, ganglios retroperitoneales), se inició un tratamiento antituberculoso con 10 mg/kg/día de isoniácida (H), 15 mg/kg/día de rifampicina (R), 25 mg/kg/día de pirazinamida (Z) y 25 mg/kg/día de etambutol (E) más vitamina B₆.

A los 18 días, se recibió el cultivo de esputo: positivo para *M. tuberculosis*.

La lesión de partes blandas del tórax se tornó fluctuante, eritematosa, dolorosa; aumentó de tamaño y drenó espontáneamente. Impresionó gránulos de mijo. Se planteó la comorbilidad con actinomicosis.

A los 20 días de internación, se recibió el informe de anatomía patológica de bazo y secreción de partes blandas: parénquima esplénico alterado, sustituido por abscesos que rodeaban gránulos ovoides de color púrpura, que medían 100-300 µm, rodeados por un infiltrado linfoplasmocitario, polimorfonucleares y abundantes histiocitos espumosos que se disponían en playas. Focos de fibrosis densa. ZN, negativa. Colonias bacterianas, positivas para Gram, ácido peryódico de Schiff (*periodic acid*

Schiff; PAS, por sus siglas en inglés) y Giemsa (*Figura 4*).

Se confirmó la asociación de tuberculosis y actinomicosis.

Evaluación odontológica y ginecológica, normal. Se indicaron las vacunas antineumocócica y meningocócica. Se dio el alta en buen estado general, con drogas antituberculosas y penicilina.

COMENTARIO

La actinomicosis humana fue descrita, en 1891, por M. Wolf y J. Israel. Es una infección causada por varias especies de *Actinomyces*, bacterias anaerobias facultativas, constituyentes de la flora normal de la orofaringe, del tracto gastrointestinal y genital femenino. El *A. israeli* es el más habitual en las infecciones humanas.^{5,6}

La actinomicosis era frecuente en la era preantibiótica. Ha disminuido notablemente su incidencia. El 100% de las personas están colonizadas a los dos años de edad.^{6,7}

Es rara en pediatría; la mayoría se diagnóstica en las décadas medias de la vida.

A diferencia de nuestro caso, predomina en el género masculino.⁸⁻¹⁰

La desnutrición a cualquier edad constituye un factor desfavorable. Nuestra paciente estaba emaciada.^{11,12}

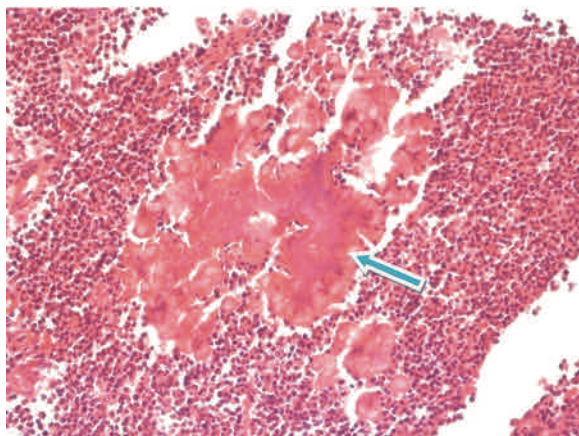
Los sitios más comunes de presentación son las regiones cervicofacial (de 60% a 40%), abdominopélvica (de 28% a 18%) y torácica (14%).¹³

Los *Actinomyces* causan infección cuando las barreras mucosas normales se alteran. Frecuentemente, lo hacen en conjunto con otros patógenos, que, por diversos mecanismos, colaboran en el desarrollo de la enfermedad. En el caso de nuestra paciente, existía la comorbilidad con la enfermedad tuberculosa.

La aspiración de secreciones nasofaríngeas es el fenómeno patogénico primario más aceptado para el desarrollo de actinomicosis torácica. Nuestra paciente tenía evaluación odontológica normal.^{8,14}

Existen tres manifestaciones clínicas que deben hacer sospechar la enfermedad: a) Evolución crónica: progresión a través de fronteras tisulares y formación de masas. El caso presentado llevaba 9 meses de evolución y presentó una tumoración en la pared torácica. b) Desarrollo de un trayecto fistuloso, que puede resolverse espontáneamente y después reaparecer, tal cual ocurrió en nuestro caso. Y, c) Infección refractaria o recidivante luego de un ciclo de antibióticos.

FIGURA 4. Anatomía patológica: histología. Microscopía: colonias de *Actinomyces*



Los signos y síntomas inespecíficos tempranos semejan a los de la tuberculosis.

A nivel pulmonar, se presenta como una neumonía, empiema o masa endobronquial. La implicación de la costilla es frecuente. Los lóbulos pulmonares inferiores son más afectados, como en el caso expuesto.

En la evolución, presentó un empiema necessitatis (extensión de la supuración desde la pleura o parénquima pulmonar hacia la pared torácica). Este último cuadro puede también ser causado por enfermedades infecciosas, entre ellas, la tuberculosis, lo que da lugar al diagnóstico diferencial con epipleuritis tuberculosa.

En nuestra paciente, la biopsia de bazo y ganglio abdominal no arrojó granulomas tuberculosos.

No se identificó un claro foco de contagio. El papá había fallecido por una sepsis que incluía enfermedad pulmonar. No se pudo conocer el agente etiológico.

El diagnóstico de actinomicosis suele retrasarse por la dificultad en el cultivo, la falta de los característicos gránulos de azufre y el no ser considerado este agente etiológico entre los patógenos productores de enfermedad pulmonar en niños y jóvenes. En nuestro caso, el diagnóstico se sospechó con la fistulización y se confirmó con la anatomía patológica del bazo y la comorbilidad con tuberculosis por el esputo.

Los diagnósticos diferenciales incluyen sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, tumor de Askin, linfoma, neurofibroma, linfangioma, leucemia.

En general, con una terapia apropiada, el pronóstico suele ser muy bueno, y se logra la curación en un alto porcentaje de los casos.

Se ha informado un rango de mortalidad del 0% al 28%, que depende del sitio de la infección, el tiempo para el diagnóstico y el lapso transcurrido hasta iniciar el tratamiento. La evolución de nuestra paciente fue favorable.⁸

CONCLUSIONES

La comorbilidad entre actinomicosis y tuberculosis es poco frecuente en pediatría. Responde adecuadamente a dosis altas de penicilina, aun en casos graves. Se remarca la importancia del diagnóstico y del tratamiento temprano para evitar las secuelas. ■

REFERENCIAS

1. Cabrejos Perotti K, Pascual Gazquez JF, Alfayate Miguelez S, Trujillo Ascanio A. Actinomicosis: a propósito de 2 casos clínicos. *An Pediatr (Barc)* 2012;77(6):424-5.
2. Torres Ibérico Ro, Escalante E. Actinomicosis. *Dermatol Peru* 1999;9(1):45-7.
3. Watt AJ. Chest wall lesions. *Paediatric Respir Rev* 2002;3(4):328-38.
4. Choi J, Koh WJ, Kim TS, Lee KS, et al. Optimal duration of IV and oral antibiotics in the treatment of thoracic actinomyces. *Chest* 2005;128(4):2211-7.
5. Sabbe LJ, Van De Merwe D, Schouls L, Bergmans A, Vaneechoutte M, et al. Clinical spectrum of infections due to the newly described actinomyces species *A. turicensis*, *A. radingae*, and *A. europaeus*. *J Clin Microbiol* 1999;37(1):8-13.
6. Mabeza GF, Macfarlane J. Pulmonary actinomyces. *Eur Respir J* 2003;21(3):545-51.
7. Kapotsis GE, Daniil Z, Klimopoulos S, Malagari K, et al. A painful and swollen right breast in a young male. *Eur Respir J* 2004;24(6):1066-8.
8. Kwong JS, Müller NL, Godwin JD, Aberle D, et al. Thoracic actinomyces: CT findings in eight patients. *Radiology* 1992;183(1):189-92.
9. Lee JP, Rudoy R. Pediatric thoracic actinomyces. *Hawaii Med J* 2003;62(2):30-2.
10. Benammar S, Helardot PG, Sapin E, Adamsbaum C, et al. Childhood actinomyces: report of two cases. *Eur J Pediatr Surg* 1995;5(3):180-3.
11. Chouabe S, Perdu D, Deslée G, Milosevic D, et al. Endobronchial actinomyces associated with foreign body: four cases and a review of the literature. *Chest* 2002;121(6):2069-72.
12. Endo S, Murayama F, Yamaguchi T, Yamamoto S, et al. Surgical considerations for pulmonary actinomyces. *Ann Thorac Surg* 2002;74(1):185-90.
13. Brook I. Actinomyces. En: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2011:1967-9.
14. Yeung VH, Wong QH, Chao NS, Leung MW, et al. Thoracic actinomyces in an adolescent mimicking chest wall tumor or pulmonary tuberculosis. *Pediatr Surg Int* 2008;24(6):751-4.

Infección grave por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible productor de leucocidina de Pantón-Valentine: reportes de dos casos

Severe infection by methicillin sensitive Staphylococcus aureus producing Pantón-Valentine leukocidin: reports of two cases

Dr. Martín Brizuela^a, Dra. Guadalupe Pérez^a, Dra. Silvina Ruvinisky^a, Dra. Claudia Sarkis^a, Dra. Romina Romero^b, Bqca. Alejandra Mastroianni^b, Dra. Lidia Casimir^b, Bqca. María E. Venuta^b, Bqca. Verónica Gómez Bonduele^b y Dra. Rosa Bologna^a

RESUMEN

Staphylococcus aureus es uno de los principales agentes etiológicos de infecciones en niños provenientes de la comunidad y del ámbito hospitalario. La gravedad de estos cuadros se asocia a factores de virulencia, entre los que se encuentra la leucocidina de Pantón-Valentine.

Tanto *Staphylococcus aureus* resistente como sensible a la meticilina producen esta leucocidina, aunque con frecuencia variable.

Presentamos a dos niños con infección grave por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina productor de leucocidina de Pantón-Valentine con complicaciones osteoarticulares y endovasculares.

Es fundamental la sospecha diagnóstica, el tratamiento antibiótico adecuado y el manejo quirúrgico precoz para mejorar el abordaje de estas infecciones.

Se debe mantener la vigilancia epidemiológica para detectar la frecuencia de las infecciones causadas por estas bacterias.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, leucocidina de Pantón-Valentine, resistencia a la meticilina, enfermedad invasiva.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is a major etiologic agent of infections in children from the community and the hospital setting. The severity of these conditions is associated with virulence factors, including the Pantón-Valentine leukocidin.

Both methicillin resistant and sensitive *Staphylococcus aureus* produce this leukocidin although with varying frequency.

We present two children with severe infection by sensitive *Staphylococcus aureus* producer of Pantón-Valentine leukocidin with musculoskeletal and endovascular complications.

It is essential the suspected diagnosis, appropriate antibiotic treatment and early surgical management to improve the approach of these infections.

Epidemiological surveillance should be maintained to detect the frequency of infections caused by these bacteria.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, Pantón-Valentine leukocidin, methicillin resistance, invasive disease.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e237>

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* (*Sa*) son una importante causa de consulta y morbilidad en la edad pediátrica.¹

Sa produce toxinas que provocan destrucción celular y daño tisular, enterotoxinas asociadas a intoxicación con alimentos contaminados y exotoxinas relacionadas con el síndrome de shock tóxico estafilocócico.¹

La leucocidina de Pantón-Valentine (*Pantón-Valentine leukocidin*; PVL, por sus siglas en inglés) es una toxina de *Sa* considerada uno de los factores de virulencia más importantes.² Ha sido relacionada con cuadros de miositis graves y neumonía necrotizante.^{3,4}

Estudios de epidemiología molecular realizados en nuestro medio han identificado la PVL en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SaMR) y en *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SaMS).⁵

Se presentan, a continuación, dos niños hospitalizados en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" con infecciones graves por SaMS productores de PVL.

Paciente 1

Niña de 9 años de edad previamente sana y con vacunas completas, que consultó a la Guardia por fiebre e impotencia funcional de la pierna izquierda de 72 horas de evolución. Presentaba el antecedente de traumatismo en el mismo miembro una semana antes.

La paciente se encontraba taquicárdica (155 latidos por minuto) e hipotensa (95/40 mmHg) con dificultad respiratoria, por lo que ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con

-
- a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital de Pediatría "Profesor Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
b. Servicio de Microbiología. Hospital de Pediatría "Profesor Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Martín Brizuela, martin.brizuela1984@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-10-2015

Aceptado: 23-12-2015

diagnóstico de *shock* séptico secundario a artritis séptica de cadera con distrés respiratorio. Requirió 0,2 gammas/kg/minuto de noradrenalina y asistencia respiratoria mecánica (ARM). Luego de la obtención de los hemocultivos, inició un tratamiento con 100 mg/kg/día de ceftriaxona cada 24 horas, 30 mg/kg/día de clindamicina cada 8 horas y 60 mg/kg/día de vancomicina cada 6 horas.

En la ecografía de cadera, se observó la presencia de líquido intraarticular y, en la radiografía de tórax, se observó un infiltrado intersticio-alveolar bilateral con borramiento del seno cardiofrénico izquierdo (*Figura 1*). Se realizó un drenaje de la cadera izquierda con cultivo del material obtenido.

A las 24 horas de internación, se informaron hemocultivos y líquido articular positivos para SaMS, por lo que se adecuó el tratamiento antibiótico a 150 mg/kg/día de cefalotina cada 6 horas endovenosa. A los 5 días de tratamiento antibiótico adecuado, persistía con bacteriemia y colección en la cadera izquierda evaluada por ecografía, por lo que se realizó una nueva *toilette* quirúrgica.

A la semana de internación, se realizó un ecocardiograma, que fue normal y, mediante ecodoppler, se diagnosticó trombosis de la vena ilíaca interna, femoral y safena izquierda.

La paciente requirió ARM durante 8 días e inotrópicos durante 2 días. Permaneció internada en UCI por 20 días y se otorgó el alta médica luego de 55 días de internación.

Recibió 6 semanas de tratamiento con cefalotina endovenosa y, posteriormente a cumplir 6 meses de tratamiento oral, con 100 mg/kg/día de cefalexina cada 6 horas por el diagnóstico de osteomielitis aguda de fémur derecho y neumonía necrotizante por SaMS asociada a foco endovascular.

Tuvo buena evolución clínica durante la internación. A los 2 meses del egreso hospitalario, presentó una fractura patológica del fémur, que requirió inmovilización con yeso pelvipédico durante 6 meses.

Paciente 2

Varón de 7 años de edad previamente sano, con fiebre de 72 h de evolución, impotencia funcional y dolor al mover la pierna izquierda.

Al momento del ingreso, se realizó una ecografía de ambas caderas, que mostró líquido en la cadera izquierda y trombosis en la desembocadura de la vena safena izquierda en la vena femoral común izquierda. Se encontraba taquicárdico (155 latidos por minuto) y taquipneico con 40 respiraciones por minuto, por lo que, luego de la toma de hemocultivos, se medicó con 100 mg/kg/día de ceftriaxona endovenosa cada 24 horas y 60 mg/kg/día de vancomicina endovenosa cada 6 horas, suponiendo que el cuadro era sepsis de la comunidad con foco osteoarticular y

FIGURA 1. Radiografía de tórax: infiltrado intersticio-alveolar bilateral con borramiento de seno cardiofrénico izquierdo

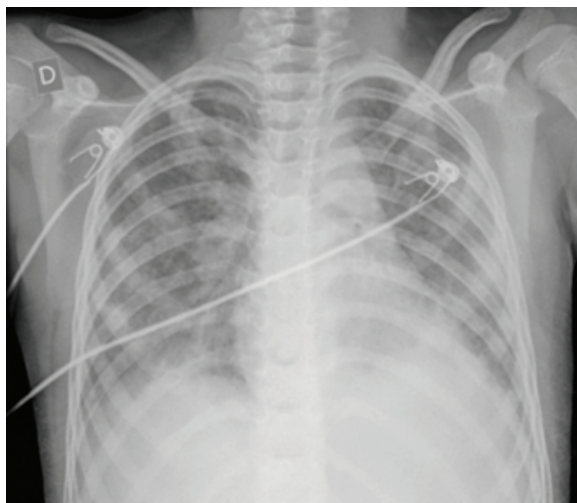
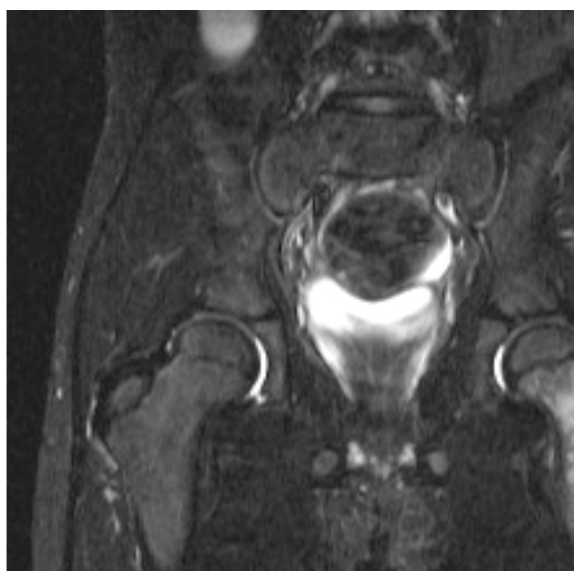


FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear de cadera. Hiperintensidad en metáfisis proximal del fémur izquierdo en T1



endovascular. Se realizó una artrotomía de cadera y se envió material para cultivo.

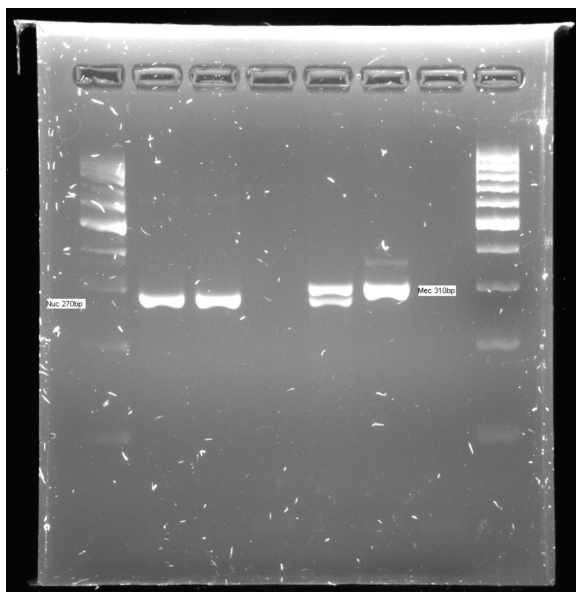
A las 48 horas, se identificó SaMS en hemocultivos y líquido articular, por lo que se adecuó el tratamiento con 150 mg/kg/día de cefalotina cada 6 horas endovenosa.

El paciente persistió con coxalgia luego de una semana de tratamiento antibiótico adecuado y drenaje articular, por lo que se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN), que mostró hiperintensidad de la señal en el cuello y metáfisis proximal del fémur izquierdo, con refuerzo con gadolinio compatible con osteomielitis (Figura 2). Se completaron 3 semanas de tratamiento parenteral con cefalotina y, luego, 150 mg/kg/día de cefalexina cada 6 horas por vía oral durante 6 meses.

No presentó eventos adversos asociados a la medicación y tuvo buena evolución clínica con recuperación de la movilidad del miembro sin secuelas.

En ambos casos, se realizó la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) en las cepas aisladas en hemocultivos y se identificó la producción de PVL con la presencia de gen LPV y gen 16s DNAr (Figura 3).

FIGURA 3. Reacción en cadena de polimerasa Multiplex Gen *Mec* /Nuc. Electroforesis en gel de agarosa al 2,5% con bromuro de etidio



Calle 2 y 3: aislamientos clínicos (SaMS). Calle 4 y 7: control negativo. Calle 5: control positivo (SaMR). Calle 6: SCNMR. Calle 1 y 8: marcador de peso molecular 100 bp
SaMS: *Staphylococcus aureus* metilino sensible.
SaMR: *Staphylococcus aureus* metilino resistente.
SCNMR: *Staphylococcus coagulans* negativo metilino resistente.

DISCUSIÓN

Sa es uno de los agentes etiológicos involucrados con mayor frecuencia en infecciones de la piel y las partes blandas, osteoarticular, miositis y abscesos en niños provenientes de la comunidad y del ámbito hospitalario a nivel mundial. Estas infecciones, frecuentemente, requieren un tratamiento clínico-quirúrgico, internación prolongada y presentan alta morbilidad.^{2,6}

Con menor frecuencia, produce neumonía necrotizante con empiema pleural, trombosis venosa y cuadros de sepsis o *shock* séptico secundario, tal como la forma de presentación de nuestros dos pacientes.⁶

La gravedad del cuadro clínico se relaciona con la presencia de distintos factores de virulencia de *Sa*, entre los que se destacan las toxinas que producen destrucción tisular, adherencia a los tejidos y colonización.^{1,7}

La PVL es una exotoxina involucrada en la destrucción de los leucocitos mediante la formación de poros en la membrana celular. Es transmitida entre cepas por bacteriófagos y codificada por dos genes: *lukF PV* y *lukS PV*. A nivel mundial, se describe la producción de PVL por casi todas las cepas de SaMR y, en menor proporción, por SaMS.⁷

En un estudio realizado en nuestro país en el que predominaron las infecciones graves de la piel y las partes blandas, osteomielitis y sepsis secundaria, se detectó la PVL en el 60% de los aislamientos de SaMS de la comunidad y del ámbito hospitalario.⁵

Actualmente, existe controversia acerca del rol de la PVL en la gravedad de las infecciones por *Sa*.

En los estudios de Lipinska et al. y Kobayashi et al., en los que se inoculó PVL y placebo a conejos, se observó que la reacción inflamatoria producida fue similar en ambos grupos. Los autores concluyeron que múltiples factores diferentes de la PVL estarían asociados a la gravedad de las infecciones producidas por *Sa*.^{3,4}

Wehrhahn et al., observaron que la producción de toxinas diferentes a la PVL se asoció a infecciones de mayor gravedad por *Sa* en adultos. Las infecciones causadas por SaMS fueron más graves que las producidas por SaMR.⁸

Shallcross et al., realizaron una revisión sistemática con estudios que describían la frecuencia de PVL en pacientes con infecciones por *Sa*. Concluyeron que las cepas de *Sa* con PVL se encontraron asociadas con más frecuencia a

infecciones de la piel y las partes blandas, más requerimientos de drenaje quirúrgico y mayor morbilidad.⁹

El inicio del tratamiento antibiótico adecuado y el drenaje quirúrgico precoz de las colecciones y abscesos en pacientes con infecciones graves por *Sa* son fundamentales.¹⁰

Paganini et al., documentaron el predominio de SaMR en las infecciones invasivas por *Sa* en niños en Argentina.¹¹ Es conveniente la cobertura antibiótica de SaMR en infecciones producidas probablemente por este microorganismo. Los dos niños presentados recibieron cobertura antibiótica empírica por la sospecha de infección por SaMR.

El antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones producidas por SaMS es la cefalotina por su efecto bactericida mediante el bloqueo de las proteínas de unión a la penicilina (*penicillin binding proteins*; PBP, por sus siglas en inglés) que participan en la síntesis de la pared celular bacteriana.¹²

La clindamicina actúa inhibiendo la síntesis proteica de *Sa* con probables efectos supresivos en la producción de PVL.^{13,14}

Se informa, en la literatura, el uso combinado de clindamicina con antibióticos betalactámicos para disminuir la producción de toxina, con resultados favorables.¹⁵

En el caso de los pacientes que acá presentamos, se utilizó monoterapia con cefalotina porque la documentación de la producción de PVL fue tardía, independientemente de que ambos pacientes tuvieron buena evolución clínica.

CONCLUSIONES

Se debe mantener la vigilancia epidemiológica para conocer la sensibilidad antibiótica y la producción de PVL en los clones de *Sa* que predominan a nivel local para ajustar el tratamiento empírico y específico ante este tipo de infecciones de alta morbimortalidad. ■

REFERENCIAS

- Musher DM, Lamm N, Darouiche RO, Young EJ, et al. The current spectrum of *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)* 1994;73(4):186-208.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359(9308):753-9.
- Linpinska U, Hermans K, Meulemans L, Dumitrescu O, et al. Pantone-Valentine leukocidin does play a role in the early stage of *Staphylococcus aureus* skin infections: a rabbit model. *PLoS One* 2011;6(8):e22864.
- Kobayashi SD, Malachowa N, Whitney AR, Braughton KR, et al. Comparative analysis of USA300 virulence determinants in a rabbit model of skin and soft tissue infection. *J Infect Dis* 2011;204(6):937-41.
- Sola C, Saka HA, Vindel A, Bocco JL. High frequency of Pantone-Valentine leukocidin genes in invasive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains and the relationship with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Córdoba, Argentina. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(4):281-6.
- David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3):616-87.
- Cameron DR, Howden BP, Peleg AY. The interface between antibiotic resistance and virulence in *Staphylococcus aureus* and its impact upon clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 2011;53(6):576-82.
- Wehrhahn MC, Robinson JO, Pascoe EM, Coombs GW, et al. Illness severity in community onset invasive *Staphylococcus aureus* infection and the presence of virulence genes. *J Infect Dis* 2012;205(12):1840-8.
- Shallcross LJ, Frangaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Pantone-Valentine leukocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13(1):43-54.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SR, Daum RS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):e18-55.
- Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, Ezcurra G, et al. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(5):397-403.
- Stevens D, Ma Y, Salmi D, McIndoo E, et al. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007;195(2):202-11.
- Paramythiotou E, Souli M, Galani I, Giamarellou H, et al. Success stories about severe pneumonia caused by Pantone-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*. *Braz J Infect Dis* 2014;18(3):341-5.
- Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2007;45 (Suppl 3):S184-90.
- Obando I, Croche B, Madrid D, Neth OL. Osteomielitis aguda por *Staphylococcus aureus* sensible a la metilina productor de leucocidina de Pantone-Valentine asociada a trombosis venosa profunda y embolismos pulmonares sépticos en dos pacientes pediátricos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(7):550-9.

Dermatitis numular: presentación de dos casos pediátricos

Nummular dermatitis: report of two cases in children

Dr. Jacinto Martínez-Blanco^a, Dra. Verónica García-González^a, Dr. Javier González-García^b y Dra. Cristina Suárez-Castañón^c

RESUMEN

La dermatitis o eccema numular es una patología poco frecuente en pediatría. El cuadro se caracteriza por un inicio con diminutas pápulas y vesículas eritematovioláceas que confluyen en placas exudativas de forma circular y evolucionan a placas eccematosas o liquenificadas de forma discoide o anular. Aparecen, predominantemente, en superficies extensoras de las extremidades, aunque pueden encontrarse en el tronco, las manos o los pies. El diagnóstico es clínico; solo en casos con mala evolución pueden ser necesarias pruebas complementarias. La base del tratamiento son los corticoides tópicos y, si se encuentra un desencadenante infeccioso, el tratamiento de la causa. Su evolución suele ser crónica o recidivante. Se presentan dos casos clínicos en población pediátrica con la finalidad de difundir entre los pediatras su conocimiento y manejo.

Palabras clave: dermatitis numular, eccema numular.

ABSTRACT

Nummular eczema or dermatitis is an uncommon paediatric pathology. It is presented as red-purplish small papules and vesicles that join to form exudative circular patches and then to eczematous or lichenified patches with discoid shape. The lesions appear predominantly on the extensor surface of extremities, although they can appear in trunk, hands or feet. This pathology has a clinical diagnosis; only few cases require complementary test. The topical corticosteroids are the mainstay of the treatment, and the causal treatment whether an infectious trigger is found. The patients have chronic or recurrent evolution. We report two cases in children with the aim of spreading knowledge among pediatricians.

Key words: nummular dermatitis, nummular eczema.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e241>

a. Centro de Salud "El Coto".

b. Médico interno residente de Pediatría, Hospital de Cabueñes.

c. Centro de Salud "Severo Ochoa".
Gijón. Asturias. España.

Correspondencia: Dr. Jacinto Martínez-Blanco,
jacintomartinezblanco@hotmail.com.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-10-2015

Aceptado: 27-1-2016

INTRODUCCIÓN

La dermatitis numular, también denominada eccema discoide o numular, es una patología poco frecuente en pediatría.¹⁻⁷ A pesar de haber sido descrita hace muchos años, inicialmente por Rayer³ en 1845 y luego por Devergie,⁸ quien introdujo el término en 1857, son muy pocos los trabajos publicados en relación con ella.¹ El término "numular" viene de *nummus*,^{1,2,5,7} "moneda" en latín, y se refiere a la forma que adoptan las lesiones. A continuación, se detallan dos casos clínicos.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Niña de 4 años sana, correctamente vacunada, con dermatitis atópica como único antecedente de interés, sin infecciones respiratorias ni gastrointestinales los días previos, que consultó por placas circulares de aspecto eritematocostroso con disposición bilateral y simétrica e intensamente pruriginosas situadas, sobre todo, en las extremidades y, en menor cuantía, en el tronco (*Figura 1*). Presentaba eritema por dermatitis atópica en la región púbica.

Se inició un tratamiento con amoxicilina-clavulánico oral (50 mg/kg/día en tres dosis) y mupirocina tópica (3 aplicaciones/día) por sospecha de sobreinfección bacteriana, así como medidas higiénicas (fundamentalmente, evitar el contacto con irritantes) e hidrocina oral (1,5 mg/kg/día en tres dosis) para el prurito. No se obtuvo mejoría a la semana de evolución, por lo que se cambió a prednicarbate tópico (1 aplicación/día). Persistió la mala evolución al cabo de una semana del inicio de su aplicación y se derivó a consulta con Dermatología Infantil, que confirmó el diagnóstico y se inició el tratamiento con prednisona oral (1 mg/kg/día en 1 dosis), a pesar de no ser un tratamiento habitual y debido a la intensa interferencia del prurito de este caso con el sueño y con la vida de relación de la niña afectada.

De nuevo, la evolución fue desfavorable. Se suspendió dicha medicación al cabo de diez días y se pasó a pimecrolimus diario (2 aplicaciones/

día) durante 2 semanas y, posteriormente, 2 días a la semana durante 3 meses. Se suministraron guantes de algodón para mitigar el rascado nocturno, con evidente mejoría, y tuvo, hasta la actualidad, algún brote escaso y poco intenso.

FIGURA 1. Caso 1. Placas circulares de aspecto eritematocostroso con disposición bilateral y simétrica, localizadas preferentemente en las extremidades y, en menor cuantía, en el tronco.

A: vista dorsal. B: vista de frente



Caso 2

Niño de 8 meses de vida sano, correctamente vacunado, sin antecedentes de interés, sin infecciones respiratorias ni gastrointestinales los días previos, que consultó por lesiones circulares eritematoescamosas de bordes bien definidos y de distribución simétrica en ambos antebrazos, sin otros síntomas asociados (Figura 2A). Se pautó el tratamiento con prednicarbato tópico (1 aplicación/día) durante 10 días, con buena evolución (Figura 2B). Al mes siguiente, tuvo un nuevo brote, también en los brazos, con buena respuesta al tratamiento corticoideo tópico.

DISCUSIÓN

La dermatitis numular es una patología puramente dermatológica, que no afecta a otros sistemas.^{7,9} Es más común en varones,^{1,2,4,7,9,10}

FIGURA 2. Caso 2. A: Brote inicial consistente en placa de dermatitis numular, circular, eritematoescamosa de bordes bien definidos en superficie extensora del antebrazo. B: Evolución tras 7 días de tratamiento con corticoide tópico.



aunque algún autor considera que es más frecuente en mujeres.¹¹ En cuanto a su incidencia, aparece un pico entre los 15 y los 25 años de edad y un segundo pico a los 50-65 años.^{4,5,7} Es poco frecuente en niños, aunque algunos autores consideran que es una entidad infradiagnosticada y, por tanto, común en la infancia, especialmente en los primeros 5 años de vida.^{1,2,4,9}

Se estima una prevalencia de 2 por mil a nivel mundial,^{7,9} lo que constituye entre el 2,7% y el 3,7% de las primeras consultas de Dermatología Infantil.^{2,9} Es más frecuente en los meses de invierno y primavera.^{1,6,7,9,11}

Algunos autores la reconocen como una entidad propia,^{1,2,5,7,9} mientras otros la consideran una forma atípica de dermatitis atópica.^{3,4}

Se caracteriza por la presencia de placas eccematosas o liquenificadas (engrosamiento de la piel y acentuación de los pliegues a consecuencia de la cronicidad y el prurito persistente) en forma de moneda, que presentan una evolución crónica o recidivante. Su etiología es desconocida y, tal vez, multifactorial (trastornos físicos, químicos, de contacto, genéticos y de estrés).^{1-6,9-11}

Recientemente, se da importancia a los desencadenantes infecciosos, sobre todo de origen dental y de vías respiratorias, así como a alérgenos ambientales,^{1,5,10,11} que pueden ser diferentes en el niño y en el adulto. Puede asociarse con dermatitis de contacto, debido a la alteración de la barrera cutánea.^{3,7,10,12} El cuadro se inicia con diminutas pápulas y vesículas eritematosas o violáceas, que confluyen y forman placas exudativas, que alcanzan un tamaño de 1 a varios centímetros, de forma anular, que, a medida que se desvanecen, dejan lesiones secas, hipo o hiperpigmentadas.^{1,3-5,7,10} Se localizan con más frecuencia en la superficie extensora de las extremidades, principalmente las piernas, aunque pueden encontrarse en el tronco, las manos o los pies; la cara y el cuero cabelludo no suelen estar afectados.^{1-7,10,11} Generalmente, son lesiones múltiples y simétricas.^{1,2,7}

Magaña et al.,¹ consideran que el eczema del pezón es la misma dermatitis numular porque, a pesar de su localización peculiar, la morfología, la histología, la evolución y la respuesta al tratamiento son similares. En ocasiones, la dermatitis numular puede ir acompañada de intenso prurito, sobre todo nocturno.^{4,7,10,11}

En cuanto al diagnóstico, es fundamentalmente clínico, con pápulas circulares u ovales, eritema, vesículas, trasudado seroso, excoriaciones, liquenificación, prurito,^{1,2,5,7,10} y estos elementos

pueden estar presentes simultánea o sucesivamente.¹ No precisa la realización de pruebas, excepto en casos muy recurrentes o crónicos, en los que estaría indicado realizar pruebas del parche o epicutáneas^{5,7,10,12} para descartar dermatitis de contacto superpuesta.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con las siguientes patologías:^{1,5-7,10,11}

- Dermatitis atópica típica: El diagnóstico diferencial vendrá dado por la morfología de las lesiones y su distribución (teniendo en cuenta la edad en el caso de la dermatitis atópica típica).
- Pitiriasis alba: Con escaso o nulo prurito, se manifiesta, preferentemente, en épocas estivales, mínima descamación y evoluciona con cambio de localización, pero no de expresión clínica.
- Tiña corporis: Se diferencian por su crecimiento centrífugo con aclaramiento central y bordes activos. Distribución asimétrica (si presenta más de una lesión). En caso de duda diagnóstica, estaría indicado el estudio micológico.
- Dermatitis de contacto: Localizada en el sitio de contacto. Respuesta a la supresión del alérgeno involucrado y al tratamiento tópico esteroideo. En caso de dermatitis numular de muy mala evolución, se debe descartar la asociación de ambas.
- Psoriasis guttata: Escamas y distribución características. A veces, asociada a infección estreptocócica.
- Dermatitis facticia o artefacta: Puede simular cualquier tipo de lesión. Su localización en zonas accesibles y la rápida curación con la oclusión o impedimento de acceso la distingue.

El tratamiento es similar al de la dermatitis atópica típica y está dirigido a rehidratar la piel, reparar la barrera epidérmica, reducir la inflamación y el tratamiento de la infección, si la hubiere.^{7,10}

No existe un esquema terapéutico aceptado por todos.¹

Se recomienda lo siguiente:

Como tratamientos de primera línea:

- Evitar baños calientes; no usar jabón sobre las lesiones^{6,7} y utilizar, preferentemente, jabones *syndet* (contracción de *synthetic detergent*).¹⁰ También pueden emplearse los baños de avena para mitigar el prurito.
- Evitar restricciones alimentarias injustificadas.

- Ropa de algodón.
- Cremas emolientes, especialmente tras el baño, que ha de ser de corta duración y temperatura moderada.^{2,7,10,11}
- Corticoides tópicos.^{1,2,5-7,10,11} Con frecuencia, se requieren corticoides de mediana o alta potencia.
- Antihistamínicos orales si hay prurito (preferentemente, de 1ª generación por su efecto sedante).^{2,3,5-7,11}
- Antibióticos o antifúngicos tópicos si hay infección secundaria.^{2,5,7,11} En ocasiones, es necesario emplearlos en combinación con el corticoide tópico.

Como tratamientos en casos seleccionados, especialmente rebeldes:

- Antibióticos orales.^{1,2,5} Es importante descartar y tratar infecciones bacterianas, sobre todo dentales y respiratorias.
- Corticoides tópicos con oclusión.¹⁰
- Inmunomoduladores¹¹ en casos resistentes.
- Fototerapia-luz solar.^{5,7,10}
- Corticoides orales.^{5,6,10,11}
- Metotrexato.^{7,10,11}

Su evolución es crónica y recurrente.^{2,7,10,11} Según Magaña-García et al., un tercio presenta buena evolución y remite; otra tercera parte experimenta recidivas constantes y la última no responde a los tratamientos habituales.¹ Según el estudio de Jiamton et al., en 2 años de seguimiento, un 22% de los casos estaban asintomáticos, un 25% tuvieron períodos sin clínica y el 53% solo permanecieron sin lesiones con tratamiento.¹¹

CONCLUSIONES

La descripción de estos casos clínicos pretende difundir el conocimiento de esta patología entre los pediatras, dada la escasa bibliografía disponible sobre esta entidad en niños.

Es importante destacar lo siguiente:

- El diagnóstico de la dermatitis numular es fundamentalmente clínico.
- Su tratamiento se basa, sobre todo, en fármacos tópicos.
- La evolución es hacia la cronicidad con recidivas en la mayoría de los casos. ■

REFERENCIAS

1. Magaña García M, Vázquez R, González Campos N. Dermatitis numular en la niñez. *Rev Méd Hosp Gen Méx* 1994;57(4):146-50.
2. Alemán-Hernández L, Guzmán-Ramírez A, Mena-Cedillos CA. Dermatitis microbiana numular. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1998;55(2):83-8.
3. Krupa Shankar DS, Shrestha S. Relevance of patch testing in patients with nummular dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71(6):406-8.
4. Pugiarello S, Cozzi A, Gisoni P, Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(1):12-20.
5. Taberner R. Eczema numular: en todo tipo de piel [Internet]. Dermapixel. Blog de dermatología cotidiana; 2013. [Acceso: 17 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.dermapixel.com/2013/05/eczema-numular-en-todo-tipo-de-piel.html>.
6. Halberg M. Nummular eczema. *J Emerg Méd* 2012;43(5):e327-8.
7. Miller JL. Nummular dermatitis [Internet]. New York: Medscape; 2015. [Acceso: 12 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1123605-overview#showall>.
8. Devergie MG. *Traité pratique des maladies de la peau*. 2ª ed. París: Masson; 1857.
9. Magaña García M, Vázquez R, González Campos N. Dermatología pediátrica en el Hospital General. Frecuencia de las enfermedades de la piel del niño en 10.000 consultas, 1990-1994. *Rev Méd Hosp Gen Méx* 1995;58(3):124-30.
10. Zirwas MJ. Nummular eczema [Internet]. UpToDate; 2014. [Acceso: 21 de enero de 2016]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/nummular-eczema?source=search_result&search=Nummular+eczema&selectedTitle=1~18
11. Jiamton S, Tangjaturonrusamee C, Kulthanan K. Clinical features and aggravating factors in nummular eczema in Thais. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31(1):36-42.
12. Bonamonte D, Foti C, Vestita M, Ranieri LD, et al. Nummular eczema and contact allergy: a retrospective study. *Dermatitis* 2012;23(4):153-7.

Complicaciones pulmonares de la neumonía química.

A propósito de un caso

Pulmonary complications of chemical pneumonia; a case report

Dra. Semiha Bahceci Erdem^a, Dr. Hikmet T. Nacaroglu^a, Dra. Rana Isgüder^b, Dra. Canan S. Unsal Karkiner^a, Dr. Hüdaaver Alper^c y Dra. Demet Can^a

RESUMEN

La aspiración de hidrocarburos puede causar un daño significativo a los pulmones al inducir una respuesta inflamatoria, alveolitis exudativa hemorrágica y pérdida de la función del tensioactivo pulmonar. El efecto secundario más grave de la aspiración de hidrocarburos es la neumonía por aspiración. Anteriormente se han notificado casos de neumotórax, neumatocele, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), absceso pulmonar, fístula broncopleurales, derrame pleural bilateral hemorrágico y pionesumotórax.

En este artículo presentamos el caso de un paciente hospitalizado debido a neumonía por aspiración que desarrolló pleuritis y neumotórax después de ingerir disolvente para pintura.

Se presenta este caso ya que raramente se ha informado en niños como causa de complicaciones pulmonares diferentes. Es necesario evaluar integralmente a los pacientes con complicaciones asociadas a la intoxicación por hidrocarburos. Debe evitarse el alta hospitalaria temprana de los pacientes, quienes deben ser controlados durante, al menos, 48 horas, aunque no tengan síntomas respiratorios. Debe considerarse que los pacientes con neumonía química pueden tener complicaciones pulmonares graves.

Palabras clave: neumonía por aspiración, hidrocarburos, intoxicación, derrame pleural, neumotórax.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e245>

INTRODUCCIÓN

Los hidrocarburos son un grupo heterogéneo de sustancias compuestas principalmente por moléculas de carbono e hidrógeno. En la vida moderna son bastante abundantes. Algunos de

los hidrocarburos más frecuentemente utilizados son la nafta, el aceite lubricante, el aceite para motor, el aguarrás, el líquido para encendedores, la nafta, la parafina y el querosén.¹ Los disolventes para pintura están en el grupo de hidrocarburos volátiles. Las intoxicaciones agudas por hidrocarburos suelen causar neumonía química y, raramente, producen neumatocele, absceso pulmonar, derrame pleural y SDRA.^{1,2} Si bien en los niños es frecuente observar intoxicación por hidrocarburos, previamente no se han notificado muchos casos pediátricos de neumonía, pleuritis y neumotórax. A continuación presentamos el caso de un niño con neumonía química grave junto con pleuritis y neumotórax como resultado de la ingesta de disolvente para pintura.

PRESENTACIÓN DE UN CASO

Se observó que un paciente masculino de 9 años de edad con retraso mental había sido hospitalizado una semana antes en otro centro asistencial, donde fue tratado con antibióticos después de tener disnea tras beber accidentalmente disolvente para pintura de un vaso que sus padres habían dejado en el lugar. Dado que no presentaba mejoría clínica ni radiológica, sino por el contrario había empeorado, se lo trasladó a nuestro hospital. Sus antecedentes pre- y posnatales no presentaban incidentes. Según su familia, el retraso mental se hizo evidente al mes de vida durante su primera hospitalización por convulsiones febriles. Los antecedentes familiares eran inespecíficos, excepto en el caso de su padre, que había tenido epilepsia. En el examen físico se observó que su peso y talla estaban en el percentilo 25-50, tenía fiebre de 37,9 °C, pulso: 152 lpm, frecuencia respiratoria: 42 rpm, presión arterial: 123/83 mmHg, SaO₂: 80%, tiraje subcostal e intercostal; durante la auscultación se detectó disminución de los ruidos respiratorios en las zonas basales y crepitantes bilaterales. El examen del resto de los aparatos y sistemas era normal. En la radiografía de tórax se observaron infiltrados pulmonares bilaterales

a. Departamento de Alergia Pediátrica, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.

b. Departamento de Cuidados Intensivos, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.

c. Departamento de Radiología, Facultad de Medicina de la Ege Üniversitesi, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:

Dr. Hikmet T. Nacaroglu: tekin212@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 4-11-2015

Aceptado: 22-1-2016

en la base pulmonar (*Figura 1a*). En la ecografía torácica se observó un derrame de 2,2 mm en la cavidad pleural izquierda y uno de 13,2 mm en la cavidad pleural derecha. En un principio se planificó la supervisión del paciente con tratamiento antibiótico y drenaje en caso de aumento del derrame. Pero repentinamente, al tercer día de hospitalización, la dificultad respiratoria empeoró y se observó que el derrame había aumentado; además, en una radiografía de tórax se identificó neumotórax (*Figura 1b*). En la tomografía computada (TC) torácica, el derrame pleural llegaba a 26 mm y se extendía hasta el vértice pulmonar, y en la parte anterior del derrame llamó la atención una amplia densidad de aire (neumotórax) (*Figura 2*). Se determinó la presencia de áreas consolidadas y broncogramas aéreos en el lóbulo inferior derecho y de densidades de aire en el área consolidada del lóbulo medio. Se observaron opacidades compatibles con la consolidación prevalente de la lingula y los segmentos del lóbulo inferior del pulmón izquierdo. Sobre la base de la evidencia radiológica se consideró que se trataba de neumonía necrosante. En la base del pulmón izquierdo se observó un derrame pleural mínimo, de 7 mm. Al paciente se le colocó una sonda de drenaje torácico, y el líquido drenado fue compatible con la exudación distintiva. Las características bioquímicas y el pH del exudado no coincidían con empiema y, dado que el cultivo fue negativo, se descartó que se tratara de un empiema. El paciente continuó con la sonda torácica durante cinco días, y se la retiró una vez que el neumotórax había mejorado. Durante el seguimiento, se inició tratamiento con nebulización de acetilcisteína y un programa de fisioterapia debido a que el paciente tenía atelectasia. El paciente se recuperó

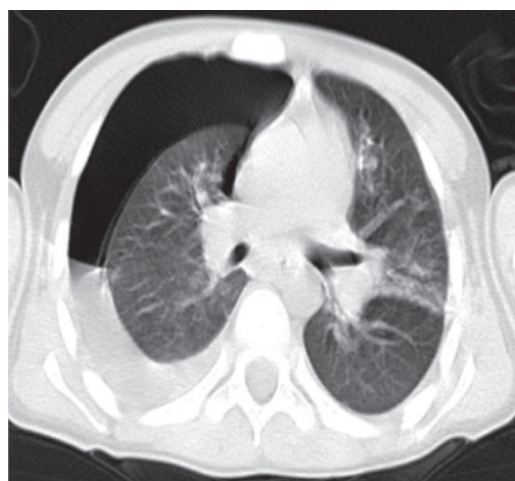
satisfactoriamente después del tratamiento inicial con oxígeno inhalado, antibióticos por vía intravenosa, esteroides y salbutamol inhalados y tratamiento complementario sin secuelas pulmonares residuales. Una vez que los síntomas mejoraron notablemente, a los 40 días, el paciente fue dado de alta.

DISCUSIÓN

El disolvente para pintura incluye una mezcla de isómeros del xileno. El tolueno y el xileno son hidrocarburos aromáticos utilizados frecuentemente como disolventes en la fabricación de productos farmacéuticos, pinturas y químicos.¹ El uso descuidado de sustancias tóxicas por parte de los padres, que los guardan en envases de agua, de jugos de frutas o de bebidas cola, podría facilitar la ingesta accidental por parte de los niños. Nuestro paciente bebió accidentalmente el disolvente para pintura que sus padres habían dejado en un vaso creyendo que era agua. Las intoxicaciones por hidrocarburos son unas de las más graves en los niños. La neumonía química es la complicación más frecuente de la intoxicación por hidrocarburos. En la mayoría de los casos, la neumonitis química es de tipo intersticial y bilateral.²⁻⁴ Finalmente, el resultado de la aspiración de hidrocarburos es la inflamación intersticial, hemorragia y edema intraalveolar, hiperemia, necrosis de los bronquios y necrosis vascular.^{5,6} La alveolitis hemorrágica y la necrosis de los bronquios y vascular pueden causar derrame pleural hemorrágico, una situación raramente notificada.⁷

FIGURA 2. TC torácica donde se observa derrame pleural y neumotórax en la parte anterior del derrame.

FIGURA 1A-B. a) Infiltrado pulmonar bilateral en radiografía de tórax de la base pulmonar, b) neumotórax en radiografía de tórax.



Tras una intoxicación, ocurren efectos respiratorios como resultado de la aspiración y la ingesta, lo que produce neumonitis lipoidea que aumenta la presión transpulmonar. Cuando la presión transpulmonar supera la resistencia de las vías respiratorias terminales no cartilaginosas y los sacos alveolares, puede dañarse el epitelio respiratorio. La disrupción de la integridad del epitelio permite que ingrese aire al intersticio, lo que provoca enfisema pulmonar intersticial. La presión transpulmonar elevada de manera persistente facilita la disección del aire hacia la pleura visceral o el hilio a través de los espacios peribronquial y perivascular. La ruptura de la superficie pleural permite que el aire de la adventicia se descomprima en el espacio pleural, dando lugar al neumotórax.⁸

El neumotórax, el neumatocele, el pionesumotórax, el SDRA o la fístula broncopleurales son algunas de las complicaciones pulmonares raras.⁸⁻¹⁰ En las publicaciones se mencionan pocos casos de neumotórax y empiema inducidos por intoxicación por querosén, pero el pionesumotórax es una entidad rara.^{4,8} Lifshitz y col.⁵ realizaron un estudio de seguimiento durante 4 años, entre 1995 y 1999, e informaron que 118 (43%) de los 274 casos de pacientes con intoxicación por hidrocarburos tenían neumonía, hipoxia y fiebre; la neumonía era de tipo intersticial y bilateral, y estuvo asociada al vómito.⁴ En estos casos no se informaron pleuritis ni neumotórax. Prasad y col.¹⁰ informaron sobre un paciente de 40 años con pleuritis bilateral hemorrágica y neumonía que se produjeron posteriormente a la ingesta de aceite de parafina en 2011; la pleuritis era hemorrágica y de tipo exudativa, aunque el resultado del cultivo fue negativo. En este paciente, este incidente tampoco produjo neumotórax. Chaudhary y col.⁸ informaron que un paciente adulto tuvo pionesumotórax después de la ingesta de aceite de parafina con proliferación de *Staphylococcus aureus* en el líquido de la toracocentesis; el paciente se recuperó tras la colocación de una sonda torácica, tratamiento antibiótico y pleurectomía. Sin embargo, en nuestro paciente, la pleuritis y el neumotórax ocurrieron de manera simultánea. Entre los signos radiográficos observados en las intoxicaciones por hidrocarburos se incluyen los siguientes: consolidación pulmonar, nódulos bien definidos, neumatoceles (nódulos cavitarios bien definidos), derrame pleural y neumotórax espontáneo; en nuestro paciente se observaron muchos de estos signos.

No se recomienda inducir el vómito en el tratamiento de la ingesta de derivados de hidrocarburos. El oxígeno inhalado es de utilidad en la aspiración pulmonar. Los agonistas β_2 son útiles cuando se presenta broncoespasmo. Podría ser necesaria la ventilación mecánica, invasiva o no invasiva (presión positiva telespiratoria y presión continua positiva en las vías respiratorias); sin embargo, siempre se debe supervisar al paciente para detectar neumatocele y neumotórax. Si aumenta la leucocitosis y se observan infiltrados y fiebre después de las primeras 24 a 48 horas, debe agregarse un tratamiento antibiótico debido al riesgo de neumonía bacteriana secundaria.³⁻¹⁰ A nuestro paciente se le colocó una sonda de drenaje torácico por la presencia del neumotórax espontáneo y el derrame pleural. El paciente se recuperó satisfactoriamente después del tratamiento inicial con oxígeno inhalado, antibióticos, esteroides y salbutamol inhalados y tratamiento complementario, sin secuelas pulmonares residuales.

A modo de conclusión, nuestro paciente es, según las publicaciones, uno de los casos pediátricos raros de pleuritis y neumotórax secundarios a una neumonía química causada por la ingesta de una sustancia a base de hidrocarburos.^{11,12} Es necesario evaluar integralmente a los pacientes con problemas asociados a la intoxicación por hidrocarburos. Debe evitarse el alta hospitalaria temprana y deben recibir seguimiento durante, al menos, 48 horas, aunque no tengan síntomas respiratorios. Es necesario tener en cuenta que los pacientes con neumonía química pueden tener complicaciones pulmonares graves.

Debido a las condiciones inadecuadas de almacenamiento en el hogar, la ingesta accidental de cantidades incluso mínimas de estas sustancias implica una intoxicación grave en los niños. Si bien la mayoría de los niños mejora sin secuelas ni complicaciones, algunos podrían fallecer debido a insuficiencia respiratoria. Es necesario conservar los hidrocarburos fuera del alcance de los niños, en su envase original y cubiertos de manera segura. ■

REFERENCIAS

1. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green J, et al. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45(8):815-917.
2. Argo A, Bongiorno D, Bonifacio A, Pernice V, et al. A fatal case of a paint thinner ingestion: comparison between

- toxicological and histological findings. *Am J Forensic Med Pathol* 2010;31(2):186-91.
3. Haas C, Lebas FX, Le Jeunne C, Lowenstein W, et al. Les pneumopathies par inhalation d'hydrocarbures. À propos de trois observations. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151(6):438-47.
 4. Osterhoudt KC, Ewald MB, Shannon M, Henretig FM. Toxicologic emergencies. En: Fleisher GR, Ludwig S, ed. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:1171-221.
 5. Lifshitz M, Sofer S, Gorodischer R. Hydrocarbon poisoning in children: a 5-year retrospective study. *Wilderness Environ Med* 2003;14(2):78-82.
 6. Dyer KS. Hydrocarbons. En: Wolfson AB, Hendey GW, Ling LJ, Rosen CL, et al, ed. *Harwood-Nuss' Clinical Practice of Emergency Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005:1590-3.
 7. Mylonaki E, Voutsas V, Antoniou D, Papakosta D, et al. Hydrocarbon pneumonitis following liquid paraffin aspiration during a fire-eating performance: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2:214.
 8. Chaudhary SC, Sawlani KK, Yathish BE, Singh A, et al. Pyopneumothorax following kerosene poisoning. *Toxicol Int* 2014;21(1):112-4.
 9. Domej W, Mitterhammer H, Stauber R, Kaufmann P, et al. Successful outcome after intravenous gasoline injection. *J Med Toxicol* 2007;3(4):173-7.
 10. Prasad R, Karmakar S, Sodhi R, Karmakar S. Bilateral hemorrhagic pleural effusion due to kerosene aspiration. *Lung India* 2011;28(2):130-2.
 11. Marandian MH, Sabouri M, Youssefian H, Behvad A, et al. [Pneumatoceles and pneumothorax following accidental hydrocarbon ingestion in children. A study of 50 cases in Iran]. *Ann Pediatr (Paris)* 1981;28(9):687-91.
 12. Majeed HA, Bassyouni H, Kalaawy M, Farwana S. Kerosene poisoning in children: a clinico-radiological study of 205 cases. *Ann Trop Paediatr* 1981;1(2):123-30.

Pulmonary complications of chemical pneumonia; a case report

Semiha Bahceci Erdem, M.D.^a, Hikmet T. Nacaroglu, M.D.^a, Rana Isgüder, M.D.^b, Canan S. Unsal Karkiner, M.D.^a, Hüdaver Alper, Professor, M.D.^d and Demet Can, Professor, M.D.^a

ABSTRACT

Hydrocarbon aspiration (HA) can cause significant lung disease by inducing an inflammatory response, hemorrhagic exudative alveolitis, and loss of surfactant function. The most serious side effect of HA is aspiration pneumonia. Pneumothorax, pneumatocele, acute respiratory distress syndrome (ARDS), pulmonary abscess, bronchopleural fistula, bilateral hemorrhagic pleural effusion and pyopneumothorax were previously reported.

Hereby we report a patient hospitalized due to aspiration pneumonia who developed pleurisy and pneumothorax after drinking paint thinner.

It is presented as it was seldom reported in children to cause distinct pulmonary complications. Patients with complaints associated with hydrocarbon poisoning must be fully evaluated. They must not be discharged from the hospital early and must be followed for at least 48 hours even if they don't have respiratory symptoms. It should be kept in mind that severe pulmonary complications can develop in patients with chemical pneumonia.

Key words: aspiration pneumonia, hydrocarbons, poisoning, pleural effusion, pneumothorax.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e245>

INTRODUCTION

Hydrocarbons are heterogeneous group of substances that are primarily composed of carbon and hydrogen molecules. They are quite abundant in modern life. Some of the most commonly used hydrocarbons include gasoline, lubricating oil, motor oil, mineral spirits, lighter fluid/naphtha, lamp oil, and kerosene.¹ Paint thinner ranks among the volatile hydrocarbons group. Acute hydrocarbon poisonings frequently lead to chemical pneumonia and rarely develop pneumatocele, pulmonary abscess, pleural

effusion and ARDS.^{1,2} Though hydrocarbon poisonings and subsequent chemical pneumonia are mostly observed in children, not much child cases had been reported previously with pneumonia, pleurisy and pneumothorax. Below is presented the case of severe chemical pneumonia developed along with pleurisy and pneumothorax due to paint thinner consumption.

CASE PRESENTATION

It was found out that 9 year-old male patient with mental retardation had been hospitalized one week ago in another center and treated with antibiotic following his dyspnea developed after he had drunk thinner inadvertently which was left around by the parents in a glass. He was referred to our hospital since he had neither clinical nor radiological improvement, contrarily; he had an increase in the disease state. There was no characteristic in prenatal and natal history. His family indicated that he had developed mental retardation when he was one month old during his first hospitalization due to febrile convulsions. In his family history, there was no specific feature other than epilepsy in his father. In his physical examination, it was determined that weight and height was 25-50 percentile, fever: 37.9 °C, pulse: 152 beats/min., respiratory rate: 42/min, arterial blood pressure: 123/83 mmHg, SaO₂: 80%, there were subcostal and intercostal retractions, on auscultation decreased respiratory sounds at the basal zones and bilateral crepitations were present; and other systems' examinations were normal. In the chest radiography, there were bilateral basillary pneumonic infiltrations (*Figure 1a*). In the thorax ultrasonography, in left pleural cavity a 2.2 mm and at the right pleural cavity a 13.2 mm thick effusion were established. At first it was planned that the patient should be monitored with antibiotic treatment, and drainage should be carried out in case of an increase in the effusion. But the respiratory distress suddenly increased on the third day of his hospitalization and it was observed that there was an increase in the effusion and pneumothorax was identified in the chest x-ray (*Figure 1b*). In thorax CT, pleural effusion reaching 26 mm in its ultimate thickness which extends up to the apex in the

a. Department of Pediatric Allergy, Dr. Behcet Uz Children's Hospital, Izmir, Turkey.

b. Department of Intensive Care, Dr. Behcet Uz Children's Hospital, Izmir, Turkey.

c. Department of Radiology, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey.

E-mail Address:

Hikmet T. Nacaroglu, M.D.: tekin212@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-4-2015

Accepted: 1-22-2016

right lung, and anterior to the effusion, a wide air density (a pneumothorax) drew attention (Figure 2). Consolidation areas involving air bronchograms in the lower lobe at the right lung, and air densities in the consolidated middle lobe level were determined. Opacities compatible with prevalent consolidation in left lung lingula and lower lobe segments were available. This radiological appearance was evaluated as necrotizing pneumonia. Minimal pleural effusion of 7-mm thickness was observed at the basal of the left lung. Thoracic tube drainage was placed and the fluid obtained was compatible with exudation in feature. Biochemical characteristics and pH of exudate was not consistent with empyema; and since the culture was negative, empyema was not considered. The patient was followed up with the thorax tube for five days. The tube was removed when the pneumothorax improved. In the follow-up, N-Acetyl cysteine nebulization and physiotherapy programme introduced to the patient who developed atelectasia. Our patient recovered satisfactorily following the initial treatment consisting of oxygen inhalation, IV antibiotics, inhaled steroids and salbutamol, and supportive measures without any residual pulmonary sequela. The patient was discharged from the hospital 40 days later when his symptoms got prominently better.

DISCUSSION

Paint thinner includes a mixture of xylene isomers. Toluene and xylene are aromatic hydrocarbons commonly used as solvent for the manufacturing of pharmaceuticals, paints, and chemicals.¹ Parents' careless use of toxic substances at home keeping them in the bottles like water, fruit juice or carbonated beverages may facilitate the accidental drinking of them by children. Our patient had accidentally drunk the

thinner put into a glass by the parents thinking it was water. Poisonings with hydrocarbon compounds rank among the severe childhood poisonings. Chemical pneumonia is the most common complication of hydrocarbon poisonings. Chemical pneumonitis in most of the cases is interstitial and bilateral.²⁻⁴ The ultimate result of hydrocarbon aspiration is interstitial inflammation, intraalveolar hemorrhage and edema, hyperaemia, bronchial necrosis, and vascular necrosis.^{5,6} The hemorrhagic alveolitis and bronchial and vascular necrosis can result in a hemorrhagic pleural effusion, which has been rarely reported.⁷

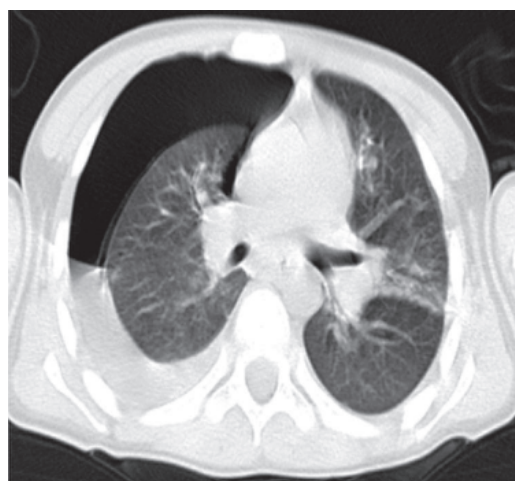
Following poisoning, respiratory effects occur as a result of aspiration and ingestion leading to lipoid pneumonitis that increases the transpulmonary pressure. Transpulmonary pressure that exceeds the tensile strength of the non-cartilaginous terminal airways and alveolar sacs can damage the respiratory epithelium. Disruption of epithelial integrity permits air to enter the interstitium, causing pulmonary interstitial emphysema. Persistent elevated transpulmonary pressure facilitates the dissection of air toward the visceral pleura and/or hilum via the peribronchial and perivascular spaces. Rupture of pleural surface allows the adventitial air to decompress into pleural space causing pneumothorax.⁸

Rare pulmonary complications include the development of a pneumothorax, pneumatocele, pyopneumothorax, ARDS or bronchopleural fistula.⁸⁻¹⁰ Few cases of kerosene poisoning-

FIGURE 1A-B. a) Bilateral pneumonic infiltration in chest X-ray at the base of lungs b) Chest X-ray revealing pneumothorax.



FIGURE 2. Thoracic CT image showing pleural effusion, and pneumothorax anterior to the effusion.



induced pneumothorax and empyema have been reported in literature but pyopneumothorax is a rare entity.^{4,8} Lifshitz et al.,⁵ carried out a 4-year follow up study between 1995-1999 and reported that 118 (43%) out of 274 cases with hydrocarbon poisonings had pneumonia, hypoxia and fever; pneumonia was interstitial and bilateral; and it was associated with vomiting.⁴ Pleurisy and pneumothorax were not reported in these cases. Prasad et al.,¹⁰ reported a 40 year old patient with bilateral hemorrhagic pleurisy and pneumonia developed depending on paraffin oil consumption in 2011, pleurisy was hemorrhagic and of exudative character, however, the culture was negative. Pneumothorax did not accompany the incident in this patient, as well. Chaudhary et al.,⁸ reported that an adult patient developing pyopneumothorax following paraffin oil intake had *Staphylococcus aureus* reproduction in thoracentesis fluid; and the patient recovered with thoracal tube, antibiotic treatment and pleural decortication. However in our patient, pneumonia, pleurisy and pneumothorax developed simultaneously. Radiographic findings seen in hydrocarbon poisonings include unilateral or bilateral lung consolidation, well-defined nodules, pneumatoceles (well-defined cavitory nodules), pleural effusion, and spontaneous pneumothorax, and many of these findings were observed in our patient.

Induced vomiting is not recommended in the treatment of any hydrocarbon derivatives. Inhaled oxygen is helpful in pulmonary aspiration. B2-agonists are useful in the presence of bronchospasm. Invasive or non-invasive mechanical ventilation (PEEP and CPAP) can be required, nevertheless, monitoring for pneumatocele and pneumothorax should be carried out. If there is an increase in leukocytosis and infiltration findings as well as fever after the first 24-48 hours, antibiotic treatment should be added owing to secondary bacterial pneumonia risk.³⁻¹⁰ Thoracal tube drainage was carried out for spontaneous pneumothorax and pleural effusion in our case. Our patient recovered satisfactorily following the initial treatment consisting of oxygen inhalation, antibiotics, inhaled steroids and salbutamol, and supportive measures without any residual pulmonary sequela.

In conclusion, our patient is one of the rare pediatric cases according to the literature that pleurisy and pneumothorax association was observed following chemical pneumonia developed due to hydrocarbonated compound

ingestion.^{11,12} Patients with complaints associated with hydrocarbon poisoning must be fully evaluated. They must not be discharged from the hospital early and must be followed for at least 48 hours even if they don't have respiratory symptoms. It should be kept in mind that severe pulmonary complications can develop in patients with chemical pneumonia.

Owing to inappropriate storage conditions of hydrocarbons in the household, accidental ingestion of even small amounts of them comprises serious childhood poisonings. Although most of the children improves without any sequelae or complication, some may die due to respiratory failure. Hydrocarbon compounds should be kept out of reach of children in their original packages under safe covers. ■

REFERENCES

1. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green J, et al. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45(8):815-917.
2. Argo A, Bongiorno D, Bonifacio A, Pernice V, et al. A fatal case of a paint thinner ingestion: comparison between toxicological and histological findings. *Am J Forensic Med Pathol* 2010;31(2):186-91.
3. Haas C, Lebas FX, Le Jeune C, Lowenstein W, et al. Les pneumopathies par inhalation d'hydrocarbures. À propos de trois observations. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151(6):438-47.
4. Osterhoudt KC, Ewald MB, Shannon M, Henretig FM. Toxicologic emergencies. En: Fleisher GR, Ludwig S, ed. Textbook of Pediatric Emergency Medicine. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:1171-221.
5. Lifshitz M, Sofer S, Gorodischer R. Hydrocarbon poisoning in children: a 5-year retrospective study. *Wilderness Environ Med* 2003;14(2):78-82.
6. Dyer KS. Hydrocarbons. En: Wolfson AB, Hendey GW, Ling LJ, Rosen CL, et al, ed. Harwood-Nuss' Clinical Practice of Emergency Medicine. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.P.1590-3.
7. Mylonaki E, Voutsas V, Antoniou D, Papakosta D, et al. Hydrocarbon pneumonitis following liquid paraffin aspiration during a fire-eating performance: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2:214.
8. Chaudhary SC, Sawlani KK, Yathish BE, Singh A, et al. Pyopneumothorax following kerosene poisoning. *Toxicol Int* 2014;21(1):112-4.
9. Domej W, Mitterhammer H, Stauber R, Kaufmann P, et al. Successful outcome after intravenous gasoline injection. *J Med Toxicol* 2007;3(4):173-7.
10. Prasad R, Karmakar S, Sodhi R, Karmakar S. Bilateral hemorrhagic pleural effusion due to kerosene aspiration. *Lung India* 2011;28(2):130-2.
11. Marandian MH, Sabouri M, Youssefian H, Behvad A, et al. [Pneumatoceles and pneumothorax following accidental hydrocarbon ingestion in children. A study of 50 cases in Iran]. *Ann Pediatr (Paris)* 1981;28(9):687-91.
12. Majeed HA, Bassyouni H, Kalaawy M, Farwana S. Kerosene poisoning in children: a clinico-radiological study of 205 cases. *Ann Trop Paediatr* 1981;1(2):123-30.

Púrpura de Schönlein-Henoch con afectación peniana. Caso clínico

Henoch-Schönlein purpura involving the penis. A case report

Dr. Borja Croche Santander^a, Dra. Elena Campos^a, Dra. Adela Sánchez^a, Dra. Laura Marcos^a, Dra. Isabel Díaz^a
y Dr. Cristóbal Toro^a

RESUMEN

La púrpura de Schönlein-Henoch es responsable de la mayoría de los casos de vasculitis sistémica en niños. La forma de presentación clásica se caracteriza por púrpura palpable, glomerulonefritis, artralgias y dolor abdominal. Aunque manifestaciones genitourinarias, como la afectación testicular y escrotal, han sido ampliamente descritas, otras, como la afectación peniana, son muy raras.

Presentamos el caso de un varón de 6 años que consultó por presentar un exantema purpúrico en el glande, el prepucio y el cuerpo del pene, junto con edema doloroso en dicha región. En los tres días previos, había presentado una historia de fiebre, exantema purpúrico palpable en las nalgas y los miembros inferiores, y artralgia de la muñeca derecha.

Fue ingresado con el diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch con afectación peniana y se inició un tratamiento corticoideo oral (prednisona). A los dos días del inicio del tratamiento, se observó una notable mejoría de los síntomas.

Palabras clave: púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis, enfermedades del pene, corticosteroides.

ABSTRACT

Schönlein-Henoch purpura accounts for the majority of cases of systemic vasculitis in children. Classical presentation is characterized by palpable purpura, glomerulonephritis, arthralgias and abdominal pain. Although genitourinary manifestations, in form of testicular and scrotal involvement, have been widely described, penile involvement remains an extremely rare complication.

We report a case of a 6-year-old boy who presented with purpuric rash on the glans, prepuce and penile shaft, with painful edema in the penile region. He also had a 3-days history of fever, palpable purpuric rash on the buttocks and lower extremities along with right wrist pain. He was admitted with the diagnosis of Schönlein-Henoch purpura with penile involvement. After 2 days on oral steroids therapy (prednisone) a marked improvement was observed.

Key words: Schönlein-Henoch purpura, vasculitis, penile diseases, corticosteroids.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e249>

a. Sección de Pediatría. Unidad de Gestión Clínica de la Atención a la Mujer y al Niño. Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla, España.

Correspondencia:

Dr. Borja Croche Santander, lourinho_man@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-11-2015

Aceptado: 13-1-2016

INTRODUCCIÓN

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es la vasculitis más común en la infancia. Se trata de una vasculitis leucocitoclástica sistémica de pequeños vasos, en la que se producen depósitos perivasculares de inmunoglobulina A e inmunocomplejos, que conducen a una inflamación y necrosis de arteriolas, capilares y vénulas en la piel, las articulaciones, el intestino y el glomérulo renal. Se desconoce la causa que la provoca, aunque se ha relacionado con infecciones previas por *Streptococcus pyogenes* principalmente y, en menor medida, con infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae*, adenovirus, parvovirus B19, varicela y herpes simple. También ha sido relacionada con la toma de antibióticos beta-lactámicos.¹

La forma clásica de presentación puede incluir púrpura palpable en ausencia de plaquetopenia o coagulopatía, artritis o artralgia, dolor abdominal y afectación renal. Se han descrito otras formas de presentación más infrecuentes que pueden afectar al escroto, al sistema nervioso central y periférico, al tracto respiratorio y a los ojos.² La afectación peniana, por su parte, es excepcional y son muy pocos los casos descritos en la literatura, lo que da lugar a un escaso conocimiento del tratamiento y evolución de esta inusual forma de presentación de la PSH.^{3,4}

CASO CLÍNICO

Varón de 6 años, sin antecedentes personales o familiares de interés, que presentó en el contexto de una otitis media aguda y tratamiento con amoxicilina, un cuadro caracterizado por fiebre de hasta 38 °C, junto con exantema purpúrico palpable en las nalgas y los miembros inferiores de distribución simétrica hasta los tobillos. Mostró además, tumefacción y dolor en la muñeca derecha. A los 3 días del comienzo de la púrpura, apareció una importante tumefacción, eritema, edema y dolor en el pene, motivo por el cual fue hospitalizado (*Figura 1*). Al momento de la exploración, presentó buen estado general, exantema purpúrico palpable en las nalgas, los

miembros inferiores, la región inferior abdominal y los brazos. Se observó un importante edema peniano, con dificultad para la retracción del prepucio sobre el glande, que, cuando se consiguió, puso de manifiesto la afectación del glande. Presentó dolor con el tacto y lesiones purpúricas en la piel del dorso del pene. A nivel escrotal, no mostró afectación purpúrica ni edema y, en los testículos, manifestó dolor con la palpación, pero sin signos de inflamación ni de torsión. A nivel articular, mostró dolor con la palpación de la muñeca derecha, sin signos evidentes de artritis. No se apreciaron edemas en otras localizaciones. La exploración cardiopulmonar, abdominal y neurológica fue normal. Las pruebas complementarias mostraron un hemograma y bioquímica normales con discreta elevación de la proteína C reactiva (PCR) hasta 14 mg/L. Estudio de coagulación, normal. Elemental de orina, normal, sin hematuria ni proteinuria. En la ecografía testicular, se identificó un discreto aumento de la vascularización en la cola del epidídimo izquierdo compatible con epididimitis. Ante la importante afectación a nivel peniano que mostraba, se decidió iniciar un tratamiento con prednisona por vía oral en dosis de 1 mg/kg/día. En un período de 48 horas desde el inicio del tratamiento, presentó una notable mejoría. Se mantuvo el tratamiento con prednisona durante 5 días y presentó una excelente evolución con recuperación completa.

FIGURA 1: *Compromiso peniano al tercer día de evolución*



DISCUSIÓN

La PSH es una vasculitis sistémica caracterizada por la tríada clásica de púrpura palpable, afectación articular y dolor abdominal. El pronóstico, generalmente, es bueno, ya que es una enfermedad autolimitada. La afectación renal oscila entre un 20% y un 60% según series y es la que, por lo general, va a determinar la evolución de la enfermedad en cuanto a pronóstico se refiere.¹

La afectación genitourinaria extrarrenal es infrecuente: afecta a un 10%-20% de los pacientes con PSH. Sus principales formas de presentación son el escroto agudo, la orquitis, la epididimitis, la uretritis, el hematoma de pared vesical, el priapismo o la hemorragia del cordón espermático.⁵ La afectación peniana, por su parte, es extremadamente inusual, y son muy pocos los casos descritos en la literatura. En una serie de 155 niños presentada por Mintez et al., tan solo 3 tenían afectación peniana.³ En una serie de 417 pacientes con PSH presentada por Calvo-Río et al., que incluyó a niños y adultos, ninguno presentó afectación en el pene.² En una reciente publicación de Paydary et al., de los 168 pacientes ingresados por PSH, 100 eran varones y solamente 9 de estos casos presentaron afectación peniana.⁴

El diagnóstico de la afectación peniana en pacientes con exantema purpúrico concomitante es relativamente sencillo. Puede resultar de utilidad el empleo de la ecografía peniana y escrotal para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones presentadas en este nivel en pacientes con PSH.⁶

Por el contrario, se han descrito casos en los que la afectación peniana es la primera manifestación clínica. En estos, ha de establecerse el diagnóstico diferencial con patologías, como la parafimosis, la balanopostitis, e, incluso, con el abuso sexual.^{7,8}

El tratamiento de la afectación peniana en la PSH es controvertido. El pene es un órgano con una compleja arquitectura microvascular cuya afectación supone un riesgo mayor de daño permanente.

En nuestro caso, debido a la gran afectación peniana y a la epididimitis, decidimos tratar con prednisona en dosis de 1 mg/kg/día y obtuvimos resultados espectaculares por la rápida mejoría. Hay autores que han comunicado los mismos resultados satisfactorios con el tratamiento corticoideo en los casos de PSH con afectación peniana y han mostrado una rápida resolución

de los síntomas y ausencia de complicaciones.^{4,9-11} Sin embargo, otros autores sugieren que la afectación peniana no confiere un peor pronóstico a la enfermedad y que, por tanto, puede ser manejada de forma conservadora sin empleo de corticoides.^{12,13}

Nuestro caso ilustra una forma muy infrecuente de presentación de la PSH. El reconocimiento y el diagnóstico precoz de esta complicación van a evitar la realización de pruebas complementarias innecesarias y tranquilizar a los padres acerca del pronóstico habitualmente favorable de esta entidad.

Aunque el tratamiento con corticoides es controvertido, a la luz de los resultados publicados por otros autores y lo observado en nuestro caso, consideramos que el empleo de corticoides orales puede ser una alternativa terapéutica para considerar en los pacientes con PSH con afectación peniana a fin de obtener una resolución más rápida de los síntomas y prevenir potenciales complicaciones. ■

REFERENCIAS

1. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(5):598-602.
2. Calvo-Rio V, Loricera J, Mata C, Martín L, et al. Henoch-Schönlein purpura in northern Spain. *Medicine* (Baltimore) 2014;93(2):106-13.
3. Mintzer CO, Nussinovitch M, Danziger Y, Mimouni M, et al. Scrotal involvement in Henoch-Schönlein purpura in children. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32(2):138-9.
4. Paydary K, Emamzadeh Fard S, Mahboubi AH, Ziaee V, et al. Penile skin involvement as the first presentation of Henoch-Schönlein purpura report of nine cases and review of literature. *Iran J Pediatr* 2015;25(4):e2177.
5. Ha TS, Lee JS. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr* 2007;96(4):552-5.
6. Lim Y, Yi BH, Lee HK, Hong HS, et al. Henoch-Schönlein purpura: ultrasonography of scrotal and penile involvement. *Ultrasonography* 2015;34(2):144-7.
7. Caliskan B, Guven A, Atabek C, Gok F, et al. Henoch-Schönlein purpura presenting with symptoms mimicking balanoposthitis. *Pediatr Rep* 2009;1(1):e5.
8. Balevic S, Taylor M, Amaya M. Penile and scrotal swelling mimicking child abuse. *Clin Pediatr* (Phila) 2013;52(10):988-90.
9. Torum Bayram M, Türkmen M, Alaygut D, Soyulu A, et al. A case of Henoch-Schönlein purpura with penile skin involvement. *Turkish J Pediatr Dis* 2012;6(1):40-2.
10. Pennesi M, Biasotto E, Saccari A. Schönlein-Henoch purpura involving the penis. *Arch Dis Child* 2006;91(7):603.
11. Tewary KK, Khodaghalian B, Narchi H. Acute penile pain and swelling in a 4-year-old child with Henoch-Schönlein purpura. *BMJ Case Rep* 2015;2015.
12. Ferrara P, Marrone G, Nicoletti A, Mastrangelo A, et al. Penile involvement in Henoch-Schönlein purpura with good prognosis. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41(6):567-9.
13. David S, Schiff JD, Pappas DP. Henoch-Schönlein purpura involving the glans penis. *Urology* 2003;61(5):1035.

Pancitopenia inducida por azatioprina. Casos clínicos

Azathioprine-induced pancytopenia. Case series

Lic. Cristina Martínez Faci^a, Dr. Ignacio Ros Arnal^b, Lic. José M. Martínez de Zabarte Fernández^a,
Lic. Jordi Sorribes Estorch^a, Lic. Mónica López Campos^a y Dra. Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate^c

RESUMEN

La azatioprina es un fármaco inmunosupresor que ha demostrado efectividad en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Su metabolito, la 6-mercaptopurina, es metabolizado a través de la tiopurina metiltransferasa. Los pacientes con baja actividad enzimática pueden presentar mayores efectos secundarios. El más frecuente es la leucopenia. Más raramente, aparece mielotoxicidad en forma de pancitopenia. La monitorización de la actividad de la tiopurina metiltransferasa permite obtener un perfil individualizado de la actividad enzimática, pero no debe reemplazar la monitorización mediante la realización de hemogramas seriados. Ante un paciente con neutropenia grave y fiebre, debe iniciarse un tratamiento antibiótico empírico precoz para evitar infecciones graves y diseminadas. Se presentan dos casos con esta complicación.

Palabras clave: azatioprina, toxicidad, pancitopenia.

ABSTRACT

Azathioprine is an immunosuppressive drug that has shown effectiveness in inflammatory bowel disease treatment. Its metabolite, 6-mercaptopurine, is metabolized through thiopurine methyltransferase. Patients with low enzyme activity may have more frequent and severe side effects. The most common is leukopenia, and rarely pancytopenia. The thiopurine methyltransferase activity monitoring shows an individualized profile of enzymatic activity but it should not replace monitoring by performing serial blood counts. In patients with fever and severe neutropenia, early empirical antibiotic treatment should be initiated to prevent severe and disseminated infection. Two patients with this condition are reported.

Key words: azathioprine, toxicity, pancytopenia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e252>

INTRODUCCIÓN

La azatioprina y su metabolito, la 6-mercaptopurina (6-MP), análogos de las purinas con actividad inmunodepresora, han demostrado ser efectivos en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).^{1,2} La azatioprina se convierte en 6-MP, que puede ser metabolizada mediante metilación a través de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), oxidada por la xantina oxidasa (XO) a ácido tiourico o catabolizada hacia nucleótidos de la 6-tioguanina (6-TGN) a través de la hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa. Los 6-TGN son los responsables fundamentales de la actividad de estos fármacos. Existe una correlación inversa entre la actividad de la TPMT y la acumulación de nucleótidos de la 6-TGN.³

La 6-MP y la azatioprina constituyen una parte importante de la terapia de mantenimiento en niños con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, ya que pueden prevenir la recaída clínica, disminuir la duración y dosis total del tratamiento con corticoide y promover la curación de la mucosa.⁴

Las reacciones adversas clásicamente documentadas producidas por la azatioprina y la 6-MP son infecciones, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, pancreatitis y reacciones alérgicas; todas ellas son infrecuentes y pueden ser graves.⁵ Dentro de la mielosupresión, lo más frecuente es la leucopenia⁶ y, rara vez, pancitopenia, posiblemente, de etiología idiosincrática.⁷

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Paciente de 13 años, mujer, diagnosticada de enfermedad de Crohn hacía un año. Al momento del diagnóstico, se consiguió la remisión de la enfermedad con nutrición enteral exclusiva y mesalazina oral, y se inició un tratamiento de mantenimiento con azatioprina en dosis crecientes hasta 2,5 mg/kg/día por vía oral. Antes del inicio de este tratamiento, se determinó la actividad de TPMT, que fue 49 U/mL (alta). La paciente permaneció clínica y analíticamente en

a. Servicio de Pediatría.

b. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

c. Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica.
Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. España.

Correspondencia:

Lic. Cristina Martínez Faci, cmartinezf@salud.aragon.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-11-2015

Aceptado: 30-12-2015

remisión. Un año después, presentó un episodio de rectorragia abundante y dolor abdominal. Refería sangrado mucoso por las encías. Se realizó analítica de sangre, que mostró leucopenia con neutropenia grave (leucocitos: $1300/\text{mm}^3$; neutrófilos: $400/\text{mm}^3$), anemia (hemoglobina: $5,3 \text{ g/dl}$; hematocrito: $14,2\%$; reticulocitos totales: $13920/\text{mm}^3$) y trombopenia (plaquetas: $35000/\text{mm}^3$). Los marcadores inflamatorios se encontraban elevados (proteína C reactiva –PCR–: $4,8 \text{ mg/dl}$; velocidad de sedimentación globular –VSG–: 44 mm/h). Se procedió al ingreso hospitalario y se retiró el tratamiento con azatioprina y mesalazina. Se inició antibioterapia intravenosa con cefalosporina de 4ª generación (cefepime). Precisó soporte hematológico con transfusión de tres concentrados de hematíes (días 1, 2 y 3 de ingreso) y plaquetas en dos ocasiones (días 1 y 4). La paciente se mantuvo afebril y con buen estado general, sin presentar nuevos sangrados. Durante su ingreso, se realizaron serologías de *Brucella*, hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus, virus de Epstein-Barr (VEB), parvovirus B19, *Rickettsia* y *Leishmania*; todas ellas fueron negativas. Se recogieron también aspirado nasofaríngeo, coprocultivo y hemocultivo, también negativos. Se realizó una ecografía abdominal, sin hallazgos significativos. Dada la persistencia de la pancitopenia, se realizó un aspirado de médula ósea el séptimo día de ingreso, que mostró hipocelularidad moderada, sin observarse blastos (serie blanca: $67,4\%$ con *stop* madurativo en estadio mielocitario; serie roja: $15,4\%$; sistema linfoplasmocitario: $10,8\%$; sistema mononuclear-fagocítico: $6,4\%$. Todas las series, con morfología normal. Escasos megacariocitos). La paciente fue dada de alta tras 9 días de ingreso, con persistencia de neutropenia (neutrófilos: $400/\text{mm}^3$) y trombopenia (plaquetas: $85000/\text{mm}^3$). Siguió los controles ambulatorios y, a los dos meses del diagnóstico, la recuperación hematológica fue completa. La paciente se mantuvo sin tratamiento y sin presentar nuevos brotes durante los 10 meses siguientes. Actualmente, está en tratamiento con adalimumab tras presentar un brote moderado de enfermedad de Crohn con muy buena evolución.

Caso 2. Paciente mujer de 15 años con colitis ulcerosa de dos años de evolución. Al momento del diagnóstico, se inició un tratamiento con mesalazina oral y rectal, sin conseguir la remisión completa. Se pautó un tratamiento

corticoideo, que fue efectivo, pero presentó brotes frecuentes con corticodependencia. Se añadieron $1,75 \text{ mg/kg/día}$ de azatioprina, analizando previamente la actividad de TMPT, que fue $15,9 \text{ U/ml}$ (intermedia) y que consiguió mantener a la paciente en remisión completa. Los controles analíticos posteriores fueron normales. A los seis meses del inicio de la azatioprina, consultó por un cuadro de astenia intensa de diez días de evolución. Se realizó un hemograma, que mostró pancitopenia. Leucocitos: $1600/\text{mm}^3$ (neutrófilos: $400/\text{mm}^3$); hemoglobina: $4,3 \text{ g/dl}$; plaquetas: $35000/\text{mm}^3$; reticulocitos totales: $1370/\text{mm}^3$. Marcadores inflamatorios negativos (PCR: $0,12 \text{ mg/dl}$) sin signos de actividad de colitis. Se decidió el ingreso, suspender el tratamiento con azatioprina y, ante la presencia de fiebre, se inició un tratamiento antibiótico intravenoso con cefalosporina de 4ª generación (cefepime). Al tercer día, apareció un absceso cutáneo con zona circundante eritematosa e indurada en la fosa iliaca derecha con salida de material purulento compatible con ectima gangrenoso. Se añadió amikacina al tratamiento de manera empírica y se confirmó la positividad para *Pseudomonas aeruginosa* en el cultivo del exudado. Se realizó una ecografía abdominal, que descartó infección de tejidos profundos perilesionales. Se realizaron controles analíticos seriados con persistencia de pancitopenia. Precisó dos transfusiones de concentrado de hematíes (días 1 y 3 de ingreso) y una transfusión de plaquetas (día 2). El hemocultivo, las serologías y el urocultivo fueron negativos. Dada la persistencia de pancitopenia, a los nueve días de ingreso, se realizó aspirado y biopsia de médula ósea, y se apreció médula hipocelular sin presencia de blastos (serie blanca: $29,8\%$; serie roja: $5,2\%$; sistema linfoplasmocitario: $50,6\%$; sistema mononuclear fagocítico: $14,4\%$. Series de morfología normal. Muy escasos megacariocitos). La paciente presentó buen estado general en todo momento. Se decidió el alta tras 10 días de ingreso y se mantuvo el tratamiento antibiótico con ciprofloxacino por vía oral durante 3 semanas, hasta la desaparición de la lesión cutánea, con recuperación hematológica completa un mes después de suspender el tratamiento con azatioprina. Posteriormente, se mantuvo asintomática en tratamiento con 5-Mesalazina (ácido 5-aminosalicílico) oral y rectal durante 6 meses e inició, entonces, un nuevo brote, por lo que se pautó el tratamiento con infliximab y se consiguió la remisión que mantiene en la actualidad.

DISCUSIÓN

La azatioprina y la 6-MP han demostrado su eficacia en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y su indicación en estas enfermedades está recogida en las recomendaciones de la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN).⁴ Actualmente, son los fármacos inmunomoduladores más empleados en el mantenimiento de la remisión en la EII.⁸ Por lo general, son bien tolerados. Los efectos adversos más frecuentes son leucopenia, pancreatitis, síntomas gastrointestinales y reacciones alérgicas.^{1,2} En pacientes adultos, existe variabilidad en la frecuencia de los efectos adversos hematológicos. Connell et al., describen, en una serie de 739 pacientes adultos, una incidencia del 5% de mielotoxicidad (leucopenia o trombocitopenia) con un 0,4% de pancitopenia,⁶ mientras que Present et al., encontraron una incidencia de 2% de leucopenia en su estudio de 396 pacientes.⁹ En pacientes pediátricos, hay pocos estudios que hayan estudiado la efectividad y seguridad de azatioprina y 6-MP. Kirschner describió efectos adversos en 44 de 95 pacientes pediátricos (46%) en tratamiento con azatioprina o 6-MP. Presentaron leucopenia 10 pacientes y trombocitopenia, 3 pacientes, pero no hubo ningún caso de pancitopenia.¹⁰ En una revisión bibliográfica, se han encontrado pocos casos de pancitopenia secundaria al tratamiento con azatioprina o 6-MP en pacientes pediátricos.¹¹

En los últimos años, se ha aclarado, en parte, el metabolismo de estas purinas y se han identificado los metabolitos responsables de algunas toxicidades de estos fármacos. La TPMT se rige por un polimorfismo genético y los pacientes con una actividad disminuida de TPMT tienen mayor riesgo de desarrollar mielotoxicidad por una sobreproducción de 6-TGN.^{4,8}

Además de la determinación de las diversas mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN) celular (genotipo), existe otra estrategia para cuantificar a los pacientes con deficiencia de TPMT: la medición de la actividad de la enzima en los eritrocitos (fenotipo). Múltiples estudios han demostrado una concordancia entre fenotipo y genotipo, que ha llegado al 97%-98%.¹²

En la bibliografía, se encuentran múltiples casos de pacientes con baja actividad de TPMT que presentaron mielotoxicidad.^{7,11} Sin embargo, en nuestros dos casos, ambas pacientes tenían una actividad de TPMT en el rango de la normalidad. El hallazgo de pancitopenia en pacientes con

una actividad de TPMT normal hace pensar en que existan otros factores que interfieran en la actividad de la enzima. Ya en algunos estudios, se relaciona esta situación con la administración concomitante de otros fármacos, como los aminosalicilatos, que pueden inhibir la TPMT.¹³ Se desconoce la causa que predispone dicha interacción entre fármacos en algunos pacientes, ya que, en la práctica clínica, la mesalazina es el tratamiento habitual en los pacientes con EII. Otra causa de mielosupresión en EII son las infecciones víricas. Recientemente, se ha descrito un caso de pancitopenia secundaria a primoinfección por VEB en un paciente de 14 años con enfermedad de Crohn en tratamiento con infliximab y azatioprina.¹⁴

En los casos presentados, la dosis de azatioprina se ajustó a los niveles de TPMT y, aunque no se puede descartar absolutamente un cuadro infeccioso concomitante asociado, la ausencia de sintomatología infecciosa previa a la pancitopenia y la negatividad de todos los estudios microbiológicos hacen plantearse la posibilidad de la existencia de otro factor, idiosincrásico o de otro origen, que produzca la afectación medular de las tres series.

En el segundo de los casos, la paciente presentó, en el contexto de la pancitopenia, un cuadro infeccioso cutáneo producido por *Pseudomonas aeruginosa*. Las infecciones son la única consecuencia significativa de la neutropenia. En la revisión realizada por Gisbert et al., la incidencia de infecciones entre los pacientes que presentaban mielotoxicidad inducida por azatioprina/mercaptipurina fue del 6,5%.⁸ En todo paciente con neutropenia grave y fiebre, independientemente de la causa, hay que prevenir el riesgo de infección diseminada utilizando antibióticos de amplio espectro, que cubran gérmenes Gram-negativos y Gram-positivos, como las cefalosporinas de 4ª generación.

Como conclusión, la monitorización de la actividad de la TPMT posibilita obtener un perfil individualizado de la actividad enzimática, pero su normalidad no permite descartar efectos secundarios, como la toxicidad medular. La cuantificación de la actividad enzimática no debe reemplazar la monitorización mediante la realización de hemogramas seriados. Frente a un paciente con neutropenia grave febril y lesiones cutáneas, ante la posibilidad de infección por bacterias Gram-negativas, como *Pseudomonas*, debe iniciarse un tratamiento antibiótico empírico

de amplio espectro de forma precoz para evitar la diseminación hematógica y una evolución tórpida del cuadro. ■

REFERENCIAS

1. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000545.
2. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000067.
3. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Terapia individualizada con azatioprina o 6-mercaptopurina mediante monitorización de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT). *Rev Clin Esp* 2002;202(10):555-62.
4. Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, et al. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(3):333-40.
5. Marion JF. Toxicity of 6-mercaptopurine/azathioprine in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4(2):116-7.
6. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34(8):1081-5.
7. Anstey A, Lennard L, Mayou SC, Kirby JD. Pancytopenia related to azathioprine--an enzyme deficiency caused by a common genetic polymorphism: a review. *J R Soc Med* 1992;85(12):752-6.
8. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2008;103(7):1783-800.
9. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, et al. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111(8):641-9.
10. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115(4):813-21.
11. Rosen R, Integlia MJ, Bousvaros A. Severe pancytopenia from thiopurine methyltransferase deficiency: a preventable complication of 6-mercaptopurine therapy in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(5):695-9.
12. Rossi AM, Bianchi M, Guarnieri C, Barale R, et al. Genotype-phenotype correlation for thiopurine S-methyltransferase in healthy Italian subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(1):51-4.
13. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski CL, et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001;49(5):656-64.
14. Ruiz Hernández C, Sánchez Hernández D, Vila Miravet V, Pinillos Pisón S, et al. Toxicidad medular secundaria a primoinfección por virus de Epstein-Barr en paciente con enfermedad de Crohn en tratamiento con tiopurínicos. *An Pediatr (Barc)* 2015;83(2):134-5.

Histiocitosis de células de Langerhans con compromiso vertebral y de partes blandas. Caso clínico

Langerhans cell histiocytosis with vertebral involvement and soft tissue extension. Clinical case

Dr. Tai C. Luong^a, Dra. Adriana Scrigni^a, Dra. Marcela Paglia^a, Dr. Mariano Garavaglia^a,
Dra. Nuria Aisenberg^a, Dr. Hernán Rowensztein^a y Dra. Claudia Sampor^b

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad heterogénea de etiología desconocida, que se caracteriza por la proliferación no controlada de histiocitos. Es poco frecuente y, si bien el compromiso óseo es común, la afectación vertebral es rara.

Se presenta una niña de 4 años que consultó por dolor abdominal difuso de un mes de evolución, al que se agregó constipación y, posteriormente, debilidad en los miembros inferiores. El examen físico mostraba clonus e hiperreflexia en los miembros inferiores y la marcha era inestable. Se realizó una resonancia magnética, que mostró la vértebra dorsal 9 (D9) plana con tejido blando patológico en el espacio epidural y laterovertebral. Se realizó una cirugía descompresiva, artrodesis para fijar la columna y toma de biopsia, que confirmó el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. Recibió 6 meses de tratamiento con metilprednisona y vinblastina, de acuerdo con el protocolo LCH III, con excelente evolución y remisión completa.

Conclusión. Frente a una imagen radiológica de vértebra plana o colapso vertebral, debe pensarse en histiocitosis de células de Langerhans como diagnóstico diferencial.

Palabras clave: histiocitosis de células de Langerhans, enfermedades de la columna vertebral, vértebra plana.

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis is a heterogeneous disease of unknown etiology characterized by proliferation of Langerhans cells. It is a rare disease. Bone involvement is common but vertebral disease is rare.

We present a 4 year old patient with abdominal pain and neurologic symptoms. Magnetic resonance showed vertebra plana in D9 with involvement of paravertebral soft tissues. The child underwent surgery for decompression and biopsy. Biopsy confirmed Langerhans cell histiocytosis. She was treated with vinblastine and prednisone during 6 months following LCH-III with complete recovery of neurologic symptoms.

Conclusion. Langerhans cell histiocytosis is a differential diagnosis in a radiograph with vertebra plana or collapse of vertebral body.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, spinal diseases, vertebra plana.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e256>

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de células de Langerhans (CL) en uno o varios órganos. Las CL son células dendríticas presentadoras de antígenos originadas en precursores monocíticos de la médula ósea.^{1,2} El 80% de los casos se diagnostica entre los 5 y los 10 años de edad.

Es una enfermedad rara de etiología desconocida, con una incidencia global estimada de 8-9 casos por millón de niños.¹ La presentación clínica es muy heterogénea, con un amplio rango: desde una lesión solitaria a formas más graves multifocales o diseminadas. Los pacientes con compromiso de un solo órgano en general tienen un pronóstico favorable con altas posibilidades de remisión espontánea.

El compromiso óseo es frecuente, pero la afectación vertebral es rara.³

Se presenta a un paciente en quien se realizó el diagnóstico de HCL con compromiso vertebral y de partes blandas adyacentes.

CASO CLÍNICO

Paciente de 4 años de edad, previamente sana, que consultó por dolor abdominal de un mes de evolución, difuso, intermitente, asociado a constipación y disminución del apetito. En la última semana, el dolor despertaba a la paciente durante la noche y se extendía a la zona lumbar. Se agregó dificultad en la marcha y debilidad de los miembros inferiores.

La niña estaba lúcida, afebril. El examen revelaba dolor difuso con la palpación profunda, sin visceromegalias y presentaba disminución de

a. Servicio de Clínica Médica.

b. Servicio de Hematología.

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.
Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:

Dra. Adriana Scrigni, ascrigni@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-11-2015

Aceptado: 27-1-2016

la fuerza muscular, con hiperreflexia y clonus en los miembros inferiores. La marcha era inestable, con aumento de la base de sustentación.

Se realizó hemograma, función hepática y renal, orina completa y urocultivo, dosaje de plomo en sangre, serologías para hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y sífilis (*venereal disease research laboratory*; VDRL, por sus siglas en inglés). Todo fue negativo o estuvo dentro de los valores normales.

La radiografía toracoabdominal de pie mostró una disminución asimétrica de la altura del noveno cuerpo vertebral a nivel dorsal y lesión de partes blandas adyacentes (Figura 1).

La resonancia magnética (RMN) de médula informó aplastamiento del cuerpo vertebral dorsal 9 (D9) asociado a tejido blando patológico (hipointenso en T1, hiperintenso en T2, refuerza con gadolinio), que comprometía el espacio epidural desde dorsal 8 (D8) a dorsal 10 (D10) y rodeaba la médula espinal con compresión raquímedular. Se observó, además, compromiso de los tejidos blandos de la región laterovertebral derecha, de la lámina de D9 y de la crura diafragmática con extensión subpleural homolateral. El cordón medular no presentaba alteración de la señal (Figura 2).

Se realizó una biopsia de la lesión y descompresión posterolateral (laminectomía de D8-D11, descompresión lateral derecha D9) y artrodesis D6-D11. Los cultivos del material de biopsia fueron negativos para gérmenes comunes, micobacterias y hongos. La anatomía

patológica mostró la presencia de HCL, con inmunohistoquímica positiva para su marcador específico CD1a. No presentó otras lesiones compatibles con HCL en los estudios de estadificación.

Con el diagnóstico de “histiocitosis de sitio especial” (lesión vertebral con extensión intradural de tejidos blandos), se inició un tratamiento con prednisona y vinblastina (protocolo LCH III de la *Histiocyte Society*).⁴ La RMN de columna de control a las 6 semanas de tratamiento mostró desaparición del tejido blando patológico, lo cual se interpretó como remisión de la enfermedad (NAD: *non active disease*). Quedó como secuela un aplastamiento vertebral crónico, pero la paciente puede deambular sin dificultad. Completó seis meses de tratamiento

FIGURA 1: Radiografía toracoabdominal, frente, de pie

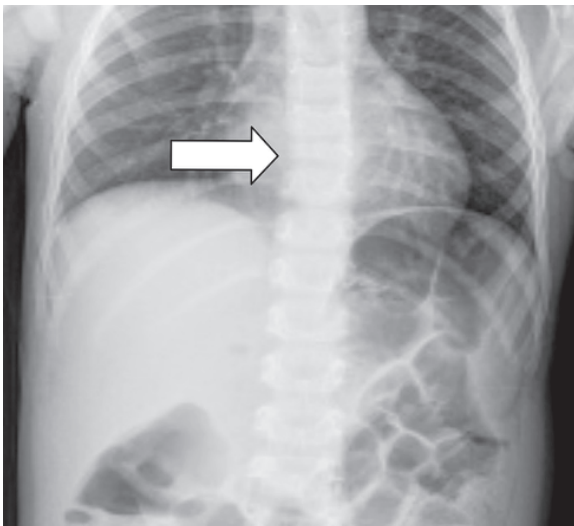
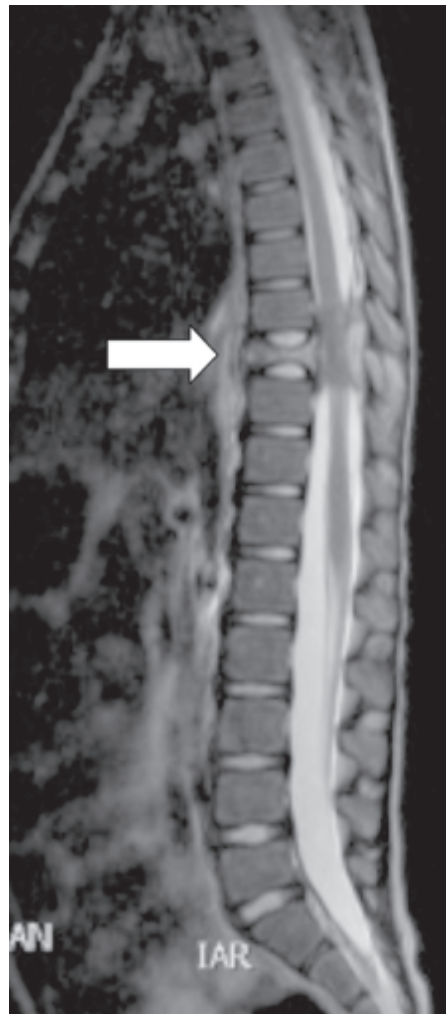


FIGURA 2: Resonancia magnética de columna vertebral



según protocolo. Lleva siete meses de concluido el tratamiento con excelente evolución clínica y radiológica.

DISCUSIÓN

La HCL es una enfermedad poco frecuente y de etiopatogenia desconocida. Puede afectar cualquier órgano o sistema. Los órganos más frecuentemente comprometidos son el esqueleto (80%), la piel (33%) y la hipófisis (25%). Otros órganos involucrados son el hígado, el bazo, la médula ósea y los pulmones (15%), los ganglios linfáticos (5%-10%) y el sistema nervioso central sin incluir la hipófisis (2%-4%).³

Si bien el compromiso óseo es frecuente, la afectación vertebral, como presenta la paciente que aquí analizamos, es rara. De acuerdo con la literatura, solo el 1%-8% de los casos de HCL tienen compromiso vertebral.^{5,6} La localización torácica es la más frecuente. En el Hospital Garrahan de Buenos Aires, se atendieron 350 pacientes con HCL en 20 años, de los cuales el 8% presentó compromiso vertebral (D. Barzotti y A. Latella, comunicación personal, mayo de 2015). Este dato es coincidente con la literatura.

La niña presentó, como síntoma inicial, dolor abdominal difuso, que luego progresó a la región dorsal. Este dato también es poco frecuente, dado que el síntoma característico de HCL de columna es el dolor localizado en la vértebra comprometida, al que luego se agregan síntomas neurológicos.^{5,6} Graham⁷ sostiene que todo dolor dorsal sin antecedente de trauma en un niño o adolescente debe ser estudiado cuidadosamente y señala que el dolor local y radicular constituyen los primeros síntomas, seguidos de déficit neurológico. Garg⁸ señala el dolor cervical o dorsal como característico y la poca frecuencia de síntomas neurológicos o tortícolis o dificultad en la marcha en una serie de 26 niños con HCL diagnosticados en un período de 33 años. Estos datos coinciden con Huang et al.⁹

En la HCL vertebral, la lesión característica es el granuloma eosinófilo con presencia de células de Langerhans, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos y células gigantes. El cuerpo vertebral está comprometido y se manifiesta con distintos grados de colapso, lo que da lugar a una imagen radiológica con variada deformidad simétrica o asimétrica, que se denomina "vértebra plana".⁸ La radiografía de columna vertebral permite ver el colapso vertebral con indemnidad de los espacios intervertebrales (como sucedió con nuestra paciente). Debe completarse con una RMN para

evaluar los tejidos blandos próximos al cuerpo vertebral afectado y el compromiso espinal.⁹

Los hallazgos clínicos y radiológicos no son específicos, dado que la imagen de colapso vertebral puede deberse a tumores malignos, como sarcoma de Ewing, osteosarcoma, linfoma, leucemia y osteomielitis.^{10,11} Se requiere realizar una biopsia diagnóstica. Algunos autores consideran que la cirugía es necesaria solo cuando hay compromiso neurológico y/o de partes blandas,^{8,9,11} como ocurrió con nuestra paciente, lo cual permitió obtener una muestra adecuada para cultivo y biopsia, y, además, realizar la estabilización de la columna y la descompresión de la médula espinal.^{11,12} La anatomía patológica permite confirmar el diagnóstico por medio de la microscopía y la marcación inmunohistoquímica, la cual muestra el marcador característico CD1a positivo. Además, en niños y adolescentes, se considera que la sola presencia de vértebra plana sería característica de HCL y no requeriría biopsia.¹³

El tratamiento instituido para HCL es controvertido porque aún no se ha podido responder si esta enfermedad está dada por una transformación maligna o por disregulación inmunológica.^{1,2} Además, depende de la extensión y gravedad de la enfermedad, por lo que se ha dividido en dos categorías: unisistémica, subdividida en un sitio único (unifocal) (con buen pronóstico) o múltiple (multifocal), o multisistémica, que compromete dos o más órganos al momento del diagnóstico con o sin disfunción. Existen órganos de riesgo (hígado, bazo y sistema hematopoyético), que, cuando están afectados, son de mal pronóstico y alta mortalidad.^{1,3}

La *Histiocyte Society* definió el tratamiento de esta enfermedad con el protocolo LCH III, que consiste en una inducción con 40 mg/m² de meprednisona por 6 semanas y luego se descende hasta suspender en dos semanas y una dosis semanal de vinblastina. En la semana 6, se evalúa con RMN y se asume como remisión si desaparece el tejido blando patológico, aunque quede el aplastamiento vertebral (como ocurrió con la niña que presentamos). Posteriormente, estos niños continúan ciclos de mantenimiento cada 21 días con 5 días de metilprednisona y una dosis de vinblastina, hasta completar 6 meses (de acuerdo con el protocolo LCH III, versión de abril de 2001).^{4,11,13}

La frecuencia de recidiva en los pacientes de bajo riesgo, como es la niña que aquí se presenta, es muy baja y la supervivencia a 5 años es cercana

al 100%.² El seguimiento se realiza cada 6 meses hasta los 5 años luego de finalizado el tratamiento y consiste en un examen clínico y de laboratorio (hemograma, medio interno, función renal y hepática) y radiografía de huesos largos y columna vertebral. Si se observan cambios en el examen clínico, se debe solicitar RMN de columna vertebral.

CONCLUSIONES

La HCL con localización vertebral y de partes blandas adyacentes constituye una presentación atípica de una enfermedad poco frecuente.

Frente a una imagen radiológica de vértebra plana, debe pensarse en HCL como diagnóstico diferencial. ■

REFERENCIAS

1. Abela O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):354-9.
2. Vaiselbuh SR, Bryceson YT, Allen CE, Whitlock JA, et al. Updates on histiocytic disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(7):1329-35.
3. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schafer E, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):175-84.
4. Histiocyte Society. LCH-III. Treatment protocol of the Third International Study for Langerhans Cell Histiocytosis. 2nd version. Vienna: Histiocyte Society; 2002. Group 3: "Multifocal bone disease" and "special sites". [Acceso: 6 de enero de 2016]. Disponible en: <https://www.skion.nl/workspace/uploads/lchiiiprot-version2.pdf>.
5. Rojas R, García C, Parra D, Solar A, et al. Compromiso óseo en histiocitosis de células de Langerhans en el niño. Estudio radiológico simple. Presentación clínica y diagnóstico radiológico. *Rev Chil Radiol* 2005;11(3):122-8.
6. Ibarra de la Torre A, Anaya Jara M, Rodríguez Jurado R. Histiocitosis de células de Langerhans vertebral con compresión medular en un infante. *Arch Neurol (Méx)* 2010;15(3):194-8.
7. Graham GN, Browne H. Primary bony tumors of the pediatric spine. *Yale J Biol Med* 2001;74(1):1-8.
8. Garg S, Metha S, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis of the spine in children. Long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(8):1740-50.
9. Huang WD, Yang XH, Wu ZP, Huang Q, et al. Langerhans cell histiocytosis of spine: a comparative study of clinical, imaging features, and diagnosis in children, adolescents, and adults. *Spine J* 2013;13(9):1108-17.
10. Hirji H, Saifuddin A. Paediatric acquired pathological vertebral collapse. *Skeletal Radiol* 2014;43(4):423-36.
11. Jiang L, Liu XG, Zhong WQ, Ma QJ, et al. Langerhans cell histiocytosis with multiple spinal involvement. *Eur Spine J* 2011;20(11):1961-9.
12. Lü GH, Li J, Wang XB, Wang B, et al. Surgical treatment based on pedicle screw instrumentation for thoracic or lumbar spinal Langerhans cell histiocytosis complicated with neurologic deficit in children. *Spine J* 2014;14(5):768-76.
13. Lee SK, Jung TY, Jung S, Han DK, et al. Solitary Langerhans cell histiocytosis of skull and spine in pediatric and adult patients. *Childs Nerv Syst* 2014;30(2):271-5.

Osteomielitis del calcáneo secundaria a la prueba de Guthrie. A propósito de un caso

Calcaneus osteomyelitis secondary to Guthrie test. Case report

Dra. Tugce Tural Kara^a, Dra. Tugba Erat^a, Dr. Halil Ozdemir^a, Dra. Aysun Yahsi^a, Dr. Suat Fitoz^b,
Dr. Ergin Ciftci^a y Dr. Erdal Ince^a

RESUMEN

La osteomielitis del calcáneo es una infección rara en los recién nacidos. Entre los factores etiológicos se encuentran los procedimientos invasivos, la prematuridad y el bajo peso al nacer. Los signos clínicos pueden ser leves. Presentamos el caso de una recién nacida con osteomielitis del calcáneo secundaria a la obtención de una muestra mediante la prueba de Guthrie. La paciente fue hospitalizada debido a hinchazón, enrojecimiento y aumento de la temperatura del talón. En la ecografía de los tejidos superficiales se observó edema de contenido espeso en la región posterior del pie derecho. Se realizó la punción y el drenaje del contenido y al cultivarlo se aisló *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. En la resonancia magnética de la extremidad se observó una lesión del tejido en el pie derecho, edema, inflamación y realce del contraste. Se le administró un tratamiento con sulbactam y ampicilina por vía intravenosa y ácido clavulánico por vía oral durante seis semanas. Durante el seguimiento, la paciente se recuperó de los síntomas clínicos sin necesidad de realizar una limpieza quirúrgica. A modo de conclusión, en el diagnóstico diferencial de la hinchazón del talón en los neonatos sometidos a procedimientos invasivos, como la prueba de Guthrie, debe tenerse en cuenta la osteomielitis del calcáneo.

Palabras clave: calcáneo, prueba de detección, osteomielitis, neonato.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e260>

INTRODUCCIÓN

La osteomielitis hematógena aguda es una afección frecuente en los niños, y generalmente afecta a los huesos largos. La osteomielitis del calcáneo es una infección rara durante la niñez y puede producirse por diseminación sanguínea o inoculación directa durante los procedimientos invasivos.¹ Actualmente, en muchos hospitales,

especialmente en las unidades de cuidados intensivos neonatales, se utiliza la punción del talón para obtener muestras de sangre. Si bien la punción del talón es un procedimiento invasivo en los neonatos, no debería representar un riesgo mayor de osteomielitis si se realiza siguiendo la técnica correspondiente, que incluye la asepsia y la selección del lugar adecuado para la punción. El diagnóstico podría ser difícil porque los síntomas clínicos suelen ser leves.² Se han notificado pocos casos de osteomielitis del calcáneo. Presentamos el caso de una paciente recién nacida con osteomielitis del calcáneo secundaria a la obtención de una muestra mediante la prueba de Guthrie.

A PROPÓSITO DE UN CASO

Se trata de una recién nacida a término, por parto vaginal, con 3,6 kg de peso al nacer y sin complicaciones posnatales. La prueba de Guthrie (prueba del talón) se realizó con una cánula a los siete días de vida. Tres días más tarde, se le hinchó el talón. Además tenía enrojecimiento y aumento de la temperatura en el lugar de la punción, aunque no registró fiebre. Se hospitalizó a la paciente en una institución diferente, donde se le diagnosticó hematoma en el talón. La paciente no recibió tratamiento al momento de la primera consulta, a los 10 días de vida, sino hasta la hospitalización en nuestra institución a los 28 días de vida. Se la hospitalizó aquí debido a un empeoramiento de la hinchazón y del enrojecimiento del talón.

Al momento del examen físico, no se encontraron datos anatomopatológicos, excepto hinchazón de 5 x 5 cm, enrojecimiento, dolor a la palpación y aumento de la temperatura del talón derecho. Los siguientes fueron los resultados de los análisis de laboratorio de la paciente: hemoglobina: 15,8 g/dl, recuento de leucocitos: 16 600/mm³ (neutrófilos 46%, linfocitos 50% y monocitos 4%), recuento de trombocitos: 336 000/mm³, proteína C-reactiva: 51 mg/l, y velocidad de sedimentación globular: 40 mm/h. En la radiografía directa se observó una lesión osteolítica en el calcáneo, compatible con osteomielitis (Figura 1). En la ecografía de

a. Departamento de Enfermedades Infecciosas Pediátricas.

b. Departamento de Radiología Pediátrica.

Escuela de Medicina de Ankara Üniversitesi,
Ankara, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Tugce Tural Kara: tugcetural@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-12-2015

Aceptado: 7-1-2016

los tejidos superficiales se observó edema de 24 x 11 mm, de contenido espeso, en la región posterior del pie derecho. En la resonancia magnética (RM) de la extremidad se observó una lesión del tejido, edema, inflamación y realce del contraste en el pie derecho (Figuras 2A, 2B, 2C). Todos estos resultados apoyaron el diagnóstico de osteomielitis del calcáneo. El servicio de cirugía pediátrica fue responsable de realizar la punción y el drenaje de la lesión. A partir del cultivo del contenido drenado se aisló *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. Luego se inició el tratamiento con sulbactam y ampicilina por vía intravenosa. Además, se drenó el absceso en dos ocasiones.

Se detectó *S. aureus* en el cultivo nasofaríngeo de la paciente y su madre. En consecuencia, durante 10 días se usó mupirocina en pomada para descontaminar el área afectada. El tratamiento con sulbactam y ampicilina por vía intravenosa duró tres semanas. También se le administró amoxicilina y ácido clavulánico durante tres semanas después del alta. Al final del tratamiento, la lesión del talón se había resuelto por completo y el valor de las proteínas de fase aguda se normalizó. Durante el seguimiento, la paciente se recuperó sin complicaciones.

DISCUSIÓN

La osteomielitis es una infección grave durante la niñez. Los lugares donde se produce más comúnmente son los huesos de crecimiento rápido, como el fémur, la tibia y el húmero, que tienen abundante aporte de sangre. La

osteomielitis es causada por microorganismos que llegan al hueso mediante la diseminación sanguínea o la inoculación directa.¹ La osteomielitis hematogéna aguda es más frecuente

FIGURA 2. En la secuencia STIR en el plano sagital de la RM (2A) se observa hiperintensidad en el centro de la osificación y el cartílago del calcáneo, asociada a edema de las partes blandas. En las secuencias sagitales ponderadas en T1 contiguas y con realce del contraste (2B y 2C) se observa un fuerte realce en el calcáneo y las partes blandas.



FIGURA 1. Radiografía lateral de ambos tobillos donde se observa hinchazón de las partes blandas de la fascia plantar y del espacio retrocalcáneo y un área radiotransparente en la región posterior del calcáneo (flecha).



en los niños. Los microorganismos patógenos llegan al hueso a través de las arterias nutricias y luego pasan a los capilares metafisarios. El sistema inmunitario del huésped es débil en las áreas donde se depositan y acumulan los microorganismos. Las bacterias proliferan y se trasladan hacia las venas vasculares y la matriz cartilaginosa. Las paredes de los vasos quedan obstruidas por la proliferación bacteriana y se interrumpe el flujo sanguíneo al hueso. La infección puede diseminarse a la epífisis, la diáfisis y el espacio articular. Esta expansión puede causar resultados deficientes. Podría dañarse la placa epifisaria y una complicación sería el crecimiento óseo anómalo.^{3,4}

La osteomielitis del calcáneo es una infección inusual en los niños. Si bien se desconoce la incidencia en los recién nacidos, se ha notificado frecuentemente en el primer año de vida. Se observa en aproximadamente el 3%-10% de todos los casos de osteomielitis pediátrica.¹ Los factores etiológicos son los procedimientos invasivos, la prematuridad y el bajo peso al nacer.⁵ En relación con la osteomielitis de los huesos largos, el diagnóstico de la osteomielitis del calcáneo podría retrasarse debido a que los síntomas clínicos son leves. El área del "equivalente metafisario" en la apófisis vecina es responsable de la predisposición a la osteomielitis del calcáneo.⁶ Esta infección puede presentarse por la diseminación local al hueso a partir de las partes blandas infectadas o por la inoculación directa de los microorganismos durante la punción del talón.^{7,8}

Las publicaciones científicas sobre osteomielitis del calcáneo neonatal son escasas. En estos casos, se halló que la osteomielitis puede estar causada por las punciones repetidas para obtener muestras de sangre en los neonatos hospitalizados.⁹⁻¹² Solamente en un caso estuvo asociada a la prueba de Guthrie. En este paciente, al igual que en nuestra paciente, la osteomielitis se produjo después de una única punción y en el cultivo del contenido drenado se aisló *S. aureus*.¹³

El tratamiento de la osteomielitis del calcáneo es similar al de la osteomielitis de los huesos largos, e implica la administración de antibióticos por vía oral e intravenosa y cirugía. Sin embargo, no hay consenso en torno a la necesidad de realizar una cirugía.¹⁴ Leigh y col. informaron que los pacientes recibieron antibióticos intravenosos tres semanas y luego antibióticos orales otras tres semanas. Además, en los pacientes que lo requerían se realizaron cirugía, aspiración, limpieza quirúrgica e irrigación del área afectada.¹

Yüksel y col. publicaron un estudio sobre la administración de un tratamiento con cefazolina y gentamicina durante cuatro semanas y la realización de limpieza quirúrgica.¹³ En cambio, nuestra paciente recibió tratamiento por vía intravenosa durante tres semanas. Además, se continuó el tratamiento con amoxicilina y clavulanato durante otras tres semanas. Nuestra paciente se recuperó sin necesidad de realizar la limpieza quirúrgica. Es sabido que las prácticas invasivas recurrentes pueden causar osteomielitis. Sin embargo, en nuestra paciente, al igual que en el caso publicado, la osteomielitis del calcáneo se produjo después de la prueba de Guthrie. Además se observó una mejoría clínica sin realizar la limpieza quirúrgica, a diferencia del caso publicado anteriormente. Nuestra paciente recibió suficiente tratamiento antibiótico y tuvo una mejoría clínica sin realizar la limpieza quirúrgica.

En consecuencia, la osteomielitis del calcáneo es una infección poco habitual que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los recién nacidos con hinchazón, enrojecimiento y aumento de la temperatura del talón. Se debe tener en cuenta que los procedimientos invasivos pueden causar osteomielitis. Por lo tanto, debe emplearse una técnica aséptica antes de realizar procedimientos invasivos. En el pie, la distancia entre la piel y el hueso es mayor en los costados, por lo que debe evitarse la punción en las regiones posterior y central. Respecto de la profundidad de la punción, no debe ser mayor a 2,4 mm.⁷ Las lancetas automáticas permiten controlar mejor la profundidad de la penetración (aproximadamente 2,2 mm). Una vez diagnosticada la osteomielitis del calcáneo, debe instaurarse el tratamiento antibiótico inmediatamente. Un tratamiento adecuado permitirá obtener buenos resultados clínicos. ■

REFERENCIAS

1. Leigh W, Crawford H, Street M, Huang M, et al. Pediatric calcaneal osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 2010;30(8):888-92.
2. LaMont RL, Anderson PA, Dajani AS, Thirumoorthi MC. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop* 1987;7(5):579-83.
3. Emslie KR, Nade S. Pathogenesis and treatment of acute hematogenous osteomyelitis: evaluation of current views with reference to an animal model. *Rev Infect Dis* 1986;8(6):841-9.
4. Mayberry-Carson KJ, Tober-Meyer B, Smith JK, Lambe DW Jr, et al. Bacterial adherence and glycocalyx formation in osteomyelitis experimentally induced with *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 1984;43(3):825-33.
5. Canale ST, Manugian AH. Neonatal osteomyelitis of the os calcis: a complication of repeated heel punctures. *Clin Orthop Relat Res* 1981;(156):178-82.

6. Nixon GW. Hematogenous osteomyelitis of metaphyseal-equivalent locations. *AJR Am J Roentgenol* 1978;130(1):123-9.
7. Blumenfeld TA, Turi GK, Blanc WA. Recommended site and depth of newborn heel skin punctures based on anatomical measurements and histopathology. *Lancet* 1979;1(8110):230-3.
8. Jaakkola J, Kehl D. Hematogenous calcaneal osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop* 1999;19(6):699-704.
9. Fernandez-Fanjul JL, Lopez-Sastre J, Coto-Cotallo D, Zazo C, et al. [Calcaneus osteomyelitis of newborns caused by diagnostical heel puncture (author's transl)]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1979;127(8):515-8.
10. Waelkens JJ. [Osteomyelitis of the calcaneus in newborn infants; who is afraid of a small puncture?] *Ned Tijdschr Geneeskde* 1989;133(33):1641-4.
11. Goldberg I, Shauer L, Klier I, Seelenfreund M. Neonatal osteomyelitis of the calcaneus following a heel pad puncture: a case report. *Clin Orthop Relat Res* 1981;(158):195-7.
12. Abril Martin JC, Aguilar Rodriguez L, Albiñana Cilveti J. Flatfoot and calcaneal deformity secondary to osteomyelitis after neonatal heel puncture. *J Pediatr Orthop B* 1999;8(2):122-4.
13. Yüksel S, Yüksel G, Oncel S, Divanli E. Osteomyelitis of the calcaneus in the newborn: an ongoing complication of Guthrie test. *Eur J Pediatr* 2007;166(5):503-4.
14. Pääkkönen M, Kallio MJ, Peltola H, Kallio PE. Antibiotic treatment and surgery for acute hematogenous calcaneal osteomyelitis of childhood. *J Foot Ankle Surg* 2015;54(5):840-3.

Calcaneus osteomyelitis secondary to Guthrie test.

Case report

Tugce Tural Kara, M.D.^a, Tugba Erat, M.D.^a, Halil Ozdemir, M.D.^a, Aysun Yahsi, M.D.^a, Suat Fitöz, M.D.^b, Ergin Ciftci, M.D.^a and Erdal Ince, M.D.^a

ABSTRACT

Calcaneus osteomyelitis is a rare infection in newborns. Invasive procedures, prematurity and low birth weight are some causative factors. The clinical signs may be mild. We report a neonate with calcaneus osteomyelitis which was secondary to a Guthrie test sample. She was admitted to hospital with swelling, redness and increased temperature on her heel. Superficial tissue ultrasound showed fluid collection with heavy content was observed on the posterior of the right foot. Puncture and drainage was performed and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* was isolated from the drainage culture. Extremity magnetic resonance imaging showed tissue defect in right foot, edema-inflammation and contrast enhancement. Intravenous sulbactam-ampicillin and oral amoxicillin and clavulanic acid were given for 6 weeks. In follow-up, clinical symptoms recovered without curettage. In conclusion; calcaneus osteomyelitis should be considered in the differential diagnosis of swelling on heel in neonates who have been applied to invasive procedures as Guthrie test sample.

Key words: calcaneus, screening test, osteomyelitis, neonate.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e260>

INTRODUCTION

Acute hematogenous osteomyelitis is a common problem in children that is typically seen in long tubular bones. Calcaneus osteomyelitis is a rare infection in childhood and it may develop by hematogenous spread or direct inoculation such as invasive procedures.¹ Nowadays, in many hospitals, especially neonatal intensive care units, the heel puncture is used to get blood sample. Although heel puncture is an invasive procedure in neonates, it should not have a

higher risk of osteomyelitis if it is made with the right technique. This includes the asepsis and the choice of appropriate site for puncture. Diagnosis may be difficult because clinical symptoms are sometimes mild.² Few cases with calcaneus osteomyelitis have been reported. We present a neonate with calcaneus osteomyelitis which was secondary to Guthrie test sample.

CASE REPORT

A term female infant weighing 3.6 kg was born by vaginal delivery without postnatal problems. Guthrie test was done with nozzle on the 7th postnatal day. Three days later, her heel became swelling. In addition, redness and increased temperature also occurred on the puncture site, but fever was not noticed. The patient was admitted to another hospital and she was diagnosed as a hematoma on the heel. The patient did not receive any treatment from the first consultation on the 10th day of life until admission to our hospital at 28 days of life. She was admitted to our hospital because of the increased swelling and redness on the heel.

On physical examination, there was no any pathological finding, except 5x5 cm swelling, redness, tenderness and increased temperature on the right heel. Patient laboratory test results were: haemoglobin: 15.8 g/dl, leukocyte count: 16600/mm³ (neutrophils 46%, lymphocytes 50% and monocytes 4%), platelet count: 336000/mm³ and C-reactive protein: 51 mg/L and erythrocyte sedimentation rate: 40 mm/h. Direct X-ray showed osteolytic lesion on the calcaneus which was consistent with osteomyelitis (Figure 1). Superficial tissue ultrasound showed 24x11 mm fluid collection with heavy content on the posterior of the right foot. Extremity magnetic resonance imaging (MR) showed tissue defect, edema-inflammation and contrast enhancement on the right foot (Figure 2A, 2B, 2C). All these findings supported osteomyelitis of the calcaneus bone. Puncture and drainage was performed by pediatric surgery. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* was isolated from the

a. Department of Pediatric Infectious Diseases.

b. Department of Pediatric Radiology. Ankara University Medical School, Ankara, Turkey.

E-mail address:

Tugce Tural Kara, M.D.: tugcetural@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-7-2015

Accepted: 1-7-2016

drainage culture. Then intravenous sulbactam-ampicillin treatment was started. In addition abscess drainage was performed two times.

S. aureus was detected in nasal swab culture of the patient and her mother. Therefore, decontamination with mupirocin ointment was made for 10 days. Intravenous sulbactam-ampicillin treatment was given for 3 weeks. In addition oral amoxicillin and clavulanic acid was received for 3 weeks after discharge. At the end of treatment, the heel lesion was completely resolved and acute phase reactants were normal. In follow-up, the patients recovered without complications.

DISCUSSION

Osteomyelitis is an important infection in childhood. The most affected sites are rapidly growing bones like femur, tibia, humerus that have rich blood supply. Osteomyelitis is caused by the microorganisms which reach to the bone with hematological way or the direct inoculation.¹ Acute hematogenous osteomyelitis is more common in children. Pathogenic microorganisms come to bone through the nutrient arteries then they pass to the metaphyseal capillaries. The host's immune system is weak in those areas where microorganisms are deposited and accumulated. Bacterial growth moves toward vascular veins and cartilaginous matrix. Vessel walls are obstructed by the proliferation of bacteria and feeding of the bone is blocked. The infection can spread epiphysis, diaphysis and the joint space. This expansion can cause some

poor results. Growth plate may be damaged and abnormal bone growth may be seen as a complication.^{3,4}

FIGURE 2. Sagittal STIR MR image (2A) reveals hyperintense signal in ossification center and cartilage part of calcaneus associated with soft tissue edema. Sagittal contiguous T1-weighted contrast-enhanced MR images (2B and 2C) show strong enhancement in the calcaneal bone and soft tissues.

FIGURE 1. Lateral radiography of both ankle shows plantar and retrocalcaneal soft tissue swelling and radiolucent area in the posterior portion of the calcaneus bone (arrow).



Calcaneus osteomyelitis is an unusual infection in children. Although the incidence of newborn is unknown, it has been frequently reported in the first year of life. It is seen about 3-10% of all pediatric osteomyelitis.¹ Invasive procedures, prematurity, low birth weight are some causative factors.⁵ According to the long bone osteomyelitis, diagnosis of calcaneus osteomyelitis may be delayed due to mild clinical symptoms. "Metaphyseal equivalent" area in the neighborhood apophysis is responsible for susceptibility of the calcaneus osteomyelitis.⁶ Calcaneal osteomyelitis may develop with the way which is local spread to bone from infected soft tissue or direct inoculation of the microorganisms through the puncture of the heel.^{7,8}

In literature there are few reports with neonatal calcaneus osteomyelitis. In these cases repeated punctures which were done to get blood sample from hospitalized infants are found to be responsible for osteomyelitis.⁹⁻¹² Only one of them is associated with Guthrie test. In this patient, likewise our patient, osteomyelitis developed after a single puncture and *S. aureus* was isolated from the drainage culture.¹³

Treatment of calcaneal osteomyelitis is similar to long bone osteomyelitis. Intravenous and oral antibiotics, surgery are used for treatment. However, there is no consensus on the necessary of surgery.¹⁴ Leigh et al. reported the patients received IV antibiotics for 3 weeks, then oral antibiotics were given for 3 weeks. In addition surgery, aspiration, debridement and washout were performed for needed patients.¹

Yüksel et al. reported that intravenous cefazolin and gentamicin treatment were given for 4 weeks and curettage was made.¹³ However, our patient received intravenous treatment for 3 weeks. In addition amoxicillin-clavulanate treatment was continuing for 3 weeks. Our patient recovered without curettage. We know that recurrent invasive practices may cause osteomyelitis. However, in our case as well as in that case calcaneus osteomyelitis developed after first Guthrie test. In addition, clinical improvement was seen without curettage which was different from previously reported case. Our case supported sufficient antibiotic therapy was applied, clinical improved will be seen without curettage.

As a result, calcaneus osteomyelitis is an uncommon infection which should be considered in the differential diagnosis of neonates with

swelling, redness, and increased in temperature on the heel. We should not forget that invasive procedures may cause osteomyelitis. Therefore aseptic technique should be performed before the invasive procedures. In the foot, the distance between the skin and the bone is greater in the side surfaces therefore it should avoid puncturing the posterior and central portions. Regarding the puncture depth should not be greater than 2.4 mm.⁷ Automatic lancets allow better control of penetration depth (near 2.2 mm). If calcaneus osteomyelitis is diagnosed, intravenous treatment must be started quickly. Good clinical results will be obtained with adequate therapy. ■

REFERENCES

1. Leigh W, Crawford H, Street M, Huang M, et al. Pediatric calcaneal osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 2010;30(8):888-92.
2. LaMont RL, Anderson PA, Dajani AS, Thirumoorthi MC. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop* 1987;7(5):579-83.
3. Emslie KR, Nade S. Pathogenesis and treatment of acute hematogenous osteomyelitis: evaluation of current views with reference to an animal model. *Rev Infect Dis* 1986;8(6):841-9.
4. Mayberry-Carson KJ, Tober-Meyer B, Smith JK, Lambe DW Jr, et al. Bacterial adherence and glycocalyx formation in osteomyelitis experimentally induced with *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 1984;43(3):825-33.
5. Canale ST, Manugian AH. Neonatal osteomyelitis of the os calcis: a complication of repeated heel punctures. *Clin Orthop Relat Res* 1981;156(1):178-82.
6. Nixon GW. Hematogenous osteomyelitis of metaphyseal-equivalent locations. *AJR Am J Roentgenol* 1978;130(1):123-9.
7. Blumenfeld TA, Turi GK, Blanc WA. Recommended site and depth of newborn heel skin punctures based on anatomical measurements and histopathology. *Lancet* 1979;1(8110):230-3.
8. Jaakkola J, Kehl D. Hematogenous calcaneal osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop* 1999;19(6):699-704.
9. Fernandez-Fanjul JL, Lopez-Sastre J, Coto-Cotallo D, Zazo C, et al. Calcaneus osteomyelitis of newborns caused by diagnostical heel puncture (author's transl). *Monatsschr Kinderheilkd* 1979;127(8):515-8.
10. Waelkens JJ. Osteomyelitis of the calcaneus in newborn infants; who is afraid of a small puncture? *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133(33):1641-4.
11. Goldberg I, Shauer L, Klier I, Seelenfreund M. Neonatal osteomyelitis of the calcaneus following a heel pad puncture: a case report. *Clin Orthop Relat Res* 1981;158(1):195-7.
12. Abril Martin JC, Aguilar Rodriguez L, Albiñana Cilveti J. Flatfoot and calcaneal deformity secondary to osteomyelitis after neonatal heel puncture. *J Pediatr Orthop B* 1999;8(2):122-4.
13. Yüksel S, Yüksel G, Oncel S, Divanli E. Osteomyelitis of the calcaneus in the newborn: an ongoing complication of Guthrie test. *Eur J Pediatr* 2007;166(5):503-4.
14. Pääkkönen M, Kallio MJ, Peltola H, Kallio PE. Antibiotic treatment and surgery for acute hematogenous calcaneal osteomyelitis of childhood. *J Foot Ankle Surg* 2015;54(5):840-3.

Histiocitosis de células de Langerhans presentada como adenitis aislada en un lactante. Caso clínico

Langerhans cell histiocytosis presenting as isolated adenitis in an infant. Case report

Lic. María Soriano-Ramos^a, Lic. Enrique Salcedo Lobato^a, Dra. María Baro Fernández^a y Dr. Daniel Blázquez-Gamero^a

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad infrecuente en el lactante y su presentación como una adenitis cervical aislada sin otra sintomatología es excepcional en estos pacientes.

Se describe el caso de una lactante de 3 meses de edad que presentaba una tumoración cervical en el ángulo mandibular derecho, con mala respuesta al tratamiento antibiótico.

Se realizó una punción-aspiración con aguja fina, que confirmó el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. El estudio de extensión no mostró afectación sistémica.

Debe considerarse la histiocitosis de células de Langerhans en el diagnóstico diferencial de una masa cervical subaguda de evolución tórpida en los lactantes de corta edad y se debe plantear la realización de una punción-aspiración con aguja fina de manera precoz para establecer el diagnóstico.

Palabras clave: histiocitosis de células de Langerhans, lactante, linfadenitis.

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis in infants is a rare condition, and presentation as an isolated cervical adenitis is exceptional at this age. We describe the case of a 3-month-old female infant presenting with a neck mass in the right mandibular angle with poor response to antibiotic treatment. Fine needle aspiration was performed and confirmed the diagnosis of Langerhans cell histiocytosis with complementary tests showing no features of systemic involvement. Langerhans cell histiocytosis should be considered in the differential diagnosis of subacute neck masses with poor outcome in infants and physicians should consider performing a fine needle aspiration to establish the diagnosis.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, infant, lymphadenitis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e264>

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

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

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-12-2015

Aceptado: 2-2-2016

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL), anteriormente conocida como histiocitosis X, es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por la acumulación y proliferación de histiocitos, eosinófilos y células de Langerhans, que afecta órganos y sistemas de manera aislada o múltiple. Las formas de presentación de la HCL son muy variadas, pues casi todos los órganos o sistemas pueden verse afectados.

Los diferentes modos de presentación producen distinto enfoque terapéutico y pronóstico, desde formas benignas, autolimitadas, con resolución espontánea hasta otras de curso tórpido o maligno.¹

Es una enfermedad poco frecuente en el lactante pequeño y su presentación como una adenitis cervical aislada es excepcional en esta edad. Debe considerarse la HCL en lactantes con masa cervical persistente y refractaria al tratamiento antibiótico.

CASO CLÍNICO

Se describe el caso de una niña de 3 meses de edad, previamente sana, que acudió al Servicio de Urgencias ante la rápida aparición de una tumoración cervical derecha de 48 horas de evolución en el contexto de un cuadro catarral, sin fiebre ni otra sintomatología.

Al momento de la exploración física, presentaba buen estado general, temperatura de 37 °C y se palpaba una tumoración cervical en el ángulo mandibular derecho de 2 x 2 cm de diámetro, dura, eritematosa, no fluctuante, poco móvil y dolorosa a la palpación (*Figura 1*). No presentaba otras lesiones cutáneas ni visceromegalias.

Se realizó una ecografía cervical, que mostró varias adenopatías laterocervicales derechas (la de mayor tamaño fue intraparotídea derecha), junto con hiperecogenicidad por cambios inflamatorios adyacentes y vascularización periférica, sin áreas de abscesificación. Se realizó también un hemograma y bioquímica sanguínea, en las que presentaba una hemoglobina de 11,4 g/dl,

leucocitosis de 27 200 leucocitos/mm³ (41,1% de neutrófilos, 39,7% de linfocitos, 8,7% de monocitos, 10% de eosinófilos, 0,5% de basófilos), 622 000 plaquetas/mm³ y proteína C reactiva (PCR) de 1,86 mg/dl, con función hepatorenal normal y sin otros hallazgos de interés.

Se inició tratamiento con amoxicilina-clavulánico intravenoso, sin observar mejoría de los signos inflamatorios de la tumoración tras 6 días de antibioterapia. Para ampliar el estudio, se realizó una radiografía de tórax, que fue normal, y una prueba de tuberculina, que fue negativa. Dada la mala respuesta al tratamiento, se realizó una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la adenopatía y se enviaron muestras para el estudio anatomopatológico y microbiológico (los cultivos para bacterias y micobacterias fueron negativos). El examen anatomopatológico demostró áreas de necrosis con un extenso infiltrado inflamatorio compuesto por numerosos granulocitos eosinófilos y neutrófilos, linfocitos maduros y abundantes histiocitos con morfología de células de Langerhans. El estudio inmunocitoquímico confirmó el fenotipo de célula de Langerhans de los histiocitos, ya que todos ellos eran positivos para su marcador específico CD1a, y se confirmó el diagnóstico de HCL. El estudio de extensión, que incluyó serie ósea completa (radiografías de cráneo, tórax, pelvis, huesos largos y columna), ecografía abdominal y otras pruebas de laboratorio, fue negativo, sin observarse signos de afectación sistémica.

Tras plantearse el caso como histiocitosis ganglionar aislada en sesión médico-quirúrgica multidisciplinar, se decidió mantener una actitud expectante, por lo que la paciente recibió únicamente un tratamiento antiinflamatorio con

ibuprofeno por vía oral durante una semana. Con ello, se observó una progresiva disminución del tamaño de las adenopatías laterocervicales derechas, con normalización de las alteraciones analíticas iniciales.

A los 11 meses del diagnóstico de la enfermedad, la niña se encuentra asintomática. Dada la edad de la paciente y el riesgo de evolución a la forma multisistémica, se realiza el seguimiento clínico cada 6 semanas, con analítica cada 3 meses y prueba de imagen según la evolución.

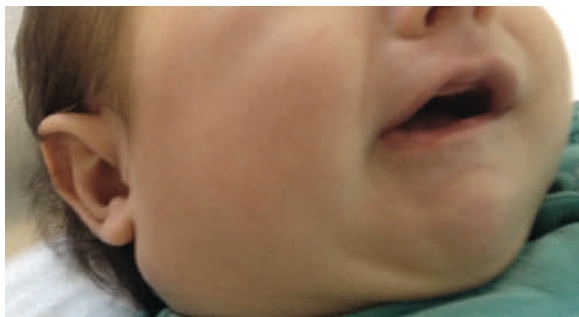
DISCUSIÓN

La HCL es una enfermedad rara de etiología incierta, con una tasa de incidencia de 4,0 a 5,4 por millón en niños menores de 15 años.^{2,3} El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio, desde la forma unisistémica cuando afecta a un solo órgano (piel, hueso o ganglios linfáticos) hasta la multisistémica cuando dos o más órganos están involucrados, con o sin compromiso de órganos de riesgo (hematopoyético, esplénico, hepático y/o pulmonar).⁴ Su presentación como una masa cervical con afectación ganglionar de forma primaria y aislada, sin afectación cutánea ni ósea, como es el caso que presentamos, es extremadamente rara. En neonatos y lactantes menores de un año, las lesiones cutáneas son la manifestación inicial más frecuente, independientemente de la extensión de la enfermedad⁵ y el 90% se clasifican como enfermedad multisistémica al momento del diagnóstico.⁶

La afectación ganglionar de la HCL, por lo general, ocurre en pacientes pediátricos con enfermedad multisistémica conocida. Sin embargo, en raras ocasiones, la HCL puede afectar de forma primaria a los ganglios linfáticos sin existir enfermedad en otras localizaciones.⁷

Desde nuestro mejor conocimiento, solo se ha descrito, en la literatura, un caso más de HCL localizada que afecta a ganglios linfáticos cervicales en lactantes menores de 6 meses y se presentó en el período neonatal.² También hay descrito un caso de un niño de 3 meses de edad, pero la afectación ganglionar era axilar.⁷ Robert et al.,⁸ describen dos casos aislados de afectación ganglionar por HCL (también llamada, en estos casos, "granuloma eosinofílico ganglionar"), pero los niños tenían 16 meses y 4 años de edad, respectivamente. Bhadani et al.⁹ presentan el caso de un neonato de 23 días de vida con HCL ganglionar, pero con afectación cutánea (también

FIGURA 1. Tumoración cervical



Tumoración cervical localizada en el ángulo mandibular derecho de 2 x 2 cm de diámetro, dura, eritematosa, no fluctuante, poco móvil y dolorosa a la palpación.

llamada "HCL congénita autoinvolutiva").

Dentro del diagnóstico diferencial de las linfadenopatías cervicales en la edad pediátrica, se debe considerar la enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD), un trastorno linfoproliferativo benigno y autolimitado en el que también se encuentra afectación ganglionar debida a la proliferación histiocítica. Recientemente, Maffia et al.,¹⁰ han publicado un caso de un lactante con ERD que debutó clínicamente de forma similar a nuestra paciente, con una tumoración cervical izquierda sin respuesta al tratamiento antibiótico y en el que se llegó al diagnóstico gracias al estudio histopatológico de una biopsia ganglionar. Así, el estudio anatomopatológico resulta clave para el diagnóstico diferencial entre la HCL y la ERD, ya que, en la HCL, se observan histiocitos con fenotipo de célula de Langerhans fuertemente positivos para S-100 y CD1a, y, en la ERD, se encuentra emperipolesis o linfocitosis junto con histiocitos positivos para proteína S-100 pero negativos para CD1a.¹⁰

Las decisiones terapéuticas en la HCL varían según la enfermedad sea uni o multisistémica y exista afectación o no de órganos de riesgo.¹¹ Las lesiones localizadas se pueden manejar con actitud expectante o tratarse con corticoides/antiinflamatorios no esteroideos (AINE) si son sintomáticas, realizándose exéresis quirúrgica en pacientes seleccionados. Si existe afectación de órganos de riesgo o enfermedad multisistémica, el tratamiento es mucho más agresivo, con quimioterapia sistémica.⁴

Los niños con enfermedad unisistémica tienen buen pronóstico, con una supervivencia a 5 años cercana al 100% y, aproximadamente, un 20% de probabilidad de desarrollar secuelas a largo plazo. Sin embargo, en formas multisistémicas, la supervivencia desciende al 77% y el riesgo de secuelas asciende al 71%.^{11,12} Las secuelas más frecuentemente descritas son diabetes insípida, anomalías ortopédicas, sordera y alteraciones neurológicas.¹¹ Se han asociado a peor pronóstico^{12,13} la edad ≤ 2 años al momento del diagnóstico, las formas multisistémicas y las reactivaciones. La mayoría de los casos descritos de HCL ganglionar presentan afectación multisistémica^{1,14} y los pacientes de menor edad tienden a tener participación de múltiples órganos, lo que conduce a un peor pronóstico.^{2,6}

Debido a la posibilidad de evolucionar a formas multisistémicas en pacientes con enfermedad inicialmente localizada, es obligatorio realizar un seguimiento estrecho, al menos,

hasta finalizar la etapa de crecimiento. Este se realiza con controles clínicos y analíticos frecuentes según el nivel de riesgo, asociado o no a pruebas de imagen periódicas según el tipo de enfermedad y hallazgos clínicos.¹⁵

En nuestro caso, a pesar del alto riesgo de desarrollar una forma multisistémica en una lactante de corta edad, la paciente ha presentado evolución favorable hasta el momento, por lo que se continúa la observación con controles clínicos cada 6 semanas y analíticos cada 3 meses.

En conclusión, se debe considerar la HCL en el diagnóstico diferencial de masas cervicales subagudas de evolución tórpida en lactantes de corta edad y se debe plantear la realización de una PAAF de manera precoz, ya que es útil para establecer el diagnóstico. Descartar la afectación visceral y realizar un seguimiento estricto es obligatorio, puesto que la progresión de la enfermedad y la discapacidad a largo plazo son posibles en estos pacientes.■

Agradecimientos

A la Dra. Alberti Masgrau del Departamento de Anatomía Patológica de nuestro centro por su contribución para realizar el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Martínez Baylach J, Pardo García N, Torrent Español M, Moliner Calderón E, et al. Histiocitosis de células de Langerhans: diferentes manifestaciones de una misma base histopatológica. *An Esp Pediatr* 2002;57(5):484-7.
2. Tantiwongkosi B, Goske MJ, Steele M. Congenital solid neck mass: a unique presentation of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol* 2008;38(5):575-8.
3. Hung CS, Yeh YC, Chen JC, Jung SM, et al. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the thyroid in a female infant. *Eur J Pediatr* 2007;166(11):1151-3.
4. Casanovas A, Elena G, Rosso D. Histiocitosis de células de Langerhans. *Hematología (B Aires)* 2014;18(1):60-6.
5. Minkov M, Prosch H, Steiner M, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in neonates. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(6):802-7.
6. Jaramillo L, Linares A, Aristizabal MP, Restrepo F, et al. Langerhans cell histiocytosis in infants less than one year: a single center experience. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(6):717.
7. Edelweiss M, Medeiros LJ, Suster S, Moran CA. Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol* 2007;38(10):1463-9.
8. Robert M, Marty-Double C. Lymph node eosinophilic granuloma. Apropos of 2 cases of Langerhans-cell histiocytosis with isolated lymph node involvement. *Arch Anat Cytol Pathol* 1996;44(5-6):237-40.
9. Bhadani PP, Sah SP, Agarwal A, Tewari A. Fine needle aspiration diagnosis of congenital langerhans cell histiocytosis of the lymph nodes with isolated skin involvement. *Acta Cytol* 2005;49(1):114-6.
10. Maffia SA, Peruffo MV, Malvaso R, Senor V, et al. Enfermedad de Rosai-Dorfman. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):e327-9.

11. Grana N. Langerhans cell histiocytosis. *Cancer Control* 2014;21(4):328-34.
12. Kim BE, Koh KN, Suh JK, Im HJ, et al. Clinical features and treatment outcomes of Langerhans cell histiocytosis: a nationwide survey from Korea histiocytosis working party. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(2):125-33.
13. Toro AM, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol* 2009;17(1):34-44.
14. Ayva ES, Ozkan EA, Ozdemir BH, et al. Langerhans' cell histiocytosis in an infant manifested as lymphadenopathy. *Virchows Arch* 2014;465(Suppl 1):S276.
15. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):175-84.

Encefalitis por virus de Saint Louis: A propósito de un caso

Saint Louis encephalitis: Case report

Dra. Carolina Carballo^a, Dra. Magdalena Cabana^a, Dra. Francisca Ledezma^a, Dra. Carolina Pascual^a,
Dra. Claudia Cazes^a, Dra. Alicia Mistchenko^a y Dr. Eduardo López^a

RESUMEN

La encefalitis por el virus de Saint Louis es una enfermedad que se transmite a través de mosquitos de la especie *Culex*. En Argentina, se registran casos esporádicos, habitualmente asintomáticos en niños.

Se presenta el caso de una paciente con manifestaciones clínicas inusuales en edad pediátrica y lesiones en el sistema nervioso central no descritas hasta el momento en la literatura.

Se trata de una niña de 8 años, que consultó por síndrome febril, cambios conductuales, ataxia, clonus y rigidez de nuca. En el líquido cefalorraquídeo, se detectó pleocitosis predominantemente mononuclear. Se realizó una resonancia magnética, que evidenció imágenes de isquemia bitalámica. La infección por virus de Saint Louis se diagnosticó por IgM en el suero y el líquido cefalorraquídeo. La paciente evolucionó de manera favorable. Al momento del egreso hospitalario, persistía con bradipsiquia y alteraciones conductuales y se recuperó definitivamente 45 días después del alta.

Palabras clave: encefalitis de St Louis, virus de la encefalitis de St Louis.

ABSTRACT

Saint Louis encephalitis is transmitted by *Culex* mosquitoes. In Argentina sporadic cases are registered. Symptomatic illness is unusual in children.

We present a case of meningoencephalitis caused by an uncommon viral infection. The clinical signs and symptoms are unusual for pediatric patients and the bilateral thalamic compromise showed on magnetic resonance has not been described previously.

An 8-year-old girl consulted due to fever, behavior disorders and ataxia. Clonus and neck stiffness were detected at physical exam. Cerebrospinal fluid revealed mononuclear leukocytosis; bilateral ischemic compromise was observed in thalamus by magnetic resonance. Saint Louis virus was confirmed by serology: serum and cerebrospinal fluid IgM were positive during the acute phase of the disease and serum IgG was positive four weeks later. Most of the signs and symptoms of the disease were resolved, however mild behavior disorders were observed as acute sequelae up to 45 days after hospital discharge.

Key words: encephalitis, St Louis, St Louis encephalitis virus.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e268>

a. Servicio de Infectología Infantil. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia: Dra. Carolina Carballo,
Carolinacarballo1981@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 4-1-2016

Aceptado: 1-2-2016

INTRODUCCIÓN

La encefalitis de Saint Louis es una enfermedad causada por el virus de Saint Louis, arbovirus perteneciente a la familia *Flaviviridae*. Se transmite a través de mosquitos de la especie *Culex*. Las aves migratorias actúan como reservorio y los seres humanos, como huéspedes terminales.

Menos del 1% de las infecciones son sintomáticas. Los adultos mayores de 60 años son el grupo de riesgo. Para el diagnóstico, es fundamental la clínica y los estudios virológicos. El tratamiento es de sostén y no existe tratamiento específico.

En Argentina, habitualmente, se presentan casos esporádicos, en especial a fin del verano y principio del otoño.

CASO CLÍNICO

Paciente de 8 años, oriunda de un área rural de Merlo, provincia de Buenos Aires, sin antecedentes patológicos para destacar. Consultó a fin del verano, en el mes de marzo, por presentar síndrome febril de 4 días de evolución, mala actitud al momento de la ingesta oral y dolor lumbar, y se agregaron, en las últimas horas, cambios en la conducta.

Al ingresar, se constató deshidratación moderada, sensorio alternante con tendencia al sueño, desorientación temporoespacial, risa inmotivada, rigidez de nuca, envaramiento, clonus agotable y ataxia. Con diagnóstico presuntivo de meningoencefalitis aguda, se realizaron estudios de laboratorio, con función renal y hepática dentro de los límites normales. En el hemograma, leucocitos: 11 200/mm³ (cayados: 8%; segmentados: 70%; linfocitos: 20%; monocitos: 2%); hemoglobina: 11,9 g/dl; plaquetas: 170 000/mm³. La tomografía axial computada (TAC) del sistema nervioso central (SNC) y el fondo de ojo fueron normales. Se realizó una punción lumbar, con citoquímico en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y se evidenciaron proteínas: 98 mg/dl; glucosa: 51 mg/dl (glucemia: 100 mg/dl); células: 305 (65% mononucleares). Se inició un tratamiento empírico con 220 mg/kg/día de cefotaxime y 30 mg/kg/día de aciclovir. Se solicitó un electroencefalograma, que se informó

desorganizado, con hipovoltaje, lentificado, con predominio en el hemisferio izquierdo.

A las 72 h del ingreso, con resultados de hemocultivos negativos y LCR negativo para gérmenes comunes, se suspendió el tratamiento con cefotaxime. Se recibió reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) para virus del herpes simple (*herpes simplex virus*; HSV, por sus siglas en inglés) 1 y 2, y para enterovirus, que fue negativa. Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro, que informó una alteración de la señal en la región anteromedial de ambos tálamos, relativamente simétrica, hipointensa en T1 (Figura 1) e hiperintensa en T2 (Figura 2) y FLAIR. Los hallazgos se interpretaron como de causa isquémica. La secuencia de difusión mostró restricción bilateral y el mapa ADC (coeficiente de difusión aparente, por sus siglas en inglés), relativa isointensidad. Por persistir febril, con alteración de la conducta, se decidió realizar una nueva punción lumbar. En el citoquímico en LCR, proteínas: 66 mg/dl; glucosa: 49 mg/dl (glucemia: 132 mg/dl); células: 100 (94% mononucleares). Se ingresó una nueva muestra para PCR de HSV 1 y 2, que fue negativa, y PCR para *Streptococcus pneumoniae*, PCR para

M. tuberculosis y enterovirus, con resultados negativos. Se suspendió el tratamiento con aciclovir. Se solicitó IgM para arbovirus en LCR, que fue positiva para virus de Saint Louis. Al momento del diagnóstico, se solicitaron estudios serológicos: IgM fue positiva e IgG, negativa. Al mes, se repitió IgG sérica, con resultado positivo. Las determinaciones fueron realizadas por inmunofluorescencia.

La paciente evolucionó favorablemente, afebril, y se constató, a los 10 días de su ingreso, la recuperación total de la marcha, el sensorio y la conexión temporoespacial. Se realizó un electroencefalograma con trazado normal. Al momento del egreso hospitalario, persistía con bradipsiquia, alteraciones conductuales y pérdida de la memoria. Se observó una recuperación total de dichos aspectos clínicos a los 45 días del egreso.

DISCUSIÓN

La encefalitis de Saint Louis es una enfermedad transmitida por el virus de Saint Louis, arbovirus perteneciente a la familia *Flaviviridae*.^{1,2} Fue descrito por primera vez en 1933, en Saint Louis, Missouri, Estados Unidos. En dicha ocasión, causó 220 muertes.

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear en T1: imágenes hipointensas en la región anteromedial de ambos tálamos

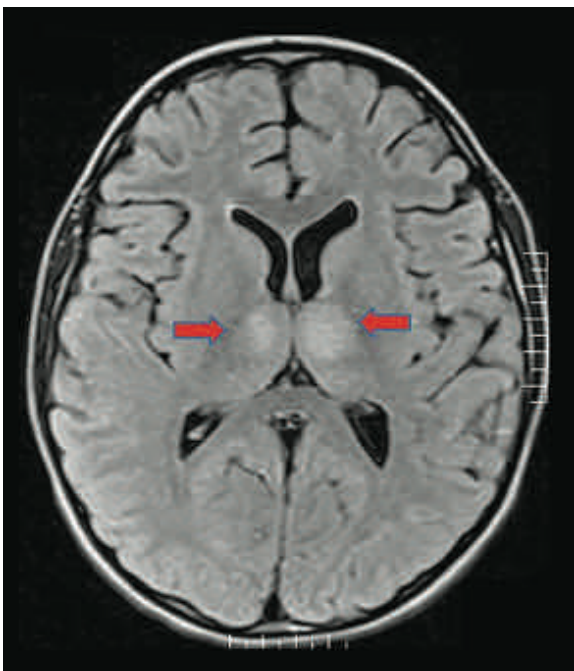
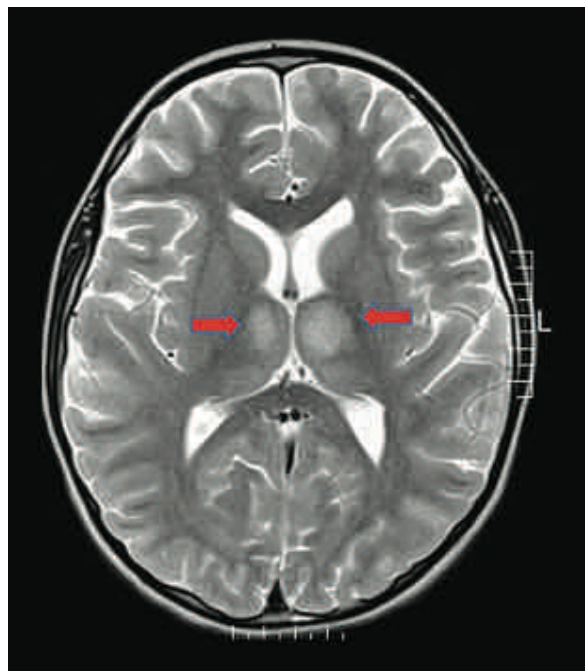


FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear en T2: imágenes hiperintensas en la región anteromedial de ambos tálamos



Se distribuye en el continente americano y es endémico en Estados Unidos, donde evoluciona con brotes periódicos, habitualmente cada 10 años, y presenta una incidencia media de 35 casos anuales.^{1,3} En el resto del continente americano, los casos son esporádicos, aunque se han registrado brotes aislados.

En Argentina, se describió el primer caso de encefalitis de Saint Louis en 1963. Por lo general, se han presentado como casos esporádicos. Excepcionalmente, en el año 2005, se detectó un brote en la provincia de Córdoba, con 47 casos confirmados, de los cuales 9 pacientes fallecieron. En el año 2010, se registró el primer brote en la provincia de Buenos Aires, con 13 casos confirmados.⁴ Habitualmente, los casos se producen durante el fin del verano y el principio del otoño. Nuestra paciente se enfermó en marzo.

El reservorio del virus se encuentra en las aves silvestres y de corral, que amplifican el virus, no se enferman y generan inmunidad.^{1,5} Se transmite al hombre a través de mosquitos de la especie *Culex*, más frecuentemente el *Culex pipiens*, infectados por el virus de Saint Louis.^{1,5} Los seres humanos actúan como huéspedes terminales; es decir, se contagian por la picadura del mosquito infectado, generan inmunidad y no amplifican el virus, por lo cual no pueden transmitirlo.^{1,5}

En cuanto a la patogenia, el virus se reproduce en el sitio de inoculación y genera una viremia primaria, habitualmente neutralizada por el sistema retículo-endotelial. Si esto no ocurre, continúa la replicación viral y produce una viremia secundaria, que puede afectar al SNC.⁶

Presenta un período de incubación de 5 a 15 días. La mayor parte de las infecciones son asintomáticas. En los brotes, la tasa de infección sintomática/asintomática es del orden de 1/800 en niños y 1/85 en adultos mayores de 60 años; estos últimos son el grupo de mayor riesgo.^{1,7}

En los casos sintomáticos, se registra un pródromo de síndrome febril y cefalea, que evoluciona a meningoencefalitis solo en el 1% de los casos.

El compromiso de pares craneales y la ataxia son poco frecuentes.⁸ Es por esto por lo que la forma de presentación de la paciente, dado su grupo etario, no fue la habitual.

Para el diagnóstico de encefalitis de Saint Louis, es fundamental la clínica y el aislamiento viral. Los datos de laboratorio, LCR, electroencefalograma e imágenes del SNC son inespecíficos. Suele existir leucocitosis predominantemente linfocitaria en el hemograma

y pleocitosis predominantemente mononuclear en el LCR, como se detectó en la paciente presentada.

No se hallaron, hasta el momento, registros, en la bibliografía, de necrosis bilateral de tálamos secundaria al virus de Saint Louis.⁹

Para el aislamiento viral, puede realizarse PCR para virus de Saint Louis en sangre o LCR, habitualmente presente los primeros cinco días del inicio del cuadro clínico, o bien serología viral (IgM e IgG), presentes, por lo general, a partir del séptimo día de enfermedad.

Se establece como caso confirmado de encefalitis de Saint Louis^{1,7} la enfermedad febril asociada a manifestaciones neurológicas y, al menos, uno de los siguientes criterios de laboratorio:

1. Aislamiento viral o demostración del genoma viral en tejido, sangre o LCR.
2. IgM específica en LCR.
3. Seroconversión por técnica de neutralización en muestras pareadas de suero o LCR.

La paciente presentó clínica compatible, IgM positiva en LCR y suero. Al mes, se constató la seroconversión de IgG en suero para virus de Saint Louis.

El tratamiento consta de medidas de sostén; no existe tratamiento específico.^{1,7} Los enfermos no requieren aislamiento, ya que no existe contagio de persona a persona.

Respecto del pronóstico, se ha descrito una mortalidad del 5%-15%. Puede dejar secuelas neurológicas en el 20% de los casos, que varían desde pérdida de la memoria o bradipsiquia hasta convulsiones y retraso motor.^{1,8}

En nuestra paciente, se constataron conductas atípicas, pérdida de la memoria y bradipsiquia, que persistieron durante el seguimiento. Se recuperó totalmente a los 45 días después del alta.

La prevención de la enfermedad se basa en el control del vector (con medidas ambientales y de concientización social), junto con el cuidado personal (por medio del uso de repelentes, mosquiteros y ropa adecuada al exponerse al vector).^{1,7} ■

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for arbovirus surveillance programs in the United States. Fort Collins, Colorado: Centers for Disease Control and Prevention; 1993. [Acceso: 1 de febrero de 2016]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nczid/dvbd/pdf/arboguid_508.pdf.
2. Halperin JJ. *Encephalitis: Diagnosis and Treatment*. New York: Informa Healthcare; 2008.
3. Day JF. Predicting St. Louis encephalitis virus epidemics:

- lessons from recent, and not so recent, outbreaks. *Annu Rev Entomol* 2001;46:111-38.
4. Seijo A, Morales A, Poustis G, Romer Y, et al. Brote de encefalitis de San Luis en el área metropolitana Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2011;71(3):211-7.
 5. Day JF, Stark LM. Transmission patterns of St. Louis encephalitis and eastern equine encephalitis viruses in Florida: 1978-1993. *J Med Entomol* 1996;33(1):132-9.
 6. White MG, Carter NW, Rector FC, Seldin DW, et al. Pathophysiology of epidemic St. Louis encephalitis. I. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone. II. Pituitary-adrenal function. 3 Cerebral blood flow and metabolism. *Ann Intern Med* 1969;71(4):691-702.
 7. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Alertas epidemiológicas. Alertas 2010 [Internet]. [Acceso: 1 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://msal.gob.ar/index.php/home/funciones/alertas-epidemiologicos>.
 8. Sejvar JJ, Bode AV, Curiel M, Marfin AA. Post-infectious encephalomyelitis associated with St. Louis encephalitis virus infection. *Neurology* 2004;63(9):1719-21.
 9. Beattie GC, Glaser CA, Sheriff H, Messenger S, et al. Encephalitis with thalamic and basal ganglia abnormalities: etiologies, neuroimaging, and potential role of respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2013;56(6):825-32.

Urticaria pigmentosa: aspectos clínicos y terapéuticos para el pediatra

Urticaria pigmentosa: clinical and therapeutic aspects for the paediatrician

Dra. Catherina Moll-Manzur^a, Dr. Esteban Araos-Baeriswyl^b, Dra. Camila Downey^c y Dra. María T. Dossi^c

RESUMEN

La urticaria pigmentosa, también conocida como mastocitosis maculopapular, es el tipo de mastocitosis más común en la edad pediátrica. Se presenta con máculas o pápulas de color amarillo-marrón, usualmente localizadas en el tronco y las extremidades.

Considerando sus implicancias diagnósticas y terapéuticas, el objetivo de este artículo es brindar al pediatra una actualización de los aspectos más relevantes de esta patología.

Palabras clave: urticaria pigmentosa, mastocitosis cutánea, niño, trastornos de la pigmentación.

ABSTRACT

Urticaria pigmentosa, also known as maculopapular mastocytosis, is the most common type of paediatric mastocytosis. It presents with yellow to brown macules or papules, usually located on trunk and extremities. Regarding its diagnostic and therapeutic implications, the objective of this article is to serve as an update for the paediatrician on the most relevant aspects of this pathology.

Key words: urticaria pigmentosa, mastocytosis, cutaneous, child, pigmentation disorders.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.378>

- a. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- b. Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- c. Departamento de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia:
Dra. Catherina Moll-Manzur,
catherina.moll@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 23-12-2015
Aceptado: 28-3-2016

INTRODUCCIÓN

El término *mastocitosis* se refiere a un grupo de enfermedades heterogéneas, caracterizadas por la acumulación clonal y patológica de mastocitos en uno o más tejidos.^{1,2} La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado las mastocitosis de la siguiente manera: (1) mastocitosis cutáneas (MC), en las cuales la infiltración mastocitaria solo ocurre en la piel, y (2) mastocitosis sistémicas (MS), en las cuales existe, al menos, un órgano extracutáneo afectado (*Tabla 1*).^{3,4} El órgano más frecuentemente comprometido es la piel, seguido por la médula ósea y el tracto gastrointestinal.⁵

El inicio de las mastocitosis puede ocurrir tanto en la edad pediátrica como en la adultez. En particular en la edad pediátrica, el 90% de las mastocitosis corresponden a las formas exclusivamente cutáneas. Estas formas de compromiso cutáneo han sido clasificadas en 3 subtipos: (1) urticaria pigmentosa (UP), también llamada mastocitosis maculopapular; (2) mastocitosis cutánea difusa; (3) mastocitoma solitario.^{3,6}

Según nuestra consideración, la UP representa un desafío diagnóstico por varias razones: (1) puede ser confundida con una serie de exantemas que se presentan en la infancia y llevar al retardo del diagnóstico; (2) puede generar síntomas sistémicos como consecuencia de la degranulación mastocitaria, que pueden confundirse con otras patologías más comunes en el niño; (3) por la necesidad de dar indicaciones precisas para prevenir

TABLA 1. Clasificación de las mastocitosis

Mastocitosis cutáneas

- Mastocitosis maculopapular (urticaria pigmentosa).
- Mastocitosis cutánea difusa.
- Mastocitoma cutáneo.

Mastocitosis sistémicas

- Mastocitosis sistémica indolente.
- Mastocitosis sistémica agresiva.
- Mastocitosis asociada a hemopatía monoclonal (mieloproliferativa, mielodisplásica o linfoproliferativa).
- Leucemia de células mastocitarias.

Tumores sólidos de células mastocitarias

- Sarcoma de células mastocitarias.
- Mastocitoma extracutáneo.

algunos eventos agudos potencialmente letales; (4) por la posibilidad (aunque infrecuente) de compromiso sistémico.

Por lo tanto, es necesario que el pediatra conozca sobre los aspectos diagnósticos y terapéuticos más relevantes de esta patología.

EPIDEMIOLOGÍA

Las mastocitosis son enfermedades de rara ocurrencia. Aproximadamente, 2/3 de los casos ocurren en la edad pediátrica.^{7,8} No se conoce con certeza su prevalencia.⁹ Se describe que, de todas las MC en niños, la más frecuente es la UP, que corresponde al 70%-90% de todos los casos.¹⁰ Sobre la base de datos limitados, se cree que su frecuencia es similar en ambos sexos, con un leve predominio en el sexo masculino (1,5-1).^{8,10} Además, no existirían diferencias entre razas.

Se han descrito casos familiares raros, con, al menos, un familiar de primer grado afectado (2%-4%), la mayoría relacionados con mutaciones germinales del gen *c-kit*.^{1,8}

Aunque la UP se puede presentar en niños de cualquier edad, el 80% de los casos pediátricos son diagnosticados antes de los 2 años.

ETIOPATOGENIA

Estudios histopatológicos de la UP evidencian un número elevado de mastocitos en la dermis papilar.¹⁰ No se conoce la causa con certeza, aunque se ha propuesto, principalmente, la existencia de una mutación del protooncogén *c-kit*, que codifica el receptor tirosin-cinasa de células germinales.¹⁰⁻¹² De acuerdo con un estudio, esta mutación estaría presente en el 43% de los niños con MC.¹³ La activación del *c-kit* induciría el crecimiento celular y aumentaría la supervivencia, lo que impediría su apoptosis. Pacientes con alteraciones hematológicas y/o formas agresivas de enfermedad presentan mayor expresión del *c-kit*.¹⁴

Los síntomas locales y sistémicos se deberían a la degranulación de los mastocitos. Cabe destacar, además, que se han encontrado niveles elevados de triptasa sérica (TS) en las mastocitosis con compromiso sistémico y también altos niveles de metabolitos de histamina en la orina de niños con UP, lo cual también sugiere degranulación mastocitaria.¹⁵

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La UP se presenta en los niños con lesiones cutáneas características, síntomas crónicos locales y sistémicos, y, de forma menos frecuente, con

síntomas agudos, todos ellos derivados de la degranulación mastocitaria. Solo en casos de compromiso sistémico, que es muy raro en niños, se aprecian manifestaciones clínicas derivadas de la infiltración tisular.

a) Lesiones cutáneas

Las lesiones más frecuentes en la UP son las máculas y pápulas. En casos más raros, puede presentarse como placas o nódulos. Las lesiones son de color amarillo oscuro a marrón, de forma circular u ovalada, con un tamaño que va desde unos pocos milímetros hasta 5 cm (Figura 1).^{2,4,16,17} La localización más frecuente es el tronco (88% de los casos), seguido por las extremidades.^{7,10,18} El compromiso de la cara, el cuello, las palmas, las plantas y el cuero cabelludo es poco frecuente. En general, las lesiones van apareciendo progresivamente en brotes, con una distribución aleatoria y simétrica; a veces, forman un patrón de tipo "leopardo".^{19,20}

En manera similar a las urticarias agudas (UA), estas lesiones presentan un componente hiperémico y pueden acompañarse de prurito; sin embargo, a diferencia de las UA, las lesiones de la UP son fijas, duran más de 24 horas y no aparecen y desaparecen en diferentes localizaciones. El signo de Darier, que consiste en la aparición de habones en la piel ante la fricción de las lesiones, es altamente sensible y específico (patognomónico) de las MC, y se encuentra positivo en un 70%-90% de estas.^{8,10,21} Su ausencia no excluye la UP, sobre todo en pacientes que ya están tomando antihistamínicos tipo H₁ (anti-H₁).⁵ Puede coexistir, además, el dermatogrfismo. De forma infrecuente, en los 3 primeros años de vida, la clínica puede ser atípica con lesiones no hiperpigmentadas o tipo ampollas.⁵

FIGURA 1. Apariencia clínica de la urticaria pigmentosa. Máculas y pápulas de color marrón, localizadas en el antebrazo (flechas negras). Signo de Darier positivo (círculo rojo).



Cabe destacar que la extensión del compromiso cutáneo no se ha asociado con un mayor riesgo de compromiso sistémico, la presencia de atopía, ni con una mayor duración de la enfermedad.^{10,18}

b) Síntomas locales y sistémicos derivados de la degranulación mastocitaria

Se describe que los síntomas sistémicos suelen ser más intensos en los 6-18 meses siguientes a la aparición de las lesiones cutáneas.^{1,9,22} Los desencadenantes de estos síntomas son diversos y se detallan en la *Tabla 2*.

El síntoma local más frecuente es el prurito, seguido por el *flushing* (crisis de enrojecimiento facial y de tronco superior, con sensación de calor).¹⁶ Se describen en hasta un 83% y un 65% de pacientes con MC, respectivamente.²³

El síntoma sistémico más frecuente es el dolor cólico abdominal, seguido por el dolor osteoarticular y las cefaleas.

Rara vez, se producen síntomas agudos de la degranulación mastocitaria, que incluyen episodios intensos de *flushing*, taquicardia, dificultad respiratoria, sibilancias, náuseas, vómitos, diarrea e hipotensión.¹⁰ La prevalencia de anafilaxia reportada en las MP es mayor que en la población general y varía desde 1,5% a 9% de todos los casos.^{1,9,16,24} La anafilaxia idiopática (por causa desconocida) es la etiología primaria y corresponde al 60%-67% de todos los

casos de MC.²⁴ Cuando se identifica un factor desencadenante, las picaduras de himenópteros son las relativamente más frecuentes, aun cuando, en términos absolutos, ocurren en un pequeño porcentaje de niños con MC.^{24,25}

En niños con mastocitosis, el riesgo de desarrollar anafilaxia parece estar relacionado con un compromiso cutáneo extenso y altos niveles totales de TS.²⁵ Por ello, se ha propuesto que los valores de cortes de TS de 7, 16 y 31 ng/mL podrían ser utilizados para determinar la necesidad de terapia farmacológica diaria, la necesidad de hospitalización y de manejo en una Unidad de Cuidados Intensivos.²⁵ Se describe también que la presencia de ampollas puede ser considerada como un predictor de complicaciones graves.²⁵

c) Síntomas y signos derivados de la infiltración tisular

Aun cuando el compromiso sistémico con infiltración tisular de órganos internos es muy raro en niños, conviene conocer sus manifestaciones clínicas. Entre ellas, se encuentran la hepatoesplenomegalia, las adenopatías, la ascitis y el dolor abdominal.¹ Este último, por tanto, puede ocurrir, ya sea por infiltración tisular como por degranulación mastocitaria.

Los estudios disponibles a la fecha muestran que la gravedad de los síntomas sistémicos no se ha correlacionado con compromiso sistémico. Sin embargo, el hallazgo de organomegalia

TABLA 2. Factores que inducen la degranulación mastocitaria

Factores físicos

- Calor (el más frecuente).
- Ejercicio.
- Roce o fricción sobre las lesiones.
- Frío.
- Privación de sueño.

Fármacos

- Ácido acetilsalicílico y otros AINE (2% en niños con MC).
- Narcóticos.
- Opioides.
- Medios de contraste iodados.
- Antibióticos (vancomicina).
- Antitusígenos.
- Expansores plasmáticos.
- Anestésicos locales.
- Relajantes musculares e inductores.

Comidas

- Conservas.
- Pescados y mariscos.
- Embutidos y carnes ahumadas.
- Frutos secos.
- Chocolate.
- Especies.
- Bebidas calientes.
- Comidas picantes.

Factores emocionales

- Estrés y ansiedad.
- Irritabilidad.

Picaduras o mordeduras

- Himenópteros.
- Medusas.
- Serpientes.

Procedimientos quirúrgicos

- Manipulación del tracto gastrointestinal, por ej., cirugías, endoscopías.

(hepatoesplenomegalia y linfadenopatías) se ha considerado como un fuerte indicador de enfermedad sistémica.²⁶

ESTUDIO INICIAL

Una aproximación inicial al paciente pediátrico con mastocitosis incluye la toma de una biopsia, con un estudio histopatológico para confirmar compromiso cutáneo y exámenes de laboratorio como un complemento para la detección de enfermedad sistémica.

Dado que la médula ósea es el órgano extracutáneo más frecuentemente afectado, se debe solicitar un hemograma completo. Además, se recomienda tomar pruebas hepáticas para evaluar el compromiso de este órgano y niveles totales de TS.¹⁰

La mayoría de los niños con UP presentan valores normales (VN) de TS (VN: 11-15 ng/mL) al momento del diagnóstico. Si bien la OMS ha establecido como criterio diagnóstico menor de MS una cifra de TS total al momento del diagnóstico superior a 20 ng/mL, la experiencia de la *Red Española de Mastocitosis* muestra que un porcentaje no despreciable de niños supera esta cifra. Si bien, en adultos, es clara la asociación entre niveles altos de TS y la infiltración de la médula ósea, esta asociación no está tan clara en pediatría.¹ Más bien se ha descrito que valores de TS mayores de 20 ng/mL al momento del diagnóstico se correlacionan con mayor extensión del compromiso cutáneo y riesgo de anafilaxia, pero no necesariamente con formas sistémicas de la enfermedad y mal pronóstico.^{4,8,10,26} El análisis de la evidencia disponible muestra que, en los niños con compromiso cutáneo aislado, los valores de la TS decrecen en un período de 1-2 años desde el diagnóstico. En cambio, aquellos niños que presentan niveles altos de TS al momento del diagnóstico que no disminuyen en el tiempo podrían tener compromiso de órganos internos.⁴

La ecotomografía abdominal debe solicitarse ante la sospecha clínica de organomegalias; sin embargo, algunos autores la recomiendan de forma rutinaria.¹

El estudio de médula ósea, con citometría de flujo e inmunofenotipo, se solicita en casos excepcionales de niños con MC, en los cuales se sospecha MS: (1) presencia de hepatomegalia, esplenomegalia y/o linfadenopatías;^{1,5,10} (2) alteraciones en el hemograma (citopenias);^{1,5,10} (3) persistencia de altos niveles totales de TS o valores crecientes de TS durante el seguimiento;^{5,10} (4) persistencia de lesiones

después de la pubertad;¹⁰ (5) síntomas sistémicos extremadamente graves y recurrentes;^{1,10} (6) niveles de TS muy altos al momento del diagnóstico (> 100 ng/mL).²⁷

Sin embargo, estas constituyen sólo propuestas, de modo que se debe evaluar en cada paciente en particular, la necesidad de realizar estudio de médula ósea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la UP se define por la siguiente tríada: (1) lesiones cutáneas típicas, que permiten establecer la sospecha inicial; (2) la confirmación histopatológica de infiltrados focales mastocitarios en la dermis;²⁸ y (3) la ausencia de criterios clínicos y de laboratorio de compromiso sistémico.¹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la UP incluye, principalmente, las urticarias crónicas, las alergias alimentarias, la incontinencia pigmentaria (fases tempranas), las histiocitosis y las erupciones virales y medicamentosas maculopapulares.^{19,29}

TRATAMIENTO

Dado que no existe un tratamiento curativo de la enfermedad, el objetivo principal es el control de los síntomas. Se debe individualizar el tratamiento de acuerdo con los síntomas del paciente en particular.

a) Medidas generales

Las medidas preventivas son el pilar más importante. Por ello, se debe educar a los padres sobre la gran importancia de evitar los factores que provocan la degranulación mastocitaria. En este sentido, resulta importante prestar atención y evitar los alimentos que desencadenan los síntomas, entre ellos, quesos, embutidos, conservas, carnes ahumadas, pescados, mariscos, especias, frutos secos y chocolate. Dentro de lo posible, se deben evitar ciertos fármacos, principalmente, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que son comúnmente usados en niños ante cuadros de dolor y/o fiebre. Ciertos factores físicos, como el calor, el frío y los cambios bruscos de temperatura, pueden también generar una degranulación mastocitaria. Por ello, se debe tener un adecuado control de las duchas, de los baños en piscinas, del aire acondicionado y de la ingesta de bebidas muy calientes. Por último, se deben evitar situaciones estresantes para el niño y la privación del sueño (*Tabla 2*).

El uso de emolientes tópicos sirve para evitar la resequeidad de la piel, que también contribuye a generar prurito y malestar.

Por último, es recomendable que pacientes con historia de anafilaxia porten un brazalete que identifique el medicamento con el cual tuvieron efectos adversos previos.¹⁰

b) Tratamiento farmacológico

Cuando las medidas generales no son suficientes para el adecuado control de los síntomas, se adicionan fármacos. La elección del uso de agentes tópicos u orales depende de la clínica del paciente.

Como agentes tópicos, se emplean preparados en fase acuosa de cromoglicato disódico en una concentración del 0,21%-4%.^{2,22,30} Este medicamento ha mostrado aliviar el prurito y disminuir el enrojecimiento de las lesiones.

El tratamiento por vía oral, a base de anti-H₁ de primera y segunda generación, con un régimen a demanda o en pauta continua, ha demostrado

ser efectivo en la reducción de síntomas de prurito, *flushing* y urticaria.³⁰⁻³⁴ Inicialmente, recomendamos usar los antihistamínicos no sedantes (segunda generación) de larga acción, como la loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, fexofenadina y rupatadina. Los anti-H₁ sedantes (primera generación), como el clorhidrato de hidroxicina y el maleato de clorfeniramina, presentan un pronunciado efecto anticolinérgico, sedante (que dura más de 12 horas) y antiprurito (de solo 4-6 horas).⁶ Además, estos anti-H₁ sedantes pueden alterar el sueño de movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement*; REM, por sus siglas en inglés) e impactar negativamente en el aprendizaje.⁶ El cromoglicato disódico en presentación oral, usado con estómago vacío en dosis de 10-15 mg/kg/día dividido en 4 tomas, se utiliza si los síntomas persisten o si el paciente presenta síntomas gastrointestinales o irritabilidad derivados de la MC.^{2,22}

En casos graves de síntomas de piel recalcitrantes, se usan todos los fármacos

TABLA 3. Tratamiento de la urticaria pigmentosa

Medidas generales	
- Educar a los padres sobre la enfermedad. - Evitar todos los factores que hayan desencadenado síntomas en el niño. - Evitar la fricción de las lesiones (rascado, frote con la toalla tras el baño). - Evitar cambios bruscos de temperatura y temperaturas extremas (duchas, piscinas, aire acondicionado). - Evitar la privación de sueño y las situaciones estresantes. - En caso de presentar lesiones en el cuero cabelludo, usar secador con temperatura regulable y evitar tirones al peinar el cabello y traumatismos en la cabeza. - Extremar las precauciones para evitar las picaduras de himenópteros. - Usar emolientes tópicos para evitar la sequedad de la piel. - Portar brazalete en caso de sensibilización alérgica probada.	
Medida farmacológica	Indicación específica
- Crema de cromoglicato disódico (0,21%-4% en solución acuosa), 2-4 veces/día. - Antibióticos tópicos. - Antihistamínicos tipo H₁ no sedantes (a demanda o continuos). - Antihistamínicos tipo H₁ sedantes (idealmente, a demanda). - Antihistamínicos tipo H₂ (a demanda o continuos). - Cromoglicato disódico oral (10-15 mg/kg/día repartido en 4 tomas, con el estómago vacío). - Antileucotrienos (montelukast). - Inhibidores de la bomba de protones. - Autoinyectores de adrenalina. - Tratamiento citorreductor.	
	- En caso de enrojecimiento de lesiones, prurito o presencia de ampollas intactas. - En casos de ampollas denudadas. - Control del prurito, <i>flushing</i> y urticaria. - Ante síntomas graves que no ceden con los anti-H₁. - Control de síntomas pépticos. - Control de síntomas neuropsiquiátricos (irritabilidad, trastornos del sueño). - Alivio del dolor cólico abdominal con/sin diarrea, náuseas o vómitos. - Solo en casos refractarios. - Solo en caso de persistencia de síntomas pépticos pese al uso de anti-H₂. - En pacientes que hayan presentado crisis anafilácticas. - Ante alteraciones significativas del hemograma o en caso de crisis anafilácticas repetidas con riesgo vital que no responden al tratamiento farmacológico intensivo.

anteriormente mencionados, en conjunto con antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast).^{2,30}

Además, los antihistamínicos tipo H₂ (anti-H₂), como la ranitidina o la famotidina, sirven para controlar la hipersecreción gástrica y úlceras pépticas, que, en ocasiones, se asocian a las mastocitosis.^{30,35-37}

Por último, los pacientes con historia de anafilaxia deberían portar un dispositivo de epinefrina autoinyectable.^{10,22,30}

c) Fototerapia y terapia citorreductora

La terapia con psoralenos orales y radiación (UV-A o UV-B) solo se utiliza en casos de afectación cutánea masiva, con cuadros graves y repetidos de formación de ampollas y en pacientes con episodios de riesgo vital de liberación de mediadores inflamatorios de mastocitos.² La terapia citorreductora se reserva para casos con alteraciones hematológicas significativas.¹⁰

La *Tabla 3* resume las terapias e indicaciones más relevantes para el manejo de las MP.

CONSIDERACIONES PERIOPERATORIAS

Existen ciertas consideraciones prequirúrgicas que hay que tener en cuenta frente a un paciente con mastocitosis.

Con respecto a los exámenes, se recomienda tomar niveles de TS basales antes de la cirugía.¹⁰ El incremento de los niveles basales de la TS es usado para apoyar el diagnóstico de anafilaxia en el intraoperatorio.

Se debe poner especial atención a las variaciones de temperatura y los niveles de estrés del paciente, ya que contribuyen a generar degranulación mastocitaria. Además, se debe tener precaución y proteger los puntos de presión, que podrían producir ampollas.

Se ha reportado que las drogas usadas en el intraoperatorio (AINE, opioides, hipnóticos sedantes y anestésicos volátiles) inducen degranulación mastocitaria. Sin embargo, la evidencia disponible (aunque limitada) muestra que es seguro administrarlas en niños con MC aisladas, a menos que el paciente en particular tenga una historia previa de anafilaxia a una cierta droga.¹⁰ En tal caso, no se debe usar. Los tests intradérmicos en búsqueda de reacciones de hipersensibilidad a drogas no son de rutina, ya que, en pacientes sin historia previa de anafilaxia, son difíciles de interpretar y no son buenos predictores de reacciones adversas a medicamentos.¹⁰ Además, existen ciertas drogas,

como fentanyl, sufentanyl y cisatracurio, que inducen mínima degranulación mastocitaria y que, por lo tanto, podrían ser preferidas.^{10,30} Sin embargo, en niños con MC aislada, no se han reportado casos de complicaciones graves, incluso con drogas, como codeína y morfina.¹⁰

Algunos autores recomiendan administrar los medicamentos sobre la base de un esquema de dosis incrementales. Así, por ejemplo, la dosis inicial puede ser de 1/100 a 1/10 de la dosis objetivo y 1/4 y 1/2 pueden ser administrados antes de la dosis plena.¹⁰

Además, se ha recomendado usar anti-H₁ y/o anti-H₂ una hora antes del procedimiento anestésico, debido a que esta terapia se ha asociado con un número menor de eventos de activación mastocitaria.^{22,38}

Finalmente, recalcamos la importancia de tener siempre un arsenal terapéutico y un equipo médico preparado ante un eventual caso de anafilaxia, ya que los datos de la literatura son limitados y las reacciones adversas no se pueden predecir.

SEGUIMIENTO

Dado que no se han identificado factores predictivos en las MP, se recomienda seguir a los pacientes con UP por períodos prolongados, usualmente hasta que las lesiones cutáneas se resuelvan en la pubertad y no aparezcan nuevos síntomas de la enfermedad.²⁷ No existe consenso sobre la periodicidad, pero los diferentes autores proponen seguimientos cada 6 meses-1 año.^{2,10,27,29} En cada control, se debiese incluir un examen clínico completo y exámenes de laboratorio (niveles totales de TS y hemograma) con el objetivo de detectar algún cambio que sugiera progresión a una MS.

PRONÓSTICO

En general, la UP es una enfermedad benigna y transitoria por naturaleza. La resolución completa puede ocurrir en un 10% de los pacientes, mientras que una mejoría espontánea importante se observa hasta en un 70% de los pacientes al inicio de la pubertad.^{23,39,40} Los datos de casos persistentes son limitados y varían entre un 25% y un 57% de los pacientes.^{41,42} En general, las lesiones que se presentan después de los 10 años tienden a persistir y a mantenerse sintomáticas.^{10,20} ■

REFERENCIAS

1. Azaña JM, Torrelo A, Matito A. Actualización en mastocitosis. Parte 1: fisiopatología, clínica y diagnóstico.

- Actas Dermo-Sifiliogr* 2016;107(1):5-14.
2. Azaña JM, Torrelo A, Matito A. Actualización en mastocitosis. Parte 2: categorías, pronóstico y tratamiento. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2016;107(1):15-22.
 3. Wiechers T, Rabenhorst A, Schick T, Preussner LM, et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1581-90.e3.
 4. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):35-45.
 5. Akin C, Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(2):207-18.
 6. Ferrante G, Scavone V, Muscia MC, Adrignola E, et al. The care pathway for children with urticaria, angioedema, mastocytosis. *World Allergy Organ J* 2015;8(1):5.
 7. Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med Assoc J* 2005;7(5):320-2.
 8. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peuffeilhoux L, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015;172(3):642-51.
 9. Conejos-Miquel MD, Álvarez-Twose I, Gil-Díaz MJ, Sevilla Machuca I. Mastocitosis: actualización y aspectos de interés para el médico de atención primaria. Primera parte. *Semergen* 2010;36(5):283-9.
 10. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(4):259-70.
 11. Akin C, Kirshenbaum AS, Semere T, Worobec AS, et al. Analysis of the surface expression of c-kit and occurrence of the c-kit Asp816Val activating mutation in T cells, B cells, and myelomonocytic cells in patients with mastocytosis. *Exp Hematol* 2000;28(2):140-7.
 12. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, Yang Y, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010;130(3):804-15.
 13. Sotlar K, Escribano L, Landt O, Möhrle S, et al. One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes. *Am J Pathol* 2003;162(3):737-46.
 14. Nagata H, Worobec AS, Semere T, Metcalfe DD. Elevated expression of the proto-oncogene c-kit in patients with mastocytosis. *Leukemia* 1998;12(2):175-81.
 15. Van Gysel D, Oranje AP, Vermeiden I, De Ljste de Raadt J, et al. Value of urinary N-methylhistamine measurements in childhood mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(4):556-8.
 16. Zegpi-Trueba MS, Hasbún-Acuña P, Berroeta-Mauriziano D. Mastocitosis cutánea: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr* 2015. [Epub 2015 Nov 2].
 17. Siebenhaar F, Weller K, Blume-Peytavi U, Maurer M. Childhood-onset mastocytosis. *Hautarzt* 2012;63(2):104-9. En alemán.
 18. Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(4):508-16.
 19. Hartmann K, Henz BM. Cutaneous mastocytosis. Clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127(2):143-6.
 20. Soter NA. The skin in mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96(3):S32-9.
 21. Akoglu G, Erkin G, Kahir B Boztepe G, et al. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006;20(8):969-73.
 22. Conejos-Miquel MD, Álvarez-Twose I, Gil-Díaz MJ, Sevilla Machuca I. Mastocitosis: actualización y aspectos de interés para el médico de atención primaria. Segunda parte. *Semergen* 2010;36(6):342-7.
 23. Kettelhut BV, Metcalf DD. Pediatric mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96(3):15S-18S.
 24. Matito A, Carter M. Cutaneous and systemic mastocytosis in children: a risk factor for anaphylaxis? *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15(5):22.
 25. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(2):83-95.
 26. Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, Brittain EH, et al. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1673-9.e3.
 27. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014;69(10):1267-74.
 28. Kasper CS, Tharp MD. Quantification of cutaneous mast cells using morphometric point counting and a conjugated avidin stain. *J Am Acad Dermatol* 1987;16(2 Pt 1):326-31.
 29. Spada J, Lequio M, Pyke Mde L, Hernández M, et al. Urticaria pigmentosa: dos presentaciones clínicas diferentes en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(4):e72-6.
 30. Arock M, Akin C, Hermine O, Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol* 2015;94(6):474-90.
 31. Metcalfe DD. The treatment of mastocytosis: an overview. *J Invest Dermatol* 1991;96(3):55S-56S.
 32. Worobec AS, Metcalfe DD. Mastocytosis: current treatment concepts. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127(2):153-5.
 33. Clinical advances in mastocytosis: an interdisciplinary roundtable discussion. Southampton, Bermuda, June 15, 1990. *J Invest Dermatol* 1991;96(suppl 3):1S-65S.
 34. Marone G, Spadaro G, Granata F, Triggiani M. Treatment of mastocytosis: pharmacologic basis and current concepts. *Leuk Res* 2001;25(7):583-94.
 35. Hirschowitz BI, Groarke JF. Effect of cimetidine on gastric hypersecretion and diarrhea in systemic mastocytosis. *Ann Intern Med* 1979;90(5):769-71.
 36. Johnson GJ, Silvis SE, Roitman B, Blumenthal M, et al. Long-term treatment of systemic mastocytosis with histamine H2 receptor antagonists. *Am J Gastroenterol* 1980;74(6):485-9.
 37. Gasior-Chrzan B, Falk ES. Systemic mastocytosis treated with histamine H1 and H2 receptor antagonists. *Dermatology* 1992;184(2):149-52.
 38. Matito A, Morgado JM, Sánchez-López P, Álvarez-Twose I, et al. Management of Anesthesia in Adult and Pediatric Mastocytosis: A Study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) Based on 726 Anesthetic Procedures. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;167(1):47-56.
 39. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol* 2001;42(1):15-21.
 40. Azaña JM, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. *Pediatr Dermatol* 1994;11(2):102-6.
 41. Caplan RM. Urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *JAMA* 1965;194(10):1077-80.
 42. Middelkamp Hup MA, Heide R, Tank B, Mulder PG, et al. Comparison of mastocytosis with onset in childhood and adults. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002;16(2):115-20.

Enfermedad de Kawasaki: Consenso interdisciplinario e intersociedades (guía práctica clínica). Versión abreviada

Kawasaki disease: interdisciplinary and intersocieties consensus (clinical guidelines). Brief version

Sociedad Argentina de Pediatría* y Sociedad Argentina de Cardiología**

Véase el texto completo en formato electrónico, en la sección "Consensos" del sitio web de la Sociedad Argentina de Pediatría www.sap.org.ar

Coordinadores generales: Dr. Héctor Abate,* Dra. Silvia Meiorin,* Dra. Amalia Elizari.**

Coordinadores técnicos: Dra. Carlota Russ,* Dr. Mariano Falconi.**

Elaboración del documento: Comité de Cardiología:* Dr. Francisco Comas, Dr. Adrián Colliá, Dra. Claudia Cook, Dr. José Moltedo. Comité de Dermatología:* Dra. Rosana Flores, Dra. Carla Castro, Dra. Ana Giachetti, Dra. Fernanda Greco. Comité de Hematología:* Dra. Myriam Attie, Dra. Wanda Goldman, Dra. Marcela Gutiérrez, Dra. Elizabeth Hiramatsu, Dra. María Daniela Morel. Comité de Infectología:* Dra. Miriam Bruno, Dra. Gabriela Ensínck, Dr. Pablo Melonari, Dra. Charlotte Russ, Dr. Héctor Abate. Comité de Medicina Interna:* Dr. Agustín Shaieb, Dr. Néstor Abramovich, Dr. Leonardo De Lillo, Dra. Gabriela Gandolfi, Dra. Soledad Kadi, Dra. Vanesa Zaslavsky, Dra. Claudia Sosa, Dr. Andrés Villa de Villafañe, Dra. Rosa Mabel Villasboas. Comité de Diagnóstico por Imágenes:* Dra. María Fernanda Mateos, Dra. Raquel Buttiero, Dr. Fernando Gentile. Comité de Pediatría Ambulatoria:* Dra. Vanina Stier, Dra. Marta Chorny, Dra. Lidia González, Dra. Carolina Marotta. Grupo de Trabajo de Inmunología:* Dr. Héctor Díaz, Dr. Claudio Cantisano. Grupo de Trabajo de Reumatología:* Dra. Susana Galindo, Dra. María Laura Barzola, Dra. María de los Ángeles Cocucci, Dra. Mariana Fabi, Dra. Lucila Ferrari, Dra. Silvia Meiorin.

Área de Consensos y Normas:** Dr. Mariano Falconi, Dr. Sebastián Peralta. Comité de Cardiología Infantil:** Dra. Ana Schroh, Dra. Ana de Dios, Dr. Christian Kreutzer. Comité de Cardiología Clínica:** Dra. Ana Schroh, Dra. Amalia Elizari, Dra. María Cecilia López. Comité de Ecocardiografía:** Dr. Mariano Falconi, Dra. María Cecilia López, Dr. Juan Bengier, Dr. Luciano Lucas. Comité de Medicina Nuclear:** Dr. Alfonso Dos Santos Beheran, Dra. Natalia G. Aramayo. Comité de Tomografía y Resonancia Magnética:** Dr. Alejandro Deviggiano, Dra. María José Bosaleh, Dra. Macarena de Zan. Comité de Aterosclerosis y Trombosis:** Dr. Darío Igolnikof, Dr. Gerardo Elikir.

Correspondencia:
Dr. Héctor Abate,
hjabate@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-3-2016
Aceptado: 31-3-2016
Publicado Primero en Internet: 14-7-2016

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica aguda autolimitada. Representa la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida, con riesgo de desarrollo de aneurismas de arterias coronarias, infarto de miocardio y muerte súbita. El diagnóstico se basa en la presencia de fiebre, además de otras manifestaciones clínicas. La cuarta parte de los pacientes pueden presentar formas incompletas. El tratamiento con gammaglobulina endovenosa, dentro de los 10 días del inicio de la fiebre, mejora la evolución clínica y reduce la incidencia de aneurismas coronarios a < 5%. Los pacientes considerados refractarios

muestran una respuesta exitosa con la utilización de corticoides y/o agentes biológicos. El manejo a largo plazo debe ser delineado de acuerdo con el grado de afectación coronaria, en forma multidisciplinaria. Un grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Pediatría y de la Sociedad Argentina de Cardiología realizaron un consenso para elaborar una guía práctica para el pediatra.
Palabras clave: vasculitis, aneurisma coronario, inmunoglobulinas.

ABSTRACT

Kawasaki disease is an acute self-limiting systemic vasculitis. It is the most common cause

of acquired heart disease, with the risk of developing coronary artery aneurysms, myocardial infarction and sudden death. Diagnosis is based on the presence of fever in addition to other clinical criteria. The quarter of the Kawasaki disease patients have "incomplete" presentation. Treatment with intravenous immunoglobulin within ten days of fever onset improves clinical outcomes and reduces the incidence of coronary artery dilation to less than 5%. Non-responders to standard therapy have shown a successful response with the use of corticosteroids and/or biological agents. The long-term management must be delineated according to the degree of coronary involvement in a multidisciplinary manner. To facilitate the pediatrician's diagnosis, treatment and monitoring of Kawasaki disease, a group of experts from the Argentine Society of Pediatrics and the Argentine Society of Cardiology carried out a consensus to develop practical clinical guidelines.

Key words: *vasculitis, coronary aneurysm, immunoglobulins.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.385>

Abreviaciones

AAS	Ácido acetilsalicílico
AHA	American Heart Association
Anti-TNF	Inhibidores del factor de necrosis tumoral
ARN	Ácido ribonucleico
ASTO	Antiestreptolisina O
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BLK	Gen que codifica la proteína quinasa tirosina BLK
CASP3	Gen que codifica la enzima caspasa-3
CCG	Cinecoronariografía
CD	Arteria coronaria derecha
CD40	Gen que codifica el miembro 5 de la superfamilia del receptor del TNF
CI	Arteria coronaria izquierda
CX	Arteria circunfleja
DA	Arteria descendente anterior
DP	Arteria descendente posterior
EE. UU.	Estados Unidos de América
EK	Enfermedad de Kawasaki
FCGR2A	Gen que codifica la región Fc del receptor ii a de IgG
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
γGT	Gammaglutamil transpeptidasa
γGEV	Gammaglobulina endovenosa
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HNF	Heparina no fraccionada
IAM	Infarto agudo de miocardio
IgG	Inmunoglobulina G
IL-1	Interleuquina-1
IL-6	Interleuquina-6
ITPKC	Regulador negativo de la activación de células T
LAC	Lesiones de las arterias coronarias
LCR	Líquido cefalorraquídeo

MAPSE	Excursión sistólica del plano del anillo mitral
PCR	Proteína C reactiva
RIN	Relación normalizada internacional
RMNC	Resonancia magnética nuclear cardíaca
SAC	Sociedad Argentina de Cardiología
SAP	Sociedad Argentina de Pediatría
SC	Superficie corporal
SPECT	Estudio de perfusión miocárdica
TNF-γ	Factor de necrosis tumoral γ
TAC	Tomografía axial computada
TACMC	Tomografía axial computada multicorte
tPA	Activador del plasminógeno tisular
VCAM-1	Molécula de adhesión endotelial-1
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VI	Ventrículo izquierdo
VSG	Velocidad de sedimentación globular

1. INTRODUCCIÓN

La EK fue descrita por Tomisaku Kawasaki en 1967, en Japón.¹ Es una vasculitis sistémica aguda, autolimitada, de etiología desconocida, que afecta predominantemente a arterias de pequeño y mediano calibre. Representa la vasculitis de mayor prevalencia en pediatría luego de la púrpura de Schönlein-Henoch y constituye la causa más común de enfermedad coronaria adquirida en niños.²

La ausencia de estudios específicos de laboratorio hace que el diagnóstico se base en la presencia de manifestaciones clínicas, muchas veces, comunes a otras enfermedades. Por ello, es importante que el pediatra tenga acceso a las herramientas necesarias para tomar decisiones relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la EK.

Un grupo multidisciplinario de profesionales integrantes de comités y grupos de trabajo de la SAP y de la SAC trabajó, con rigor científico, en la elaboración de este documento.

2. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda exhaustiva de información mediante los buscadores más utilizados (Pubmed y LILACS) y se llevó a cabo el análisis crítico según el nivel de evidencia disponible. Cada grupo de especialistas elaboró un documento con el tema afín. Luego, en una reunión presencial, se presentó un único documento para su discusión y

consenso. La redacción final estuvo a cargo de los coordinadores y después se elevó para el consentimiento de todos los participantes.

En la *Tabla 1* (véase en formato electrónico), se muestra la clasificación del grado de recomendación y el nivel de evidencia aplicado.

3. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la EK es variable según la zona geográfica. Es prevalente en Japón, con una incidencia anual de 90-250 casos por cada 100 000 niños menores de 5 años, seguido por Corea, Taiwán y China.³ En EE. UU., oscila entre 6 y 15 casos por 100 000 niños, mientras que, en Europa, es de 4 a 5 casos por 100 000 niños.^{4,5} En Argentina, la incidencia anual es de 4 casos cada 100 000 consultas.⁶ Afecta a niños de entre 3 meses y 5 años de edad (más frecuentemente, de 18 a 24 meses de vida), con una relación varón/mujer de 1,3-2/1.^{7,8}

La tasa de recurrencia de la EK (nuevo episodio después de 3 meses del diagnóstico) es baja: 0,8% en EE. UU. y 3% en Japón.⁹

4. ETIOPATOGENIA

Se postula que un agente infeccioso viral o bacteriano, de tipo convencional o superantígeno, desencadenaría una respuesta autoinmune dirigida a las paredes vasculares en personas genéticamente predispuestas.¹⁰⁻¹² La respuesta inmune abarca tanto la inmunidad innata como adaptativa, con sobreproducción de citoquinas y activación de células endoteliales.^{12,13}

Los macrófagos, linfocitos T y miofibroblastos secretan VEGF y metaloproteinasas de matriz, además de TNF- α , IL-1 e IL-6 y enzimas, que, dentro de la pared arterial, destruyen fibras de colágeno y elastina, debilitan su soporte estructural y ocasionan dilatación o formación de aneurismas. El daño es irregular (áreas normales adyacentes a otras inflamadas).^{12,13} La susceptibilidad a la EK resulta de la interacción de varios genes.^{10,11,14,15}

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EK requiere de un alto índice de sospecha y conocimiento de las manifestaciones frecuentes y poco frecuentes de la enfermedad.¹⁶ Algunos niños pueden presentar formas clínicas leves o incompletas, lo que hace aún más difícil el diagnóstico.

Se reconocen tres fases evolutivas, cada una con cambios anatómicos y clínicos específicos:

- Aguda (primeros 10 días)

- Subaguda (del día 11 al 25)
- Convalecencia (hasta 60 días)

5.1. FASE AGUDA

5.1.1. HALLAZGOS CLÍNICOS PRINCIPALES

- Fiebre:** presente en el 100% de los casos.¹⁷ Su aparición determina el primer día de la enfermedad. De inicio brusco (39 °C–40 °C), con una duración media de $6,5 \pm 2,5$ días antes del diagnóstico y se resuelve dentro de las 48 h (90%) luego de iniciado el tratamiento. Sin terapia adecuada, persiste con una media de 11 días.
- Cambios en las extremidades:** edema doloroso del dorso de manos y pies (sin godet) y eritema bilateral palmo-plantar (72,6%).¹⁸⁻²⁰
- Exantema:** exantema polimorfo, confluyente, no vesiculoso. El más común es una erupción maculopapular difusa inespecífica (90%-92%). Ocasionalmente, exantema urticariano, escarlatiniforme, purpúrico, eritrodérmico, símil eritema multiforme. Compromete el tronco, el abdomen y las extremidades, y se acentúa en la región perineal, donde puede ocurrir temprana descamación.¹⁸⁻²⁰
- Afectación ocular:** presente en el 90%-95% de los casos. Entre el 2° y el 4° día del comienzo de la enfermedad, puede observarse hiperemia conjuntival sin exudado (conjuntivitis seca), que es más débil alrededor del iris (halo claro circundante). Por biomicroscopía, se puede observar uveítis anterior.¹⁸⁻²⁰
- Afectación de labios y cavidad bucal:** eritema, sequedad, fisuras, descamación, grietas y sangrado espontáneo (92%); lengua aframbuesada con papilas prominentes y eritematosas. También se observa eritema difuso en la mucosa orofaríngea.¹⁸⁻²⁰
- Linfadenopatía cervical:** es el menos común de los hallazgos principales (50%-56,2%). La mayoría de las veces, es unilateral, de consistencia firme, no fluctuante, localizada en la región cervical anterior. El criterio clásico implica un tamaño mayor de 1,5 cm.¹⁸⁻²⁰

5.1.2. HALLAZGOS CLÍNICOS MENOS FRECUENTES

- Compromiso articular:** suele ocurrir en la primera semana de la enfermedad y afecta a articulaciones grandes y pequeñas (30%).
- Sistema genitourinario:** uretritis con piuria estéril (hasta 60%).^{10,21}
- Sistema nervioso:** los niños se muestran irritables, con somnolencia, meningitis

aséptica (25%) e hipoacusia neurosensorial.^{10,21}

- d) **Gastrointestinal:** diarrea, vómitos y dolor abdominal. Distensión de la vesícula biliar o hidrops (15%), identificada con ecografía abdominal.^{10,21}
- e) **Otros hallazgos:** eritema e induración en el sitio de la BCG, inflamación testicular, infiltrados y nódulos pulmonares, efusiones pleurales y el síndrome de activación macrofágico.^{9,19}

5.2. FASE SUBAGUDA

Se caracteriza por la paulatina desaparición de los signos clínicos previos (exantema, fiebre y linfadenopatía) y, concomitantemente, aparición de trombocitosis. Es habitual la descamación periungueal “en dedal” dentro de las 2 o 3 semanas del inicio de la fiebre y puede extenderse a las palmas y las plantas. Menos frecuentes son los surcos transversos en las uñas de las manos y los pies (líneas de Beau).^{16,18-20}

5.3. FASE DE CONVALECENCIA

Persiste hasta que se normalizan los reactantes de fase aguda y la trombocitosis.

Para el diagnóstico de la EK, hay que tener en cuenta que no existen pruebas diagnósticas específicas o manifestaciones clínicas patognomónicas. Por ello, se han establecido criterios clínicos para clasificarla:

- **EK completa**
Fiebre ≥ 5 días y ≥ 4 de las 5 características clínicas principales (presentación simultánea o sucesiva).²²
- **EK incompleta**
Fiebre inexplicable ≥ 5 días y, al menos, 2 características clásicas de la EK. El compromiso coronario ecocardiográfico puede confirmar el diagnóstico en casos dudosos.¹⁰

La expresión *EK atípica* se reserva para los casos con manifestaciones clínicas inusuales de la enfermedad, independientemente de que cumplan o no con los criterios clínicos (ej.: nefritis, *shock* cardiogénico, síndrome hemofagocítico secundario).¹⁰

6. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

6.1. HALLAZGOS DE LABORATORIO

- **Leucocitosis con neutrofilia:** en la fase aguda (formas maduras e inmaduras de granulocitos). El 50% tiene un recuento de leucocitos $> 15\,000/\text{mm}^3$.²³
- **Elevación de reactantes de fase aguda:** la VSG y la PCR están elevadas en la fase aguda y,

usualmente, retornan a los valores normales en 6-10 semanas. El tratamiento con γ -GEV puede elevar artificialmente el valor de VSG.^{10,23}

- **Anemia normocítica normocrómica progresiva:** particularmente, cuando la duración de la inflamación activa se prolonga.
- **Trombocitosis:** hallazgo característico luego de la fase aguda (valor medio: $700\,000/\text{mm}^3$). Por lo general, aparece en el transcurso de la segunda semana y alcanza un valor máximo durante la tercera. En los casos no complicados, retorna a la normalidad entre la cuarta y la octava semana.
- **Perfil lipídico:** disminución de las HDL e incremento de los triglicéridos.
- **Elevación de las transaminasas, bilirrubina y γ -GT:** en el 40%-67% de los niños.
- **Hipoalbuminemia:** asociada a fase aguda más grave y prolongada.
- **Alteraciones del LCR:** meningitis aséptica con predominio de mononucleares y glucosa y proteínas normales (50%).
- **Troponina cardíaca:** marcador específico de daño miocárdico (no utilizado de manera rutinaria).

6.2. ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

Ante la aparición de manifestaciones atípicas o complicaciones de la enfermedad, se evaluará la solicitud de estudios específicos (por ejemplo: ecografía o radiografía abdominal, tomografía de tórax, etc.).

7. EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA

7.1. MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Durante la fase aguda de la EK, existe un proceso de infiltración e inflamación de células cardíacas que genera afección coronaria, miocárdica, valvular y pericárdica.²⁴ Clínicamente, se constata taquicardia sinusal,²⁵ precordio activo por miocarditis, ritmo de galope y soplo regurgitativo de insuficiencia mitral. Ocasionalmente, bajo gasto cardíaco y *shock* por disfunción ventricular grave.¹² Poco frecuente es el IAM (0,4%). Excepcionalmente, la miocarditis es fulminante (0,1%-0,5%) y la arritmia es causa de muerte en esta etapa.^{26,27}

7.2. ESTUDIOS CARDIOLÓGICOS COMPLEMENTARIOS

7.2.1. Electrocardiograma

Debe realizarse al momento del diagnóstico, ya que resulta especialmente útil en la primera

semana de enfermedad. Frecuente taquicardia sinusal, prolongación de los intervalos PR y Qt, complejos de bajo voltaje (se debe sospechar derrame pericárdico), trastornos inespecíficos del segmento ST y de las ondas T.²⁸⁻³⁰

7.2.2. Ecocardiograma

Es un método sensible, específico y seguro para la detección de dilataciones en las arterias coronarias y otras complicaciones cardíacas. El primer ecocardiograma deberá realizarse al momento del diagnóstico de la EK y debe ser completo, con especial interés en la anatomía coronaria, la función ventricular, la función valvular y el pericardio. **No debe retrasarse la administración de la γ -GEV a la espera del ecocardiograma. En la primera semana, no es esperable encontrar cambios en las coronarias.** A partir del día 7, puede observarse birrefringencia y, hacia el final de la segunda semana, la aparición de dilataciones y/o aneurismas. Si el primer estudio fue normal, el segundo ecocardiograma deberá realizarse durante el transcurso de la segunda semana del inicio de los síntomas. En caso de que este último fuera normal, el tercer ecocardiograma deberá realizarse entre las 6 y las 8 semanas desde el inicio de la EK.^{12,25,31} En los pacientes en los que se detecta la presencia de aneurismas coronarios, derrame pericárdico, insuficiencia valvular, disfunción ventricular o persistencia de signos de inflamación, el ecocardiograma debe repetirse, al menos, semanalmente para evaluar si hay progresión de las complicaciones mencionadas.¹² La evaluación ecocardiográfica de las arterias coronarias debe ser lo más completa posible e incluir la CI, la DA, la CX, la CD, segmentos proximal, medio y distal, y la DP. La medición debe realizarse de borde interno a borde interno y excluir los puntos de ramificación donde normalmente hay una dilatación focal. Se debe evaluar el número y la localización de los aneurismas y la presencia o ausencia de trombos intraluminales.³²⁻³⁴

El compromiso coronario se basa en la recomendación de la AHA según los diámetros de las arterias coronarias, ajustados por SC, y se los compara con los valores normales de la población (puntaje Z).^{11,34-36} El cálculo del puntaje Z se puede realizar en la *Figura 1* (véase en formato electrónico).

Clasificación ecocardiográfica de las lesiones coronarias.

- Aneurismas: dilataciones segmentarias de

las arterias coronarias con un puntaje $Z \geq 2,5$. Pueden ser fusiformes o saculares.³¹

- Ectasia: dilatación uniforme de la arteria coronaria con puntaje Z entre +2 - +2,5.
- Alteraciones cualitativas: aumento del brillo y ecogenicidad en la periferia de la coronaria y lumen irregular.

Clasificación de los aneurismas según el tamaño

- Pequeños: < 5 mm.
- Medianos: de 5 a 8 mm.
- Gigantes: > 8 mm.

Una lesión con un puntaje $Z \geq 10$ debería tratarse como un aneurisma gigante por más que su valor absoluto sea menor de 8 mm.³⁷

Evaluación ecocardiográfica de lesiones no coronarias: se debe determinar el diámetro del VI en sístole y diástole, además de su fracción de acortamiento y de eyección.³⁸

La insuficiencia mitral se encuentra en un 27% de los pacientes; la insuficiencia aórtica, en 5%; la dilatación de la raíz aórtica, en 10%;³⁸ la pericarditis, en 5%; y algunos pueden desarrollar taponamiento cardíaco.³⁹⁻⁴¹

7.2.3. Tomografía axial computada multicorte/ Resonancia magnética nuclear cardíaca

La TACMC es un método válido para la evaluación de las LAC, principalmente, en los segmentos medios y distales, donde la evaluación con ecocardiograma es más limitada.⁴² Nos permite describir el lumen, el diámetro y la morfología vascular, la presencia y el tipo de trombo, cuantificar la estenosis, evaluar la circulación colateral y calcificaciones, como así también observar la ruptura del aneurisma y realizar el control del tratamiento percutáneo y de la cirugía de *by-pass*. En la actualidad, la TACMC es utilizada en forma complementaria y adicional al ecocardiograma doppler color.

La RMNC permite, además del estudio de las arterias coronarias, evaluar la perfusión, viabilidad miocárdica³³ y demostrar inflamación activa (vasculitis) en la pared de las arterias coronarias.^{30,31} Este método tiene una disponibilidad limitada y depende del operador.

7.2.4. Cateterismo cardíaco

La angiografía coronaria diagnóstica puede utilizarse en casos complejos, pero solo luego del período inflamatorio agudo (6-12 meses del inicio de la enfermedad).

7.2.5. Pruebas de estrés: estudios de medicina nuclear y ecocardiograma

Los SPECT de reposo y estrés (ejercicio o apremio farmacológico con dipiridamol o dobutamina) están indicados para la detección de isquemia miocárdica secundaria a la presencia de alteraciones vasculares hemodinámicamente significativas (aneurismas, estenosis, oclusiones o tortuosidad anormal del vaso) en pacientes con antecedentes de EK y asintomáticos.

8. FACTORES PREDICTORES DE ENFERMEDAD CORONARIA

Se han identificado los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios: sexo masculino, edades < 1 y > 5 años, primera consulta médica antes de los 3 días o más de 7 días desde el inicio de los síntomas y el requerimiento de corticoides. La forma incompleta de la EK se ha asociado con demora en el diagnóstico e inicio del tratamiento adecuado, lo que implica un riesgo para el desarrollo de secuelas cardíacas.⁴³⁻⁴⁶

La tasa de mortalidad estandarizada en Japón es 1,25 para la EK y 2,35 cuando se asocia compromiso coronario.⁴⁷ El pico de mortalidad ocurre de 15 a 45 días desde el inicio de la fiebre;⁴⁸ la muerte súbita secundaria a IAM puede suceder varios años después en individuos con aneurismas o estenosis.

En Argentina, los factores de riesgo involucrados con el desarrollo de afección coronaria fueron edad < 3 años, 6 o más días de fiebre, VSG > 50 mm/hora, PCR > 100 mg/L y hematocrito < 30%.⁴⁹ En otro estudio, se asoció a la presencia de otras alteraciones cardíacas, PCR > 100 mg/dl, leucocitosis > 20 000/mm³ y VSG > 100 mm/1.^a hora.¹⁷

9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Véase la *Tabla 2* (en formato electrónico).

10. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo del tratamiento, en la fase aguda de la EK, es suprimir la inflamación y reducir la prevalencia de anomalías coronarias.

10.1. Gammaglobulina endovenosa

El uso de la γ -GEV ha logrado reducir el riesgo de alteraciones coronarias de 30% a 5% en pacientes que reciben la terapia oportunamente. Se infunde por vía endovenosa en dosis de 2 g/kg (durante 10-12 horas) entre los días 5 y 10 del inicio de la enfermedad (**clase de**

recomendación I, nivel de evidencia A), con 1 mg/kg de difenhidramina como premedicación (1 hora antes de la infusión).⁹ Si el diagnóstico se realiza superados los 10 días de enfermedad, puede considerarse utilizar tratamiento con γ -GEV en pacientes con fiebre y reactantes de fase aguda persistentemente elevados o ante la presencia de aneurismas coronarios⁵⁰ (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**).

10.2. Ácido acetilsalicílico

Se utiliza por su efecto antiinflamatorio en dosis altas de 80-100 mg/kg/día por vía oral (cada 6 horas) entre los días 5 y 10 del inicio de la enfermedad (dosis máxima: 2,5 g), concomitantemente a γ -GEV (**clase de recomendación I, nivel de evidencia A**). Esta dosis se mantiene hasta 72 h después de que el paciente ha permanecido afebril y desciende a 3-5 mg/kg/día (cada 24 horas) durante 6-8 semanas en pacientes sin evidencia de compromiso coronario (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**). Si los niños desarrollan aneurismas coronarios, mantienen la antiagregación hasta su resolución del aneurisma (**clase de recomendación I, nivel de evidencia B**).⁵¹

10.3. Estrategias ante la falla del tratamiento inicial

Un 10%-15% de los pacientes son no respondedores. Si no muestran mejoría luego de 36-48 horas de la primera dosis de γ -GEV (persistencia o recurrencia de fiebre o descenso insuficiente de PCR < 50%), se recomienda una segunda dosis de γ -GEV de 2 g/kg (en 12 horas) (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**).

En niños con EK no respondedores a 2 dosis consecutivas de γ -GEV, se utiliza metilprednisolona en dosis de 30 mg/kg/dosis (infusión endovenosa durante 3 h) por 3 días consecutivos⁵² (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**).

En pacientes refractarios a 2 dosis de γ -GEV y/o pulsos de metilprednisolona o compromiso cardíaco grave, una alternativa lógica es utilizar agentes biológicos con el objetivo de inhibir terapéuticamente citoquinas elevadas durante la fase aguda de enfermedad (que incluyen TNF- α , IL-1).⁵³⁻⁵⁸

10.3.1. Inhibidores del factor de necrosis tumoral

- Infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente a TNF- α).⁵³⁻⁵⁸ Se utiliza en dosis única de 5 mg/kg (infusión

endovenosa en 2 h) (**clase de recomendación II a, nivel de evidencia C**).

- Etanercept (proteína de fusión dimérica, compuesta por 2 receptores solubles TNF- α y porción Fc de IgG1 humana). Se puede administrar en pacientes con EK y miocarditis, en los que infliximab está contraindicado. La dosis es 0,8 mg/kg/semanales (máxima de 50 mg, subcutáneos) en forma adyuvante a la infusión de γ -GEV, con 2 dosis subsiguientes.^{59,60}

10.3.2. Inhibidores de la interleuquina-1

Se ha utilizado 1 mg/kg/día de anakinra (subcutánea) en pacientes con EK refractaria ante contraindicación de otros agentes biológicos.⁶¹

10.4. Prevención de trombosis

El régimen antitrombótico para pacientes con aneurismas gigantes consiste en dosis bajas de AAS junto con anticoagulantes orales (warfarina o acenocumarol), manteniendo la RIN de 2,0-2,5 (**clase de recomendación II, nivel de evidencia C**) o heparina de bajo peso molecular (HBPM-anti factor Xa 0,5-1) en dosis terapéutica asociada a aspirina.⁶⁰

Abciximab es un anticuerpo monoclonal con acción antiagregante y de remodelación vascular. Puede asociarse a tratamiento estándar (**clase de recomendación II, nivel de evidencia C**).

10.5. Tratamiento de trombosis coronaria

Los trombolíticos, como estreptoquinasa, uroquinasa y tPA, han sido administrados a niños con trombosis coronaria con diferentes tasas de eficacia (**clase de recomendación II, nivel de evidencia C**). (Figura 2; véase en formato electrónico).

11. SEGUIMIENTO Y CONTROL

Aquellos pacientes sin afectación coronaria durante la EK no presentan signos o síntomas clínicos de disfunción en el seguimiento alejado, pero se aconseja continuar con controles cardiológicos quinquenales con evaluación de factores de riesgo cardiovascular (**clase de recomendación II b, nivel de evidencia C**).

El 50%-67% de los pacientes con aneurismas coronarios los resuelven angiográficamente en 1 o 2 años de iniciada la enfermedad.^{49,62-64} La probabilidad de regresión del aneurisma se asocia al tamaño inicial,^{63,65} edad < 1 año al momento del diagnóstico, morfología fusiforme y localización distal.⁶²

En los pacientes con aneurismas coronarios persistentes, la estenosis secundaria a proliferación miointimal suele ser progresiva.^{49,64} Los aneurismas gigantes presentan peor pronóstico por el riesgo de trombosis.⁶⁴⁻⁶⁶ El IAM es la principal causa de mortalidad en estos pacientes y requieren seguimiento con test de estrés miocárdico, además de evaluar individualmente la necesidad de realizar angiografía coronaria y tratamiento por cateterismo o cirugía.

El seguimiento de pacientes con EK con compromiso coronario debería realizarse de por vida, teniendo en cuenta que suelen aparecer síntomas cardiovasculares a partir de la segunda década, luego de la fase aguda. A fin de protocolizar el seguimiento cardiológico, este fue estratificado, según el riesgo de isquemia miocárdica, en 5 grupos¹³ (Tabla 3; véase en formato electrónico).

11.1. Pruebas de estrés

Las pruebas de estrés usadas en el seguimiento de pacientes con EK, para la evaluación funcional de las arterias coronarias, incluyen SPECT gatillado con ejercicio o apremio farmacológico con dipiridamol o dobutamina, que permite evaluar la presencia y el monto isquémico y la función ventricular en reposo y posesfuerzo.

Otra modalidad de evaluación de isquemia es la ecocardiografía de estrés con ejercicio o con agentes farmacológicos. La sensibilidad y especificidad del ecoestrés con dobutamina para la detección de enfermedad coronaria es del 90% y 100%, respectivamente.⁶⁷ Es un método que evita la radiación y puede repetirse en estos pacientes seguidos durante largos períodos.

11.2. Embarazo

En pacientes embarazadas, la persistencia de lesiones aneurismáticas parece no estar asociada a un mayor riesgo. La sola presencia de aneurismas no constituye una indicación de cesárea^{68,69} (**clase de recomendación II b, nivel de evidencia C**).

11.3. Intervenciones de las coronarias: angioplastia y cirugía de revascularización

En aquellos pacientes con indicación de angioplastia transluminal percutánea, esta debe ser realizada con balones de alta presión, debido a que las lesiones suelen estar calcificadas. La aterectomía rotacional es el procedimiento de elección en los aneurismas calcificados que tienen lesiones estenóticas, aunque la experiencia en

esta población es muy limitada⁷⁰⁻⁷² (**clase de recomendación II a, nivel de evidencia C**).

La cirugía de revascularización coronaria también ha sido realizada con éxito en un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica secundaria a EK, en los que se utilizaron, preferentemente, puentes arteriales^{72,73,74} (**clase de recomendación II a, nivel de evidencia B**). ■

12. REFERENCIAS

- Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16(3):178-222.
- Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakam A, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012;22(3):216-21.
- Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol* 2015;25(3):239-45.
- Scuccimarrì R. Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am* 2012;59(2):425-45.
- Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22(2):79-85.
- Urrutia L, Roccatagliata G, Pierini A. Enfermedad de Kawasaki. En: Paganini H, ed. *Infectología Pediátrica*. Buenos Aires: Interamericana; 2007:285-92.
- Watts RA, Scott DG. Epidemiology of the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(1):11-6.
- Manlhiot C, Yeung RS, Clarizia NA, Chahal N, et al. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics* 2009;124(3):e410-5.
- Pemberton MN, Doughty MI, Middlehurst RJ, Thornhill MH. Recurrent Kawasaki disease. *Br Dent J* 1999;186(6):270-1.
- Shulman ST, Rowley AH. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(8):475-82.
- Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(2):197-203.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110(17):2747-71.
- Falcini F, Capannini S, Rigante D. Kawasaki syndrome: an intriguing disease with numerous unsolved dilemmas. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011;9:17.
- Greco A, De Virgilio A, Rizzo MJ, Tombolini M, et al. Kawasaki disease: An evolving paradigm. *Autoimmun Rev* 2015;14(8):703-9.
- Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki disease: a clinician's update. *Int J Pediatr* 2013;2013:645391.
- Gouveia C, Brito MJ, Ferreira GC, Ferreira M, et al. Doença de Kawasaki: casuística do Hospital Fernando da Fonseca. *Rev Port Cardiol* 2005;24(9):1097-113.
- Melonari P, Abate H, Llano López L, Cuttica R, et al. Estudio multicéntrico de enfermedad de Kawasaki en niños de Argentina [abstract]. En: Sociedad Argentina de Pediatría. 37º Congreso Argentino de Pediatría; 29 de septiembre al 2 de octubre de 2015; Mendoza, Argentina.
- Shamsizadeh A, Ziaei Kajbaf T, Razavi M, Cheraghian B. Clinical and epidemiological characteristics of Kawasaki disease. *Jundishapur J Microbiol* 2014;7(8):e11014.
- Ebbeson RL, Riley MR, Potts JE, Human DG, et al. Kawasaki disease at British Columbia's Children's Hospital. *Paediatr Child Health* 2004;9(7):466-70.
- Gorczyca D, Postepski J, Olesi ska E, Lubieniecka M, et al. The clinical profile of Kawasaki disease of children from three Polish Centers: a retrospective study. *Rheumatol Int* 2014;34(6):875-80.
- Vaughan C, Graves MS, Leshner JL Jr, White C. A micropustular rash in a febrile child. *Pediatr Dermatol* 2015;32(4):547-8.
- Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87(5):1776-80.
- Huang MY, Gupta-Malhotra M, Huang JJ, Syu FK, et al. Acute-phase reactants and a supplemental aid for Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31(8):1209-13.
- Yutani C, Go S, Kamiya T, Hirose O, et al. Cardiac biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab Med* 1981;105(9):470-3.
- Muniz JC, Dummer K, Gauvreau K, Colan SD, et al. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(2):239-44.
- Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, et al. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 2001;87(7):919-22.
- McMorrow Tuohy AM, Tani LY, Cetta F, Lewin MB, et al. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol* 2001;88(3):328-30.
- Council on Cardiovascular Disease in the Young. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *Circulation* 2001;103(2):335-6.
- Fujino M, Hata T, Kuriki M, Horio K, et al. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2014;35(7):1268-72.
- Crystal MA, Syan SK, Yeung RS, Dipchand AI, et al. Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease. *Can J Cardiol* 2008;24(10):776-80.
- Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, et al. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(7):686-90.
- Ulloa-Gutierrez R, Salgado AP, Tremoulet AH. Kawasaki disease in Latin American children: past, current and future challenges. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3(4):280-1.
- Brogan P, Bose A, Burgner D, Shingadia D, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002;86(4):286-90.
- McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007;116(2):174-9.
- Olivieri L, Arling B, Friberg M, Sable C. Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):159-64.
- Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(1):60-74.
- Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31(2):242-9.

38. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(1):86-92.
39. Maresi E, Passantino R, Midulla R, Ottovoggio G, et al. Sudden infant death caused by a ruptured coronary aneurysm during acute phase of atypical Kawasaki disease. *Hum Pathol* 2001;32(12):1407-9.
40. Kuppuswamy M, Gukop P, Sutherland G, Venkatachalam C. Kawasaki disease presenting as cardiac tamponade with ruptured giant aneurysm of the right coronary artery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(2):317-8.
41. Imai Y, Sunagawa K, Ayusawa M, Miyashita M, et al. A fatal case of ruptured giant coronary artery aneurysm. *Eur J Pediatr* 2006;165(2):130-3.
42. Xing Y, Wang H, Yu X, Chen R, et al. Assessment of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease: evaluation of MSCT in comparison with 2-D echocardiography. *Pediatr Radiol* 2009;39(11):1209-15.
43. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from nationwide survey in 2005-2006. *J Epidemiol* 2008;18(4):167-72.
44. Chang Fy, Hwang B, Chen SJ, Lee PC, et al. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(3):241-4.
45. Song D, Yeo Y, Ha K, Jang G, et al. Risk factors of Kawasaki disease associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr* 2009;168(11):1315-21.
46. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, Aso S, et al. Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2007;49(4):421-6.
47. Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K, Kato H, et al. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: the fifth look. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(2):162-5.
48. Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J Jr, et al. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of artery aneurysms. *J Pediatr* 1984;105(2):206-11.
49. Schroh AM, Melonari PA, Laghezza LB, Dominguez PJ, et al. Daño coronario secundario a enfermedad de Kawasaki. *Rev Argent Cardiol* 2015;83(1):8-13.
50. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD004000.
51. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, et al. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004175.
52. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356(7):663-75.
53. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153(6):833-8.
54. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005;146(5):662-7.
55. O'Connor MJ, Saulsbury FT. Incomplete and atypical Kawasaki disease in a young infant: severe, recalcitrant disease responsive to infliximab. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46(4):345-8.
56. Stenbøg EV, Windelborg B, Hørlyck A, Herlin T. The effect of TNF α blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 2006;35(4):318-21.
57. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004;31(4):808-10.
58. Zulian F, Zanon G, Martini G, Mescoli G, et al. Efficacy of Infliximab in long-lasting refractory Kawasaki disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(4):453.
59. Choueiter NF, Olson AK, Shen DD, Portman MA. Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr* 2010;157(6):960-6.
60. Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis* 2005;9(4):185-94.
61. Cohen S, Tacke CE, Straver B, Meijer N, et al. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis* 2012;71(12):2059-61.
62. Takahashi M, Mason W, Lewis AB. Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *Circulation* 1987;75(2):387-94.
63. Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima Y. Size of coronary aneurysm as a determinant factor of the prognosis in Kawasaki disease: clinicopathologic study of coronary aneurysms. *Prog Clin Biol Res* 1987;250:519-20.
64. Nakano H, Ueda K, Saito A, Nojima K. Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1985;56(13):846-51.
65. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7(1):3-9.
66. Kamiya T, Suzuki A, Ono Y, Arakaki Y, et al. Angiographic follow-up study of coronary artery lesion in the cases with a history of Kawasaki disease—with a focus on the follow-up more than ten years after the onset of the disease [abstract]. En Kato H, ed. *Kawasaki Disease. Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium*; 1995 May 22–25; Fukuoka, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1995. Págs.569-73.
67. Miyagawa M, Mochizuki T, Murase K, Tanada S, et al. Prognostic value of dipyridamole-thallium myocardial scintigraphy in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 1998;98(10):990-6.
68. Noto N, Okada T, Karasawa K, Ayusawa M, et al. Age-related acceleration of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2009;30(3):262-8.
69. Ishii M, Himeno W, Sawa M, Iemura M, et al. Assessment of the ability of myocardial contrast echocardiography with harmonic power Doppler imaging to identify perfusion abnormalities in patients with Kawasaki disease at rest and during dipyridamole stress. *Pediatr Cardiol* 2002;23(2):192-9.
70. Tsuda E, Kawamata K, Neki R, Echigo S, et al. Nationwide survey of pregnancy and delivery in patients with coronary arterial lesions caused by Kawasaki disease in Japan. *Cardiol Young* 2006;16(2):173-8.
71. Waki K, Baba K. Transcatheter polytetrafluoroethylene-covered stent implantation in a giant coronary artery aneurysm of a child with Kawasaki disease—a potential novel treatment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68(1):74-7.
72. Akagi T. Interventions in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005;26(2):206-12.
73. Eters TF, Parikh SR, Pinkerton CA. Rotational ablation and stent placement for severe calcific coronary artery stenosis after Kawasaki disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;56(4):549-52.
74. Kitamura A, Mukohara N, Ozaki N, Yoshida M, et al. Two adult cases of coronary artery aneurysms secondary to Kawasaki disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56(1):57-9.

TABLA 1. Clasificación del grado de recomendación y del nivel de evidencia

El grado de recomendación muestra el acuerdo del grupo de expertos con respecto a su beneficio o potencial riesgo.
El nivel de evidencia refleja la cantidad y calidad de estudios que apoyan la recomendación.

Clases de recomendación

CLASE I: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.

CLASE II: condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.

CLASE II a: el peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia.

CLASE II b: la utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.

CLASE III: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento o tratamiento no es útil/efectivo y, en algunos casos, puede llegar a ser perjudicial.

Nivel de evidencia (sobre la cual se basa la recomendación consensuada)

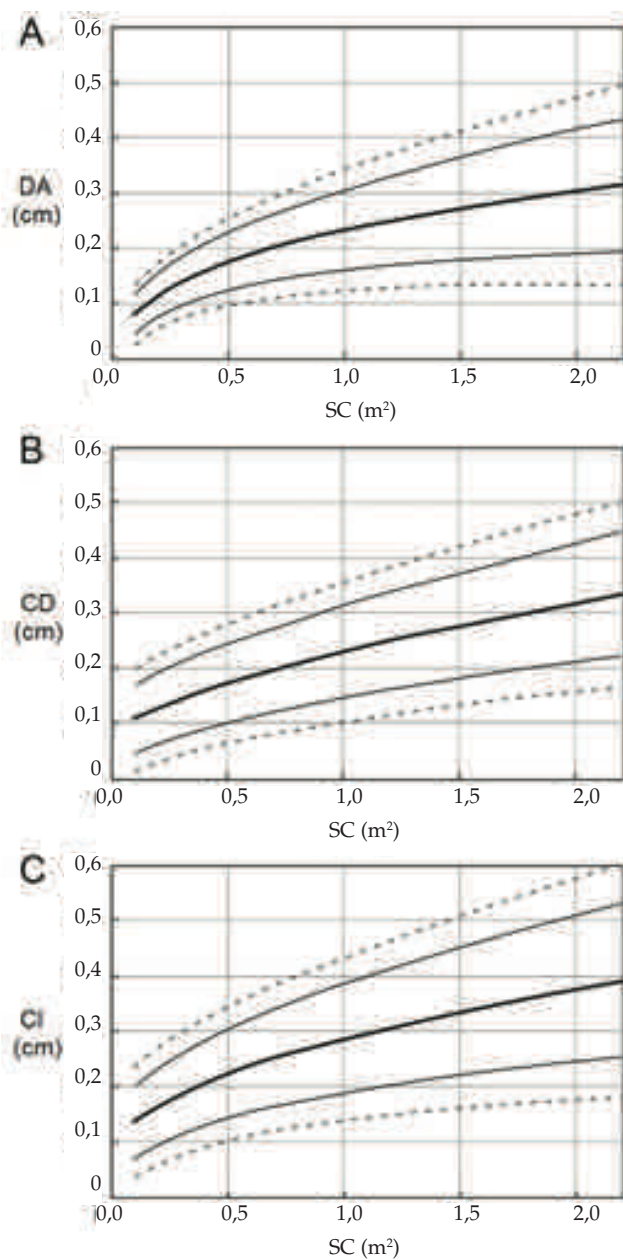
Nivel de evidencia A: evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o metaanálisis. Múltiples grupos de poblaciones en riesgo evaluados. Consistencia general en la dirección y magnitud del efecto.

Nivel de evidencia B: evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados. Limitados grupos de poblaciones en riesgo evaluadas.

Nivel de evidencia C: consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños. Estudios retrospectivos, registros.

Fuente: Grading quality of evidence and strength of recommendations (GRADE Working Group). *BMJ* 19 June 2004;328.
Reglamento para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología 2014.

FIGURA 1. Tamaños de las coronarias (A: descendente anterior; B: coronaria derecha; y C: coronaria izquierda), según la superficie corporal, en niños menores de 18 años. Valor medio, 2 desvíos estándar y 3 desvíos estándar



DA: descendente anterior; CD: coronaria derecha; CI: coronaria izquierda; SC: superficie corporal.

TABLA 2. Diagnósticos diferenciales de enfermedad de Kawasaki

Entidades clínicas	Características clínicas diferenciales con EK
Escarlatina	Buen estado general, fiebre alta, faringoamigdalitis, exantema micropapular, con piel sana interpuesta, rojo áspero, ASTO positiva, hisopado de fauces positivo para <i>Streptococcus</i> beta hemolítico grupo A. Rápida mejoría con tratamiento antibiótico.
Síndrome de <i>shock</i> tóxico o estreptocócico o estafilocócico	Mediado por toxinas. Fiebre, mal estado general, eritrodermia generalizada que puede descamar, hipotensión y signos de afectación multiorgánica. Inyección conjuntival y mialgias Asociado a infección de partes blandas o al uso de tampones en mujeres (<i>S. aureus</i>).
Síndrome de piel escaldada estafilocócico	Mediada por toxinas. Erupción dolorosa escarlatiniforme o impétigo bulloso, sin compromiso ocular, bucal o visceral. Signo de Nikolski positivo.
Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidémica tóxica	Predominio de afectación cutáneo-mucosa. De regular a mal estado general. Puede presentarse con ampollas. Signo de Nikolski positivo. Descamación predominantemente en el tronco.
Reacciones de hipersensibilidad	Mediada por drogas, alimentos, etc. Se deben evaluar los antecedentes personales del paciente y síntomas acompañantes.
Infecciones virales, exantemas inespecíficos (<i>adenovirus</i> , <i>herpes humano 6</i> , <i>parvovirus B19</i> , <i>enterovirus</i> , ECHO)	Inespecíficos: acompañados de síntomas respiratorios o gastrointestinales. Eritema infeccioso (5. ^a enfermedad): exantema rojo brillante en las mejillas y palidez peribucal. Erupción simétrica, en encaje, a menudo con prurito, en el tronco, los brazos y los muslos. Se presenta con febrícula. Exantema súbito o roséola (6. ^a enfermedad): fiebre que cede al aparecer el exantema maculopapular eritematoso y que dura de horas a días.
Síndrome mononucleósico	Fiebre, <i>rash</i> , hepatoesplenomegalia, odinofagia, adenomegalias. Origen infeccioso: VEB, <i>citomegalovirus</i> , <i>Toxoplasma</i> , VIH.
Linfadenitis cervical	Sin compromiso del estado general ni compromiso ocular, cutáneo-mucoso o cardiológico. Pueden presentar dolor.
Leptospirosis	Fiebre, cefalea, dolores musculares, artralgias, erupción, sufusión conjuntival sin supuración, ictericia, hemorragias, uveítis, meningitis aséptica.
Dengue	Síntomas gripales, fiebre, artralgias, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea, nefritis, gastritis, adenopatías. En dengue grave, hemorragias.
Sarampión	Se debe evaluar el carnet de vacunas. Fiebre, conjuntivitis, rinitis, tos (triple catarro). Exantema maculopapular que comienza en el rostro y se propaga en sentido céfalo-caudal y centrífugo. Enantema (manchas de Koplik).
Artritis idiopática juvenil sistémica	Fiebre alta de duración variable, mayor de dos semanas, artritis, exantema macular evanescente en el tronco y las extremidades. Es seronegativa. Al inicio, los pacientes pueden no presentar artritis y las radiografías óseas pueden ser normales.
Panarteritis nodosa	Fiebre, erupción cutánea, gangrena periférica; puede presentarse con aneurismas coronarios.
Linfoma	Citopenias, compromiso del estado general con síndrome de impregnación, adenomegalias generalizadas, mediastino ensanchado.

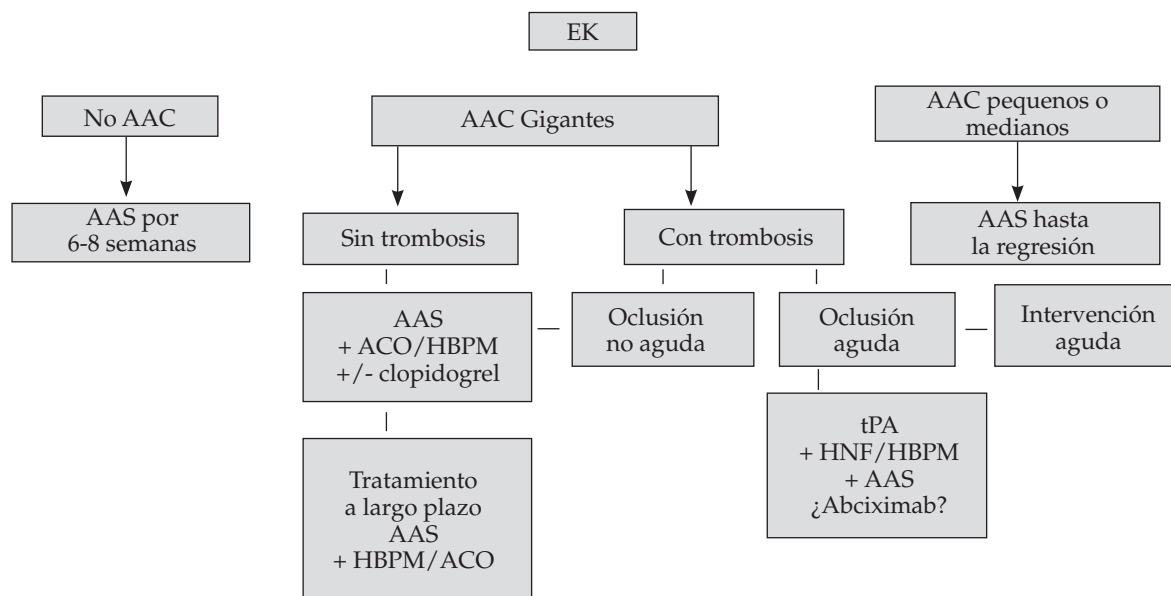
EK: enfermedad de Kawasaki; ASTO: antiestreptolisina O; ECHO: virus huérfano citopático entérico humano;

VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Fuente: Nelson. Tratado de Pediatría. 19.^a edición. Elsevier; 2013.

Red Book: Informe 2015 del Comité sobre Enfermedades infecciosas. 30.^a edición. American Academy of Pediatrics.

FIGURA 2. Algoritmo de tratamiento antitrombótico en enfermedad de Kawasaki



EK: enfermedad de Kawasaki; AAC: aneurismas de arterias coronarias; AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; HBPM: heparina de bajo peso molecular; tPA: activador del plasminógeno tisular; HNF: heparina no fraccionada.

Fuente: Modificado de Blanchette VS, Breakey VR, Revel-Vilk S. Sickkids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. 1 ed. Basel: Karger; 2013:206.

TABLA 3. Estratificación de riesgo: recomendaciones basadas en el consenso de expertos de la American Heart Association

NIVEL DE RIESGO	TERAPIA FARMACOLÓGICA SUGERIDA	ACTIVIDAD FÍSICA RECOMENDADA	SEGUIMIENTO	ESTUDIOS	
NIVEL I Sin afectación coronaria	Ninguna.	Sin restricción.	Seguimiento pediátrico habitual y se deben evaluar los FRCV cada 5 años.	No se recomiendan SPECT ni CCG.	<i>Seguimiento pediátrico habitual.</i>
NIVEL II Ectasia coronaria transitoria en la etapa aguda (*)	Ninguna.	Sin restricción.	Evaluación clínica y de FRCV cada 3-5 años.	No se recomiendan SPECT ni CCG.	<i>Seguimiento pediátrico habitual.</i>
NIVEL III Aneurismas aislados de pequeño-mediano calibre (3-5 mm)	Antiagregación plaquetaria con 3-5 mg/kg de AAS y/o clopidogrel hasta la regresión documentada del aneurisma. <i>Clase de recomendación II a, nivel de evidencia C.</i>	Sin restricción en < 10 años. Actividad física guiada por los tests de ejercicio y SPECT en > 10 años. No se recomiendan deportes de contacto por la antiagregación (para evitar hematomas).	Evaluación clínica y de FRCV anual.	Ecoestrés cada 2 años en > 10 años o SPECT. CCG si la isquemia es significativa.	<i>Clase de recomendación II a, nivel de evidencia B.</i>
NIVEL IV Aneurisma de gran tamaño ≥ 6 mm y/o aneurismas múltiples o complejos en un mismo vaso sin obstrucción	Antiagregación plaquetaria + anticoagulación.	Actividad física guiada por los tests de ejercicio y SPECT. No se recomiendan deportes de contacto.	Evaluación clínica y de FRCV semestral.	Ecoestrés anual o SPECT. CCG a los 6-12 meses de etapa aguda.	<i>Clase de recomendación II a, nivel de evidencia B.</i>
NIVEL V Obstrucción de la arteria coronaria confirmada por CCG o angio-TAC	Antiagregación plaquetaria. Se deben considerar B bloqueantes.	Actividad física guiada por los tests de ejercicio y SPECT. No se recomiendan deportes de contacto.	Evaluación clínica y de FRCV semestral.	Ecoestrés anual o SPECT. CCG a los 6-12 meses de etapa aguda.	<i>Clase de recomendación II a, nivel de evidencia B.</i>

(*) Desaparece entre las 6 y las 8 semanas. AAS: ácido acetilsalicílico. CCG: cinecoronariografía. La evaluación clínica incluye electrocardiograma y ecocardiograma. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. SPECT: estudio de perfusión miocárdica con sestamibi.

Resolución del caso presentado en el número anterior

Leucemia cutis

Leukemia cutis

Dra. Noelia M. Gómez^a, Dra. Cristina Battagliotti^a, Dra. Silvina Sartori^a y Dra. Gabriela Gea Sánchez^a

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.391>

Paciente femenina derivada desde Reconquista, provincia de Santa Fe, a los 44 días de vida.

Antecedentes personales: recién nacida a término, peso adecuado para su edad gestacional, parto eutócico y serología materna positiva para toxoplasmosis.

Motivo de consulta: lesiones nodulares y máculas de 18 días de evolución, que comienzan en el cuero cabelludo y se generalizan con el tiempo. Es tratada en el lugar de origen con clindamicina, vancomicina y gentamicina durante 6 días, sin respuesta, por el hallazgo de 2 hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

Al momento del ingreso, se observa buen aspecto general con signos vitales conservados, eutrófica, con lesiones nodulares rojo-violáceas, duro-elásticas, móviles, indoloras, generalizadas, distribuidas en la cabeza, el tronco y los miembros superiores, de 1 a 2 cm de diámetro. No presenta hepatoesplenomegalia ni linfadenopatías.

Se realizan estudios de laboratorio, que informan: leucocitos: 46 200/mm³ (N: 18%; L: 56%; M: 24%; E: 2%; B: 0%); glóbulos rojos: 3 780 000/mm³; Hb: 11,8 g/dl; Hto: 33,3%; plaquetas: 312 000/mm³; BT: 2 mg/dl; BD: 0,67 mg/dl; GOT: 48,2 UI/L; LDH: 1652 UI/L; y serologías para toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple y VIH (TORCH), que son negativas.

Se interconsulta con los servicios de Dermatología, Infectología, Hematología y Traumatología. Se amplían los estudios

complementarios con ecografía abdominal, radiografías de cráneo, columna vertebral, huesos largos, manos y pies, sin hallazgos, y biopsia cutánea. Agrega fiebre con alteración de los valores de laboratorio. Se toman nuevos cultivos.

Continúa medicada con vancomicina endovenosa y recibe una transfusión de glóbulos rojos. El estudio histopatológico informa infiltración dérmica y del tejido celular subcutáneo por células grandes con núcleos ovales e hipercrómicos, y nucléolos prominentes e inconspicuos, con inmunomarcación positiva para CD45 (antígeno común leucocitario). Se diagnostica leucemia cutis. Se llevan a cabo medidas antilisis tumoral y se deriva al Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" para iniciar el tratamiento oncohematológico.

La leucemia cutánea es una patología extremadamente infrecuente. Se puede presentar en diferentes tipos de leucemias, asociada o no a síndromes genéticos, como la trisomía 21, 9, 13 y el síndrome de Bloom.^{1,2} Ocurre en un 25%-30% de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), sobre todo en la monoblástica M5a y M5b.^{2,3}

En las leucemias congénitas, que se dan en el primer mes de vida, las lesiones cutáneas son la primera manifestación en el 50% de los casos.^{1,2,3} Estas se presentan de dos formas: una con lesiones inespecíficas o leucémides y otra con infiltrados de leucoblastos en epidermis, dermis o tejido celular subcutáneo, llamada leucemia cutis. Se manifiestan como maculopápulas o nódulos pequeños de 2 mm a 3 cm de diámetro, azulados o rojo-amarronados, firmes, indoloros y no adheridos a planos profundos ("bebé muffman de arándanos")^{1,3} (Figura 1).

Los diagnósticos diferenciales deberán orientarse a descartar, en primer lugar, el compromiso cutáneo de origen infeccioso en el contexto de la inmunodepresión del paciente.⁴ La mayoría de los que padecen LMA tienen recuentos leucocitarios cercanos a 20 000/mm³, y son inferiores a 50 000/mm³ en el 70%. El 10% de los pacientes no presentan blastos en sangre

a. Hospital de Niños "Dr. Orlando Alassia". Santa Fe.

Correspondencia:
Dra. Noelia Gómez, noeliamel_87@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-1-2016
Aceptado: 29-2-2016

FIGURA 1. Imágenes fotográficas digitales de lesiones nodulares múltiples generalizadas, ubicadas en cabeza, tronco y miembros superiores.



periférica. Algunos niños evidencian coagulación intravascular diseminada asociada a LMA M3, M4 y M5, hiperleucocitosis e infección.⁵ Los patógenos más comunes son bacterias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus beta hemolítico*), Gram-negativas (*Pseudomonas*), micobacterias y agentes micóticos.⁴

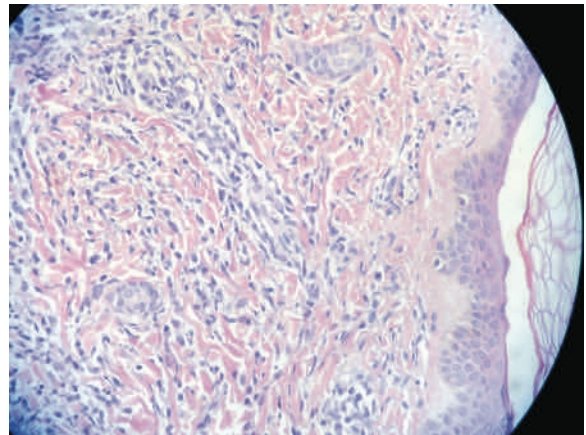
Las infecciones congénitas del grupo TORCH también deberán tenerse en cuenta, ya que los hallazgos clínicos, como hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y erupciones cutáneas generalizadas maculopapulares purpúricas y de tipo "muffin de arándanos", son frecuentes.^{1,3}

El neuroblastoma estadio IV es otro diagnóstico diferencial; representa el 30%-50% de todos los tumores que ocurren en el primer mes de vida.³ Las metástasis cutáneas se ven en alrededor del 2% y pueden ser la forma de presentación de la enfermedad, con pápulas y nódulos firmes, azul-violáceos.³ En general, en estos casos, se asocia a compromiso hepático masivo e infiltración de la médula ósea en forma de rosetas, con menos del 10% de zonas comprometidas.

Por último, la histiocitosis de células de Langerhans se da entre el primer año y los 4 años, y suele manifestarse con pápulas rojo-amarronadas en el cuero cabelludo y las zonas de flexión.^{1,3}

Si bien la biopsia de las lesiones determina el diagnóstico, algunos hallazgos pueden simular una enfermedad inflamatoria o neoplásica.³ Por ello, es útil la inmunohistoquímica y las muestras de sangre periférica y médula ósea.³ El examen

FIGURA 2. Imagen con infiltrado inflamatorio linfocitario en dermis superior y media.



histológico de la leucemia cutis revela un infiltrado dérmico variable.² Se trata de células linfoides con figuras mitóticas atípicas entre los haces de colágeno de la dermis reticular¹ (Figura 2).

El grado de curación de la leucemia no depende solo del tipo, sino también del tratamiento, por lo que los niños deberían derivarse a un centro pediátrico oncohematológico para iniciar la quimioterapia, que es el tratamiento de elección.^{1,2}

Nuestro caso correspondió a una LMA tipo M5, que fue derivada al Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

En general, todas las lesiones son concomitantes en la presentación inicial de la enfermedad y resulta primordial el diagnóstico precoz para dar comienzo al tratamiento correspondiente.¹ ■

Agradecimiento

A la Dra. María Fernanda Risso, médica especialista en Anatomía Patológica, a la Dra. Evelin Muniz Cidral, pediatra del Hospital de Reconquista y a todos los médicos involucrados en la atención del paciente presentado.

REFERENCIAS

1. Peroni DS, Buján MM, Cervini AB, Bocián M, et al. Nódulos subcutáneos congénitos. *Arch Argent Dermatol* 2011;61(2): 79-81.
2. Pierini AM, García Díaz R. Malignant tumours of lymphoid structures: Leukemia. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2th ed. Oxford: Blackwells Sc. Publ.; 2006. Págs.980-3.
3. Paller AS, Mancini AJ. Histiocytoses and malignant skin diseases. En: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. 4th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2011. Págs.228-9.
4. Michelena MA, Garritano MV, Fleming C, Pianzola M, et al. Leucemia cutis en leucemia mieloide aguda. A propósito de un caso. *Arch Argent Dermatol* 2011;61:26-9.
5. Agriello E, Dourisboure R, Fazio P, Ferrari L, et al. Leucemia Mieloblástica Aguda. En: *Guía de diagnóstico y tratamiento*. Sociedad Argentina de Hematología; 2015:395-424.

PEDIATR PULMONOL 2015;50:1294-300

Transferencia de los pacientes dependientes de tecnología respiratoria desde el cuidado pediátrico al de adultos.

Transition of respiratory technology dependent patients from pediatric to adult pulmonology care

Agarwal A, Willis D, Tang X, Bauer M, Berlinski A, Com G, Ward W, Carroll J.

Resumen

Objetivo: Los recientes progresos en medicina han permitido que los niños con enfermedades crónicas potencialmente mortales, sobrevivan más que antes gracias a la utilización de tecnología médica compleja (por ej. ventilación mecánica, diálisis, etc.). El cuidado de los niños con enfermedad pulmonar crónica y dependencia de tecnología respiratoria es frecuentemente complejo, requiriendo un gran nivel de desarrollo de la interacción entre los cuidadores y el equipo de salud. Una transferencia no gestionada ni estandarizada de los pacientes dependientes de tecnología respiratoria (RTD) hacia el cuidado adulto, aumenta potencialmente el riesgo de eventos adversos. Se examinaron programas de atención de neumonología pediátrica en hospitales de niños de Estados Unidos para determinar si se utilizó un proceso estandarizado para la transferencia de los pacientes RTD desde el cuidado pediátrico hacia la subespecialidad de neumonología de adultos.

Métodos: Se invitó a participar a los servicios de neumonología pediátrica certificados por el Consejo de acreditación para graduados de la educación médica, en una encuesta electrónica, preguntando sobre las prácticas y procesos utilizados para la transferencia de los pacientes RTD desde la neumonología pediátrica hacia la de adultos.

Resultados: La mayoría de los que respondieron, 78,1% (25/32) reportaron que no utilizan un protocolo estándar para la transición mientras que el 41,4% (12/29) no cuenta con ningún proceso en su servicio. Ningún programa investigado designó un líder para la transición. La derivación a un neumólogo de adultos dentro del mismo sistema de salud, ocurre más frecuentemente que la derivación

a la atención privada; 43% no están satisfechos con el involucramiento del equipo de atención neumonológica de adultos. La coordinación del cuidado con otras especialidades como la otorrinolaringología de adultos fue provista por el 31% de los respondedores. El 13,8% estableció "rapidez para la transición" a neumonología de adultos, para los pacientes RTD. Los proveedores de neumonología pediátrica no están satisfechos con sus prácticas habituales o con el compromiso del equipo de adultos y sólo el 24% monitorea el proceso de transición hasta la primera visita con el neumólogo de adultos.

Conclusión: Los resultados de la encuesta destacaron una falta de programas de transición estandarizada en los hospitales de niños de Estados Unidos para la transferencia de la atención pediátrica a la de adultos. La mejora en el manejo de las transiciones de los pacientes RTD puede disminuir el riesgo de resultados adversos y el estrés asociado con el cambio de sitio de atención.

Comentario

El pasaje en la atención del adolescente y el adulto joven, desde los sistemas de salud pediátricos a los sistemas de adultos, suele ser dificultoso en todos los ámbitos de la pediatría. Este proceso se hace aun más complicado cuando el paciente presenta patología crónica que requiere cuidados especiales y depende de tecnología.

La transición debe entenderse como un proceso planificado, durante el cual se prepara al paciente y a su familia para la transferencia al centro de adultos. Tanto los pacientes como sus familiares, e incluso los profesionales suelen presentar resistencia frente a estos cambios. Los centros de adultos se perciben como más anónimos, menos amigables y con una atención centrada en el individuo, más que en la familia. Los médicos de adultos deben hacerse cargo de patologías de origen pediátrico en las que tienen menor experiencia y de grupos familiares muy presentes y conocedores de la enfermedad. Por otro lado, el sistema de salud tampoco facilita este proceso, ya que en general son pocos los programas de transición institucionales y el pasaje se realiza en función de esfuerzos individuales de cada grupo médico en particular. Esta problemática es global, y a pesar de diversos esfuerzos realizados a través de la creación y publicación de recomendaciones para la transición, las dificultades persisten.

La Sociedad Americana de Medicina Adolescente propone una serie de elementos que deben formar parte del proceso de transición, para que el mismo resulte exitoso. Los mismos incluyen acciones relacionadas con la educación y preparación del paciente, la detección de posibles dificultades y la selección del centro de adultos adecuado. En el año 2002 la Academia Americana de Pediatría junto con la Academia Americana de Médicos de Familia y el ACPASIM publicaron un Consenso sobre transición de adultos jóvenes con necesidades especiales de salud.

El presente estudio de Agarwal y colaboradores, evalúa mediante un cuestionario si las instituciones de salud utilizan un proceso estandarizado en la transición de pacientes con enfermedad respiratoria dependientes de tecnología. Los resultados revelan la falta de programas en la mayoría de los centros, con grandes variaciones en las conductas del proceso.

Sin duda, es un desafío para la pediatría generar un sistema que brinde continuidad en el cuidado de la salud de los niños con enfermedades crónicas, a lo largo de la vida, favoreciendo acciones de calidad y adecuadas a las etapas del desarrollo de cada individuo.

Dra. Verónica Aguerre

Servicio de Neumonología

Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

- American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 2002;110(6 Pt 2):1304-6.
- Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 1993;14(7):570-6.

N ENGL J MED 2016;374(9):833-42

Reducción en la mortalidad alejada entre los supervivientes a 5 años de cáncer infantil

Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer

Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, et al.

Resumen

Introducción: Entre los pacientes en los que

se diagnosticó cáncer en las décadas de 1970 y 1980, el 18% de aquellos que sobrevivieron 5 años murieron dentro de los subsiguientes 25 años. En décadas recientes, los tratamientos del cáncer han sido modificados con el objetivo de reducir los eventos alejados que pueden amenazar la vida.

Métodos: Evaluamos la mortalidad alejada entre 34 033 pacientes de la cohorte del Estudio de Supervivientes de Cáncer infantil que sobrevivieron al menos 5 años luego del diagnóstico de cáncer infantil (cáncer diagnosticado antes de los 21 años de edad), para el cual el tratamiento hubiera sido iniciado durante el período de 1970 a 1999. La mediana de seguimiento fue de 21 años (rango 5 a 38). Evaluamos factores demográficos y de la enfermedad asociados con muerte ocasionada por causas relacionadas con la salud (condiciones que excluyeran la recurrencia o progresión del cáncer original y causas externas, pero que incluyeran los efectos alejados del tratamiento del cáncer), utilizando incidencia acumulada y modelos exponenciales para estimar tasas relativas e intervalos de confianza del 95%.

Resultados: De las 3958 muertes que ocurrieron durante el período en estudio, 1618 (41%) fueron atribuibles a causas relacionadas con la salud, incluyendo 746 muertes de neoplasia subsecuentes, 241 de causa cardíaca, 137 de causa pulmonar y 494 de otras causas. Se observó una reducción en la mortalidad a 15 años por cualquier causa (de 12,4% a comienzo de 1970s a 6,0% en 1990s, $P < 0,001$ para la tendencia) y por causas relacionadas con la salud (de 3,5% a 2,1%, $P < 0,001$ para la tendencia). Estas reducciones fueron atribuibles a disminución en las tasas de mortalidad por neoplasias subsecuentes ($P < 0,001$), causas cardíacas ($P < 0,001$), y causas pulmonares ($P = 0,04$). Los cambios en los tratamientos acorde a las décadas incluyen disminución en el uso de radioterapia craneal en la leucemia linfoblástica aguda (85% en 1970s, 51% en 1980s, y 19% en 1990s), radioterapia abdominal para el tumor de Wilms (78%, 53%, y 43%, respectivamente), de radioterapia torácica para el linfoma Hodgkin (87%, 79%, and 61%, respectivamente), y de exposición a la antraciclina. La reducción en la exposición al tratamiento se asoció con disminución en la mortalidad alejada entre los sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda y tumor de Wilms.

Conclusiones: La estrategia de reducir la exposición terapéutica ha contribuido a disminuir

la mortalidad alejada en los sobrevivientes a 5 años de cáncer infantil.

Comentario

Anualmente se incorporan al Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) 1200 y 1300 nuevos casos de cáncer pediátrico, con una tasa de incidencia de 125 casos anuales por 1 000 000 de niños menores de 15 años de edad. La tasa global estimada de curación en Argentina es de alrededor de un 61%.¹ La consecuencia directa es un creciente número de niños sobrevivientes de enfermedades oncológicas.

Estos pacientes enfrentan un riesgo aumentado de morbi-mortalidad,²⁻⁴ asociada al tratamiento oncológico recibido que puede manifestarse muchos años después de haber finalizado su tratamiento.

Por lo tanto, el pediatra y el clínico deben conocer las posibles complicaciones a largo plazo para poder ofrecer a esta población un adecuado cuidado de la salud. La atención clínica debe estar orientada a promover hábitos de vida saludables con criterio preventivo y a detectar precozmente disfunciones orgánicas, alteraciones del crecimiento y desarrollo, déficits cognitivos, alteraciones del área psicosocial y la aparición de una segunda enfermedad maligna para brindar un tratamiento oportuno.^{2,5}

Los estudios de grandes cohortes colaborativos, multi-institucionales con seguimiento longitudinal prolongado brindan valiosa información que retroalimenta el rediseño de los protocolos de tratamiento y permite desarrollar guías de práctica clínica de monitoreo post-tratamiento que tengan en cuenta el riesgo específico de cada exposición terapéutica.

En las últimas décadas se intentó reducir al máximo la exposición a radioterapia y quimioterapia utilizando la estratificación por riesgo en los diferentes tumores. El objetivo de esta estrategia es disminuir la mortalidad tardía por toxicidad sin afectar el objetivo principal de mejorar las tasas de curación.

Este estudio permite documentar, en una numerosa cohorte, que estas modificaciones de los regímenes de tratamiento lograron la reducción en las tasas de mortalidad debidas a efectos tardíos del tratamiento así como también por progresión o recidiva de la enfermedad oncológica a lo largo de las últimas décadas.

Dra. Marcela María Palladino

Médica pediatra

Coordinadora de cuidados intermedios y moderados (CIM) 74
Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

1. Moreno F. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino: incidencia 2000-2013, supervivencia 2000-2009, tendencia de incidencia 2000-2013. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2015.
2. Hudson MM. Survivors of childhood cancer: coming of age. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22(2):211-31.
3. Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007;119(3):554-68.
4. American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology/Children's Oncology Group. Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. *Pediatrics* 2009;123(3):906-15.
5. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin* 2004;54(4):208-36.

N ENGL J MED 2016;374(12):1111-22

Alimentación parenteral temprana o tardía en niños críticamente enfermos

Early versus late parenteral nutrition in critically ill children

Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al.

Resumen

Introducción: Estudios recientes cuestionaron los beneficios de la nutrición parenteral (NP) temprana en adultos. El efecto de la NP temprana sobre la evolución clínica en niños críticamente enfermos no se conoce.

Objetivo: Investigar si la NP tardía (luego de la primera semana) en una Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI) es clínicamente mejor que la NP temprana.

Métodos: Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado en 1440 niños críticamente enfermos. El aporte de líquidos fue similar en los dos grupos. Las dos variables principales de resultado fueron infección adquirida en la UTI y la duración ajustada de la dependencia de cuidados intensivos, medidas por los días de internación en la UTI y los días hasta el egreso con vida desde la UTI. De los 723 pacientes que recibieron NP temprana, ésta comenzó dentro de las 24 horas del ingreso a la UTI mientras que en los 717 pacientes que recibieron NP tardía, ésta no comenzó hasta la mañana del 8.º día de internación en la UTI. En ambos grupos se intentó una nutrición enteral temprana y se administraron micronutrientes por vía endovenosa.

Resultados: Aunque la mortalidad fue similar en los dos grupos, el porcentaje de pacientes

con infección adquirida fue 10,7% en el grupo tardío vs. 18,5% en el grupo temprano (*odds ratio* ajustado, 0,48; IC95% [IC] 0,35-0,66). La media ($\pm$ DE) de la duración de la estadía en la UTI fue $6,5 \pm 0,4$ días en el grupo tardío vs. $9,2 \pm 0,8$ días en el grupo temprano; hubo también una mayor probabilidad de egreso más rápido de la UTI en todo momento, en el grupo tardío (*hazard ratio* ajustado, 1,23; IC95% 1,11-1,37). La NP tardía se asoció con menor duración de la asistencia respiratoria mecánica en comparación con la NP temprana (p : 0,001) como así también con menor proporción de necesidad de recibir trasplante renal (p : 0,04) y menor duración de la estadía hospitalaria (p : 0,001). La NP tardía se asoció a menor nivel plasmático de γ -glutamyltransferasa y fosfatasa alcalina (p : 0,001 y p : 0,04 respectivamente) y con mayores niveles de bilirrubina (p : 0,004) y proteína C reactiva (p : 0,006).

Conclusiones: En niños críticamente enfermos, la postergación de la NP por una semana en la UTI fue clínicamente superior que administrarla en forma temprana.

Comentario

Si bien existe consenso sobre las ventajas de la alimentación enteral,¹ prevalece la incertidumbre acerca del momento adecuado de iniciar la alimentación parenteral (APT) en niños internados en Terapia Intensiva Pediátrica (TIP). En adultos críticos ya hay evidencia que el inicio tardío de APT se asocia a menos infecciones y días de internación.^{2,3}

El presente estudio se efectuó para tratar de contestar esta incertidumbre en niños críticamente enfermos.⁴ El trabajo se destaca en su validez interna, es decir, cálculo del tamaño muestral, modo de aleatorización e inclusión de todos los pacientes en el análisis. Ambos grupos resultan comparables en edad, sexo, peso, categoría diagnóstica, riesgo de desnutrición, índice de masa corporal y puntaje de disfunción de órganos. La cantidad de calorías recibidas por vía enteral es similar en ambos grupos. El análisis multivariado demuestra en el grupo tardío menos frecuencia de infecciones, menos días de respirador y menos días de internación en TIP y en el hospital, independientemente de la edad, grupo diagnóstico, disfunción de órganos, riesgo de malnutrición y centro tratante. Los autores concluyen que los mecanismos de estos beneficios no son claros y podrían corresponder a excesivo aporte calórico del grupo APT precoz.

El trabajo tiene limitaciones. Las dosis de macronutrientes y la forma de calcular las calorías

no están estandarizadas y, dado que los intensivistas definen el alta de TIP y conocen la intervención, podría existir algún sesgo en los resultados. No obstante, el estudio es de gran trascendencia, ya que demuestra que es posible hacer estudios a gran escala en pediatría y obliga a reconsiderar la práctica habitual.

Dr. Pablo Eulmesekian

Servicio Terapia Intensiva Pediátrica
Hospital Italiano de Buenos Aires

1. Mikhailov TA, Kuhn EM, Manzi J, Christensen M, et al. Early enteral nutrition is associated with lower mortality in critically ill children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(4):459-66.
2. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365(6):506-17.
3. Bost RB, Tjan DH, van Zanten AR. Timing of (supplemental) parenteral nutrition in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care* 2014;4:31.
4. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med* 2016;374(12):1111-22.

PEDIATRICS 2016;137(3):1-12.

Riesgo de cáncer en niños concebidos con tecnologías de reproducción asistida

Risk of cancer in children conceived by assisted reproductive technology

Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ, et al.

Resumen

Introducción y objetivo: Un número creciente de niños nacen por tecnologías de reproducción asistida (TRA) y es de interés observar los efectos a largo plazo sobre la salud. En este estudio se compara el riesgo de cáncer en niños concebidos con y sin TRA.

Métodos: El Registro Médico de Nacimientos de Noruega contiene información individual de todos los niños nacidos en Noruega (incluye información sobre concepción con TRA). Todos los niños nacidos entre 1984 y 2011 constituyeron la cohorte del estudio. Los datos sobre cáncer fueron obtenidos del Registro de Cáncer de Noruega. El seguimiento comenzó el día de nacimiento y terminó el día del primer diagnóstico de cáncer, muerte, emigración o el 31 de diciembre de 2011.

Se aplicó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para calcular la razón de riesgos (HR) y su intervalo de confianza (IC) del 95% para riesgo global de cáncer entre niños concebidos por TRA o sin ellas. También se calculó en forma separada el riesgo de cáncer para todos los tipos de cáncer de la infancia.

Resultados: La cohorte de estudio estuvo constituida por 1628658 niños de los cuales 25782 fueron concebidos por TRA. Del total de 4554 casos de cáncer, 51 ocurrieron en niños concebidos por TRA. El riesgo global de cáncer no fue significativamente más alto (HR 1,21; IC95% 0,90-1,63). Sin embargo se observó un mayor riesgo de leucemia en niños concebidos por TRA (HR 1,67; IC95% 1,02-2,73). También se encontró un mayor riesgo de linfoma Hodgkin en esos niños (HR 3,63; IC95% 1,12-11,72), aunque esto se basó en números pequeños.

Conclusiones: Este estudio de base poblacional encontró mayor riesgo de leucemia y linfoma Hodgkin en niños concebidos por TRA.

Comentario

La Tecnología de Reproducción Asistida (TRA) incluye obtención de las gametas, fertilización in vitro, inyección intracitoplasmática de espermia, cultivo embrionario, almacenamiento y transferencia de embriones. Desde los años 80 se ha utilizado en forma creciente en todo el mundo. Por este motivo, analizar las posibles consecuencias de su aplicación en los niños nacidos mediante su uso resulta importante.

Si bien es conocida la mayor frecuencia de complicaciones perinatológicas de los nacidos por TRA (prematurez, bajo peso, embarazos múltiples, malformaciones congénitas, entre otras) respecto de los concebidos naturalmente, varios estudios han intentado evaluar si hay mayor incidencia de cáncer en esta población, con resultados divergentes. La baja frecuencia de cáncer en niños es uno de los motivos por los que es difícil obtener resultados concluyentes.

El artículo de Reigstad y col., compara el riesgo de cáncer en niños concebidos con TRA y espontáneamente, en una cohorte de pacientes constituida por todos los nacidos entre los años 1984 y 2011 según el Registro Médico de Nacimientos de Noruega. La incidencia de cáncer se calculó en base a los datos obtenidos del Registro de Cáncer del país. En esta gran cohorte el riesgo de cáncer global no fue significativamente más alto en la población concebida por TRA, data acorde con estudios previos (Williams y col., 2013), pero sí se observó riesgo aumentado de leucemia y de linfoma Hodgkin en ese grupo,

que no había sido reportado antes. No es posible por el momento distinguir el riesgo relativo al uso de TRA de aquel secundario a la patología reproductiva subyacente. Por otro lado estos padres son en promedio de mayor edad y la edad es un factor independiente que contribuye con muchas de estas complicaciones.

Se necesitan otros estudios que corroboren los datos publicados por este grupo y continuar la vigilancia de esta población, en constante crecimiento para medir el impacto que tendrá en su salud el uso de estas técnicas.

Dra. Ma. Florencia Tisi Baña

Servicio de Hematología Oncología Pediátrica y
Trasplante de Médula Ósea
Departamento de Pediatría
Hospital Italiano de Buenos Aires

- Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2007;109(4):967-77.
- Wen J, Jiang, J, Ding C, Dai J, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97(6):1331-7.
- Lu YH, Wang N, Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013;14(5):359-71.
- Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, Murphy MF, et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med* 2013;369(19):1819-27.
- Sundh KJ, Henningsen AK, Källen K, Bergh C, et al. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod* 2014;29(9):2050-7.

CHEST 2016;149(1):120-42.

Niños con tos crónica húmeda o productiva- Estudios y tratamiento: Una revisión sistemática

Productive cough - Treatment and
investigations: a systematic review

Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al.

Resumen

Introducción: Se desarrollaron revisiones sistemáticas para examinar dos preguntas fundamentales (PFs) relacionadas, en niños con tos crónica húmeda o productiva no relacionada

con bronquiectasias: PF1- ¿Cuán efectivos son los antibióticos en mejorar la resolución de la tos? Si esto fuera así, qué antibiótico debería usarse y durante cuánto tiempo. PF2-¿Cuándo deberían ser derivados para profundizar el estudio?

Métodos: Las revisiones sistemáticas fueron desarrolladas basadas en el protocolo establecido por miembros seleccionados del panel de expertos en tos de CHEST. Dos autores revisaron las búsquedas y seleccionaron y extrajeron los datos. El estudio incluyó revisiones sistemáticas, estudios clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte (prospectivos y retrospectivos) y estudios transversales publicados en inglés.

Resultados: Los datos fueron presentados en diagramas de flujo de Items Preferidos para el Reporte de Revisiones Sistemáticas y Metanálisis y los resúmenes fueron tabulados. Quince estudios fueron incluidos en la PF1 (3 revisiones sistemáticas, 3 estudios clínicos controlados, 5 estudios prospectivos y 4 estudios retrospectivos) y 17 en la PF2 (1 estudio clínico controlado, 11 estudios prospectivos y 5 estudios retrospectivos). Combinando los datos de los estudios clínicos controlados (PF1), el número necesario a tratar para alcanzar beneficio en alcanzar resolución de la tos fue 3 (IC95%: 2-4,3). En general, los hallazgos de los estudios prospectivos y retrospectivos fueron consistentes, pero se encontraron pequeñas variaciones

Conclusión: Existe evidencia de calidad que en niños menores de 14 años con tos crónica (> 4 semanas de duración) húmeda o productiva, el uso de antibióticos apropiados mejora la resolución de la tos. También existe evidencia de alta calidad en el sentido que cuando están presentes indicadores específicos de tos (p.e. hipocratismo digital) en niños con tos crónica, se debe profundizar en los estudios (p.e. broncoscopia flexible, TC de tórax, evaluación inmunitaria). Existe evidencia de moderada calidad de que cuando la tos húmeda no mejore con 4 semanas de tratamiento antibiótico, los niños deben ser derivados a un centro de mayor complejidad para profundizar el diagnóstico y determinar si existe enfermedad pulmonar u otra condición subyacente.

Comentario

La tos es un motivo de consulta muy frecuente en la práctica ambulatoria pediátrica, principalmente durante el invierno y asociada a infecciones

respiratorias virales. La tos crónica en niños (duración mayor a 4 semanas), es un tema de preocupación entre los padres que motiva la consulta con el pediatra o el especialista, y promueve en el profesional la inquietud por determinar la causa e indicar los estudios y el tratamiento adecuados. La tos crónica productiva o húmeda, traducción del aumento de la cantidad y viscosidad de las secreciones respiratorias puede deberse en un bajo número de casos a causas identificables y potencialmente graves como la fibrosis quística o bronquiectasias de otro origen o más frecuentemente ser de tipo inespecífica. A pesar de su prevalencia existen aún controversias acerca del tratamiento y de la oportunidad de derivación al especialista. En respuesta a estas dudas, los autores, de amplia experiencia en el tema, realizaron una revisión sistemática acerca de: 1) la efectividad del tratamiento antibiótico para su resolución (y en caso de ser efectivo cuál elegir y por cuánto tiempo) y 2) que características debían motivar la consulta con el neumólogo infantil. Con más de 1000 niños incluidos en los estudios evaluados para responder a la primera cuestión y 2000 para la segunda, se demostró un claro beneficio del tratamiento antibiótico. Amoxicilina-acido clavulánico fue el más usado, y en segundo lugar claritromicina, siendo el tratamiento de 14 días suficiente en la mayoría de los casos. Estudios específicos serán realizados en aquellos que presenten signos "orientadores" como hipocratismo digital, síntomas compatibles con aspiración o alteraciones en el crecimiento. La tomografía de tórax y la broncoscopia flexible aparecen como los más reutilizables, aunque serán indicados en base a los datos clínicos, cobrando gran valor la anamnesis y el examen físico completos. También se indicarán en aquellos sin resolución de la tos luego de un curso de antibiótico de 4 semanas. Este trabajo muestra con evidencia de calidad que la asistencia adecuada de los niños con tos crónica productiva permitirá mejorar la calidad de vida de la mayoría (acotando el uso extendido de antibióticos) e identificar el escaso número de ellos en los que una enfermedad de importancia es la causa del cuadro.

Dr. Fernando Rentería

Jefe de Sala de Neumología
Hospital Sor María Ludovica. La Plata

1. Marchant JM, Morris P, Gaffney JT, Chang AB. Antibiotics for prolonged moist cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004822.
2. Douros K, Alexopoulou E, Nicopoulou A, Anthracopoulos MB, et al. Bronchoscopic and high-resolution CT scan findings in children with chronic wet cough. *Chest* 2011;140(2):317-23.

3. Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, et al. Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax* 2012;67(8):689-93.
4. Chang AB, Van Asperen PP, Glasgow N, Robertson CF, et al. Children with chronic cough: when is watchful waiting appropriate? development of likelihood ratios for assessing children with chronic cough. *Chest* 2015;147(3):745-53.
5. Chang AB, Upham JW, Masters IB, Redding GR, et al. Protracted bacterial bronchitis: The last decade and the road ahead. *Pediatr Pulmonol* 2016;51(3):225-42.

JAMA PEDIATR 2016;170(2):163-70

Efectos endocrinos de los corticoides inhalados en niños.

Endocrine effects of inhaled corticosteroids in children

Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE, et al.

Resumen

Los corticoides inhalados (CI) son utilizados ampliamente como tratamientos efectivos de primera línea para varias enfermedades crónicas respiratorias. Avances en las formulaciones y los dispensadores han reducido sus efectos adversos locales. Sin embargo, a medida que la llegada a los pulmones mejora, la absorción sistémica se incrementa y ha emergido un perfil de eventos adversos similar al de los corticoides sistémicos, aunque más leve. El evento adverso potencialmente más grave es la insuficiencia adrenal que puede poner en riesgo la vida. La insuficiencia adrenal ocurre más frecuentemente en pacientes que reciben las mayores dosis de CI, pero es reportada también con dosis moderadas y aún bajas. Nuestras recomendaciones incluyen mayor vigilancia sobre la función adrenal que la recomendada en la práctica corriente. En pacientes con diabetes mellitus (tipo 1 y 2) es probable un incremento en los niveles de glucosa, y puede ser necesario un ajuste de la medicación cuando se inicia o incrementan los CI. El riesgo de una disminución del crecimiento lineal y los efectos adversos sobre la densidad mineral ósea son generalmente bajos pero debieran ser reconsiderados de cara a factores de riesgo adicionales. En representación de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica y el Comité de Drogas y Terapéutica, presentamos una revisión de los efectos adversos endocrinos de los CI en niños y ofrecemos recomendaciones relacionadas con

los exámenes y la derivación. La limitación de datos en el área en particular, disminuye la fuerza de ciertas recomendaciones y el juicio clínico continúa siendo primordial.

Comentario

Los corticoides inhalados, son el tratamiento más usado y efectivo para el asma, tanto en adultos como en niños. El uso de corticoides sistémicos para el asma se inició en los años 50 tanto para la forma aguda como crónica grave. Dado los numerosos efectos adversos (EAs) que producían, en los años 70 aparecen los corticoides para ser usados en forma inhalada, que disminuyeron dramáticamente los EAs más frecuentes y se presentan en aerosol o polvo seco. Las dosis a las cuales son usados varían ampliamente en la práctica diaria. Las últimas recomendaciones para el manejo del asma en pediatría, sugieren usar corticoides inhalados en la menor dosis posible que necesita el paciente para no presentar síntomas respiratorios, y distribuirlos en 2 dosis diarias, para así disminuir los posibles efectos adversos.¹ Estos efectos aparecen principalmente a nivel local, en la boca, por el depósito de los mismos pudiendo presentar caries, candidiasis, disfonía y tos, por lo que se recomienda en los niños mayores de 3 años enjuagarse la boca después de la inhalación. Se han descritos EAs sistémicos a dosis altas de los corticoides inhalados como falla del crecimiento,² osteoporosis, Síndrome de Cushing y falla del eje Adreno-Hipotálamo-Pituitario (AHP).³

Kapadia et al., presentan en este artículo una paciente de 7 años con falla del eje AHP la cual estaba en tratamiento con dosis moderada de Fluticasona (440µg/d) arribando a la guardia con un episodio de convulsiones y cediendo el cuadro al realizar el tratamiento con corticoides sistémicos.⁴ No es frecuente la presentación con un cuadro tan grave de falla del eje AHP a estas dosis de corticoides inhalados; que si bien son en general seguros y bien tolerados, es función del pediatra y del pediatra neumonólogo pesquisar cualquier signo o síntoma temprano que puedan producir, así como cualquier medicación usada en forma diaria y por tiempo prolongado. La falla de crecimiento es el EA sistémico mas frecuente, principalmente en los mas pequeños, la cual se recupera disminuyendo las dosis o suspendiendo la medicación durante un corto periodo de tiempo en los pacientes en que la clínica lo permita.⁵

Dr. Conrado Llapur
Pediatra Neumonólogo
Hospital del Niño Jesús

Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Tucumán

1. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010;362(11):975-85.
2. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012;367(10):904-12.
3. Peters SP. Safety of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent asthma. *J Natl Med Assoc* 2006;98(6):851-61.
4. Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE, Willi S, et al. Endocrine effects of inhaled corticosteroids in children. *JAMA Pediatr* 2016;170(2):163-70.
5. Guilbert TW, Mauger DT, Allen DB, Zeiger RS, et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(5):956-63.

N ENGL J MED 2016;374(18):1733-43

Ensayo aleatorizado sobre la introducción de alimentos alergénicos en niños alimentados con lactancia materna

Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants

Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, Brough H, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, Lack G; EAT Study Team.

Resumen

Introducción: La edad en que se deberían introducir los alimentos alergénicos en los niños amamantados es imprecisa. Nosotros evaluamos si la introducción temprana de alimentos alergénicos en la dieta de estos niños podría proteger contra el desarrollo de alergia alimentaria.

Métodos: Se reclutaron en la población general 1303 niños con lactancia materna exclusiva. A los 3 meses de edad, fueron asignados en forma aleatoria a la introducción temprana de 6 alimentos alergénicos (maní, huevo cocido, leche de vaca, sésamo, pescado blanco y trigo; grupo introducción temprana) o a la introducción a los 6 meses de edad, según las prácticas habituales recomendadas en el Reino Unido para los niños amamantados exclusivamente (grupo introducción estándar). La variable principal de resultado fue alergia alimentaria a uno o más de los 6 alimentos entre 1 año y 3 años de edad.

Resultados: En el análisis por intención de tratamiento, la alergia alimentaria a uno o más de los 6 alimentos de la intervención, apareció

en 7,1% de los niños del grupo de introducción estándar (42/595 niños) y en 5,6% del grupo introducción temprana (32/567 niños; p : 0,32). En el análisis por protocolo, la prevalencia de alergia alimentaria fue significativamente menor en el grupo introducción temprana (2,4% vs. 7,3%; p : 0,01) por la prevalencia de alergia al maní (0% vs. 2,5%; p : 0,003) y al huevo (1,4% vs. 5,5%; p : 0,009); no hubo diferencias significativas con respecto a leche, sésamo, pescado o trigo. El consumo de 2 g por semana de maní o huevo cocido se asoció a una prevalencia significativamente menor de las respectivas alergias en comparación con un menor consumo. La introducción temprana de los 6 alimentos no fue fácil de lograr pero fue segura.

Conclusiones: El estudio no mostró la eficacia de introducir en forma temprana alimentos alergénicos en el análisis por intención de tratar. Los análisis siguientes plantearon como interrogante si la prevención de la alergia alimentaria por medio de la introducción temprana de múltiples alimentos alergénicos sería dosis-dependiente.

Comentario

La prevención de las enfermedades alérgicas plantea dilemas aún no definitivamente resueltos. El tiempo de introducción de alimentos y su impacto en el desarrollo de enfermedades alérgicas es uno de ellos.

Inicialmente se sugirió que, en lactantes con alto riesgo atópico, los alimentos sólidos debieran ser evitados durante los primeros 6 meses de la vida para reducir el desarrollo de enfermedad alérgica.¹ Las guías más recientes indican que el retraso en la introducción de alimentos potencialmente alergénicos en niños con alto riesgo alérgico no es útil para la prevención de la alergia alimentaria.^{2,3}

Esta controversia ha sido estimulada por una reciente publicación. El estudio LEAP (Learning Early about Peanut Allergy)⁴ demostró que la introducción temprana del maní en niños con alto riesgo alérgico disminuyó significativamente la prevalencia de alergia al mismo, con desarrollo de tolerancia inmunológica.

El estudio EAT (Enquiring about Tolerance)⁵ aporta evidencias adicionales que avalan esta última posición. Un total de 1303 niños de la población general bajo lactancia materna exclusiva, fueron enrolados en forma aleatoria para la introducción de seis alimentos alergénicos (maní, huevo, sésamo, leche de vaca, pescado y trigo) desde los 3 meses de edad o, para mantener la lactancia materna exclusiva, a los 6 meses de vida. El objetivo primario fue medir

el desarrollo de hipersensibilidad a uno o más de esos alimentos entre los 12 y 36 meses de edad. Entre los participantes que efectivamente cumplieron con los regímenes dietarios asignados, se detectó una menor prevalencia de alergia por alimentos en el primer grupo respecto a los que continuaron con lactancia materna exclusiva (2,4% vs. 7,3%, $P=0,01$) y en particular la alergia específica al maní (0% vs. 2,5%, $P=0,003$) y al huevo (1,4% vs. 5,5%, $P=0,009$).

Estos novedosos hallazgos podrían generar un cambio de paradigma en la prevención de las enfermedades alérgicas hacia la sugerencia que el consumo anticipado de alimentos potencialmente alergénicos, en dosis adecuadas, podría tener un rol protector del desarrollo de alergias.

No obstante son necesarios estudios más amplios para avalar definitivamente esta recomendación. Pueden existir variaciones étnicas y geográficas en los estilos de alimentación que necesitan considerarse para dar una recomendación universal y definitiva.

Dr. Ricardo J. Saranz
Servicio de Alergia e Inmunología,
Clínica Universitaria Reina Fabiola
Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina,
Universidad Católica de Córdoba
Córdoba, Argentina.

1. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990;86(4):541-6.
2. Nieto A, Wahn U, Bufe A, Eigenmann P, et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(6):516-33.
3. Comité Nacional de Alergia. Prevención de las enfermedades alérgicas en la infancia: entre la teoría y la realidad. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(3):277-87.
4. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372(9):803-13.
5. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374(18):1733-43.

Archivos hace 75 años

Año XII

Agosto de 1941

Tomo XVI, N° 2

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRÍA

PUBLICACIÓN MENSUAL

(Órgano Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría)

*Consultorio de Higiene Mental, Instituto de Pediatría, Fac. de Ciencias Médicas
Profesor: Dr. Mamerto Acuña*

RETARDO AFECTIVO Y TRASTORNOS DE CONDUCTA EN LA INFANCIA

POR LA

DRA. TELMA RECA

CONCEPTO GENERAL

Entiéndese por "retardo afectivo" un cuadro psicopatológico caracterizado por la desarmonía entre el desarrollo intelectual y motor —normales o aproximadamente normales— y la maduración afectiva.

El contenido de esta expresión no debe asimilarse, ni total ni parcialmente, al de "retardo mental". En efecto: retardo mental, prácticamente sinónimo de "deficiencia mental", significa detención o perturbación del desarrollo psíquico, por obra de estímulos nocivos actuantes sobre el germen o sobre el sujeto en la primera época de la vida. El retardo mental es, pues, fundamentalmente, un cuadro constitucional. Por esta razón todos los autores describen, junto al "verdadero", el "falso retardado", es decir aquel sujeto que, no teniendo una deficiencia constitucional, aparenta padecerla, y que puede ser restituido a su real normalidad mediante tratamiento que elimine las causas contingentes de su estado. Agreguemos de paso que en el deficiente suele existir retardo afectivo paralelo a la deficiencia intelectual, pero no siempre nivelado con ella.

Diferente es el caso del retardo afectivo. No trataremos aquí

de establecer si existe o no en el retardado afectivo una condición constitucional predisponente, cuestión de gran interés, pero cuya discusión nos llevaría a un laberinto sin salida. El hecho es que el retardo afectivo, a la inversa del retardo mental, aparece vinculado sobre todo a circunstancias extrínsecas, y es, fundamentalmente, un cuadro funcional, no orgánico.

Como cuadro particular, con caracteres propios en la nosología psicopatológica infantil, el retardo afectivo debe su designación a Gilbert-Robin. Pichon y Laforgue describen como "esquizonoia" una entidad de caracteres en parte semejantes, a la que dan una interpretación causal y etiopatogénica personal, un tanto distinta a la primera.

Sin embargo, si bien con esta categoría de entidad aislada no aparece en otros trabajos, su concepto general surge de la teoría e investigaciones psicoanalíticas freudianas —en ellas tiene, en rigor, su raíz y razón de ser el significado que Pichon atribuye a la "esquizonoia"—, y, asimismo, aparece como implícito componente de numerosos síndromes y síntomas psicopatológicos en los trabajos de pedopsiquiatras no exclusivamente psicoanalistas.

De las dos designaciones aludidas, preferimos "retardo afectivo" a "esquizonoia". Más adelante expondremos las razones que nos inclinan hacia esta actitud. Digamos ahora, tan sólo, que "retardo afectivo" significa únicamente la comprobación de un hecho, en tanto que "esquizonoia" presupone aceptación de una doctrina y una interpretación etiopatogénica que no compartimos totalmente.

Para comprender el alcance cabal de este concepto —en extremo fecundo en consecuencias para la comprensión de la patología psíquica y la higiene mental infantil—, creemos necesario exponer someramente algunos aspectos del desarrollo psíquico y, en especial, del desarrollo afectivo del niño.

EVOLUCION AFECTIVA

La experiencia previa, los hábitos adquiridos y las tendencias y condiciones intrínsecas configuran la conducta. Objetivamente, a través de las formas de conducta podemos juzgar la evolución de la afectividad infantil, a condición de que en ellas procuremos deslindar la responsabilidad que incumbe a cada uno de aquellos factores en su motivación.

De todo el proceso del desarrollo emergen progresivamente aptitudes, que crean necesidades de expresión y actividad. Desarrollo

significa, en efecto, perfeccionamiento de las estructuras existentes, aparición de nuevas estructuras, afinamiento y diversificación de las funciones, surgimiento de actividades, cambios en la composición humoral, difusión en el organismo de nuevos estímulos, procedentes de las nuevas estructuras.

El desarrollo de cada órgano o grupo de órganos trae aparejada la necesidad de su empleo en funciones propias, y la capacidad de experimentar placer en el ejercicio de éstas. Como que sólo con artificio es posible escindir la personalidad y estudiar por separado los aspectos clásicamente calificados como afectivo, activo e intelectual del psiquismo, obsérvase, abstracción hecha de las particularidades con que el genio de cada investigador matiza, interpretándolos, los hechos que observa, una singular correspondencia en los caracteres de los estadios evolutivos infantiles, sea que la investigación se haya dirigido de preferencia hacia la faz intelectual, sea que haya enfocado el sector afectivo. Es evidente que, si bien cada teorizador analiza el proceso de la evolución afectiva desde el punto de vista de sus propias hipótesis y, según la feliz expresión de Koffka, "lo mira a través de sus anteojos" y discrimina en idéntica forma el juego de las influencias que sobre él pesan, puede extraerse, del conjunto de datos y doctrinas, ciertos conceptos generales que concuerdan con los datos de observación.

Como no es posible analizar aquí todas las teorías sobre el desarrollo, tan sólo parangonaremos las conclusiones de Piaget, término de observaciones sobre el desarrollo intelectual, las de Carlota Bühler, que coronan estudios sobre el desarrollo social, las de Freud y Pichon, que contienen hipótesis sobre el desarrollo afectivo, y las eclécticas consideraciones de Decroly.

Elegimos investigadores de tan opuestas tendencias y contextura mental precisamente para poder extraer lo que hay de general y en apariencia definitivo en sus observaciones.

Los estudios de Piaget sobre el desarrollo intelectual del niño —investigaciones sobre el lenguaje, los procesos lógicos, el pensamiento, la causalidad física, la representación del mundo, la construcción de lo real— le llevan a afirmar que, pasando por etapas intermedias, el niño parte de un estado de realismo absoluto y egocentrismo para llegar, al final del período evolutivo, a uno de objetivismo y socialización del pensamiento. Esto significa que, en el comienzo de la vida, no hay diferenciación, en la mente del niño, entre su ser y el mundo que lo rodea. Hay realismo, es decir, "confusión del

pensamiento y de las cosas, del yo y el universo exterior". Por esta razón el pensamiento del niño pequeño es egocéntrico, y su espíritu incapaz de disociar lo que concierne a sí mismo y lo que pertenece al ambiente, fuera de él. El papel del medio social con respecto al niño refuerza esta condición. Según las palabras de Piaget, "La vida del niño de pecho no es distinta, en el origen, de la de su madre. Sus deseos y sus necesidades más elementales van a parar necesariamente a una respuesta de la madre o del medio inmediato. Cada grito del bebé se prolonga en una acción de los padres y hasta los deseos más inexpressados son siempre prevenidos. En resumen, si el pequeño distingue mal sus movimientos propios de los movimientos exteriores, debe haber para él continuidad completa entre la vida de los padres y la actividad personal". Sólo al final del período evolutivo llega el niño a establecer una diferenciación perfecta entre sí mismo, sus deseos, opiniones, etc., y la realidad exterior, a localizar fuera de sí los contenidos de su conciencia que corresponden a ésta, a dar, por lo tanto, objetividad a su pensamiento, y a hacer de la palabra —como expresión de éste— un medio de comunicación y entendimiento social.

En el concepto de Carlota Bühler, en la primera época de la vida la madre es para el niño una prolongación de sí mismo. Sus estudios sobre el desarrollo del punto de vista social, realizados en forma objetiva, la llevan a afirmar, coincidiendo con numerosos observadores, que la vida social del niño tiene una definida evolución.

De la primitiva fusión con la madre, pasa al establecimiento de relaciones con ella y con las personas que le rodean, como seres distintos. El comportamiento en presencia de otras criaturas varía con la edad. Entre los 2 y los 6 años se forman, preferentemente, grupos de 2 ó 3 niños. Alrededor de los 8 años se constituyen grupos mayores, que tienen un jefe o cabecilla. Más adelante aparecen las amistades. Luego las predilecciones por personas del otro sexo.

"El niño forma parte de su madre antes de devenir un individuo propiamente dicho, y forma parte de un grupo determinado durante largo tiempo antes de poder entrar en y unirse con un grupo de un modo activo". Tal la hermosa síntesis con que Carlota Bühler, a grandes y certeros rasgos, y de acuerdo a sus observaciones, precisa la trayectoria del ingreso del niño al mundo, que es, también, llevado el hecho a su última consecuencia, la trayectoria del tránsito de la edad infantil a la adulta.

Freud, que centra todo el desarrollo afectivo en la evolución

de la "libido", advierte que en la primera época de la vida predomina el autoerotismo. Diversas regiones de su propia persona son para el niño fuentes de placer. Con las palabras del psicólogo vienés, "El desarrollo ulterior persigue dos fines: primero, renunciar al autoerotismo, esto es, reemplazar el objeto que forma parte del mismo individuo por otro que le sea ajeno y exterior. Segundo, unificar los diferentes objetos de las distintas tendencias y reemplazarlos por un solo y único objeto". La madre es el primer objeto de amor. Freud aclara que habla, sobre todo, de amor, "cuando las tendencias psíquicas del deseo sexual pasan a ocupar el primer plano mientras que las exigencias corporales o sexuales, que forman la base de este instinto, se hallan reprimidas o momentáneamente olvidadas". En los complicados cambios que Freud percibe en la evolución de la libido, el niño fija su afecto, sucesivamente, en sí mismo, en la madre, en las personas del círculo familiar y en los otros niños, fuera del ambiente doméstico, antes de llegar a la pubertad y adolescencia, y a las típicas elecciones de objeto de amor de estas épocas.

Es decir que el niño es, en primer término, narcisista, y que sólo paulatinamente deja de ser él mismo centro de su vida afectiva.

Los conceptos de Pichon tienen, indudablemente, gran afinidad con éstos. La afectividad, en el fondo de la cual está la necesidad hedónica —la necesidad de placer— de los seres humanos, obra, dice Pichon, "como un estímulo constante y necesario de todo el desarrollo psíquico". Como rasgos generales de la evolución afectiva señala Pichon que los afectos son, en su comienzo, "captativos", es decir que tienden a incorporar al propio sujeto los seres o cosas en que se depositan, y que más adelante se hacen "oblativos", es decir, que tienden a llevar al sujeto hacia los seres o cosas que los motivan. En síntesis, que, en primer término, el niño tiende, más que a amar, a ser amado, y que luego, paso a paso, hácese capaz de amar verdaderamente, y de renunciar por este amor a privilegios adquiridos. En este reemplazo de la exigencia por la dádiva está contenida, según Pichon, la "aceptación de un riesgo". Es preciso aceptar una vida propia, arriesgarse, aprender a vivir sin el amparo y el sostén paternal, y hallar satisfacción a la necesidad hedónica en dar, no en recibir. Este concepto, que ve, ante todo, como necesidad del proceso del desarrollo un constante renunciamiento —perpetuo renunciamiento a la forma anterior del logro de placer—, desestima o no toma en cuenta un elemento de singular valor, como estímulo al proceso del desarrollo: el placer activo que acompaña a toda realización o de-

mostración de capacidad, a todo cambio y nuevo aprendizaje y a todo tanteo y ejercicio de una aptitud que asoma.

En suma, todas estas observaciones y teorías tienen algo de común, y coinciden en ciertos puntos nodales. En el aspecto afectivo, el proceso de maduración significa, siempre, lenta salida del egocentrismo, del narcisismo, de la indiferenciación primitiva, y progresión constante hacia el establecimiento de relaciones sociales en escala y círculo cada vez mayores. A través de pases y experiencias, a veces dolorosas, del primitivo mundo de inciertos contornos —en que el medio es uno con el niño y tiene el carácter de servidor de éste— nace la personalidad autónoma, con todas las implicaciones de orden biológico y de orden social que esta expresión contiene.

En este tránsito hay pérdidas y renunciaciones y hay conquistas. La conquista fundamental, que llega al final del período evolutivo, es la diferenciación, la estructuración y la emancipación de la personalidad, como un todo coherente y armónico, con conciencia de sí misma y de su lugar y función en el mundo, y con aptitud y capacidad de goce para el desempeño de esta función. Este grado de madurez supone gobierno diestro de las energías propias, canalización y uso de ellas en forma completa y adecuada, disposición para ponerlas al servicio de fines que no sean de utilidad individual inmediata y exclusiva, completa capacidad de amor heterosexual y equilibrio en la vida de familia.

La renuncia es la pérdida de los privilegios implícitos en la primitiva indiferenciación y total dependencia del mundo. Situación de privilegio es, en efecto, la del bebé, con relación a la del niño mayor y a la del adulto, en el sentido de que todo en su universo está dispuesto para complacerle, sin necesidad de esfuerzo alguno de su parte.

Esquemmatizada así la curva de la evolución afectiva normal, resulta fácil comprender cómo, aparte de las condiciones hereditarias, dos factores, fundamentalmente, pueden influir sobre ella y trastocar su ritmo y trayectoria: la experiencia y el aprendizaje.

ACCION DE LA EXPERIENCIA Y EL APRENDIZAJE

Aunque todos los factores de orden externo o ambiental pueden considerarse como origen de experiencia, cabe establecer un distinguo entre aprendizaje y experiencia, propiamente dicha. Por "aprendizaje" —"training", forma particular, limitada, de la experiencia— entendemos, de modo exclusivo, experiencia intencionalmente repe-

tida con la finalidad expresa de cultivar determinada aptitud, aplicándola a determinado propósito. La formación de hábitos en la primera infancia —de alimentación, higiene y arreglo personal realizados por cuenta propia, sin ayuda, etc.—, es típico ejemplo de aprendizaje.

Como "experiencia" debe clasificarse la acción de todo factor extrínseco que provoca una reacción y deja una huella en el niño —cualquiera que ellas sean— y que contribuye, en mayor o menor medida, a la formación de la personalidad. Esta influencia ambiental, por definición multiforme, omnipresente e ininterrumpida, adquiere a veces matices y valor particulares. Analicemos ligeramente la acción de este género de experiencias.

En la estructuración psíquica, en determinados momentos seres, cosas y circunstancias tienen una influencia y adquieren un valor funcional, ajeno a su valor convencional aceptado o de uso hasta entonces. Ello ocurre, sobre todo, cuando, en ese momento, entran a formar parte de un campo en el que, de su significado corriente, pasan a tener el carácter de "medios" para realizar o conseguir algo que el niño aspira a poseer o hacer, o cuando, en sentido opuesto, aparecen como una valla u obstáculo, o hieren directamente al niño en sus aspiraciones, sentimientos o anhelos.

Seres, objetos o circunstancias son investidos entonces de un particular carácter, y participan de la carga y el tono de la reacción afectiva que el tipo de función que desempeñaron —a favor o en contra de él— desencadenó en el niño.

La fuerza de esta reacción puede ser tal, que ocasione un trastorno perdurable en el niño. Experiencias únicas, con gran número de condicionantes de gran repercusión anímica, pueden ejercer acción traumática sobre el psiquismo, y alterar el proceso del desarrollo afectivo. También experiencias similares repetidas, obrando en sentido diverso al del desarrollo normal, son capaces de ocasionar trastornos de tipo semejante.

Estas alteraciones se producen por distintos mecanismos, según el momento de la evolución en que ocurren y el carácter de la causa que las determina. Freud, al analizar agudamente este proceso, llama "fijación" a la detención en un período del desarrollo, y "regresión" al retorno a una fase anterior. Sin llegar a los grandes traumas, hay un ejemplo de "regresión" en extremo común, muy familiar para los pediatras: el caso de niños de tres años, más o menos, que hablan correctamente y han adquirido algunos hábitos básicos —los

de comer y desvestirse sin ayuda, el control de esfínter vesical, etc.— y que, al nacer un hermano y verse desplazados por éste, tornan al balbuceo infantil primitivo, cesan de comer por cuenta propia, etc. La pérdida de los privilegios de hijo único o menor es causa de una regresión transitoria o persistente de la afectividad, amén de otros trastornos, en caso de existir o producirse conflictos más graves.

En síntesis, la trascendencia y el valor de las experiencias individuales son enteramente singulares, personales, y en extremo variables en cada niño.

La influencia del aprendizaje es de carácter distinto y está presente en la vida de todos los seres humanos. Es preciso, pues, analizarla con algún espacio.

Un psicólogo tan poco sospechoso de embanderamiento y parcialidad como Decroly, advierte que hay tres factores de primordial importancia, capaces de favorecer o modificar el desarrollo afectivo y la manifestación de las tendencias instintivas. El primero es la pobreza de las aptitudes motoras, es decir, de los medios de expresión de las necesidades, en el recién nacido. El segundo es la importancia de la actividad intelectual en la modificación de las tendencias humanas. El tercero es la traba “que la protección paterna y social opone a la manifestación regular de ciertas tendencias, por la razón de que ellas son satisfechas por anticipado, corriéndose de este modo el riesgo de que no desempeñen su papel específico en el estímulo de las aptitudes a que están ligadas”.

En efecto, la satisfacción de los apetitos fundamentales es la primera fuente de placer para el niño, y la necesidad sentida —la vivencia— de ellos es acicate para el desarrollo de las aptitudes, en trance de arbitrar medios para satisfacerlos.

El desamparo y la inerte condición del niño recién nacido y pequeño, por una parte, y la protección paterna y social, por otra, crean una situación especial, que el mismo Decroly define con las siguientes palabras: “Según que las personas encargadas de la vigilancia y la alimentación del niño sean más o menos atentas, cuidadoras, el niño podrá ignorar más o menos sus necesidades, o, por lo contrario, hacer el aprendizaje —inconsciente siempre— de las privaciones y de los sufrimientos ligados a su no satisfacción. ¿Quién puede decir lo que resultará para la afectividad ulterior del niño? Notemos en efecto que, si el niño está en condiciones privilegiadas en razón de las precauciones familiares y sociales tomadas para alimentarlo, protegerlo del frío y del calor, facilitarle el movimiento y la

eliminación, se puede también preguntar si esto es absolutamente favorable para la conservación de los mecanismos de advertencia y de defensa, y si sobre todo éstos, faltos de empleo, no tienen entonces tendencia a ser utilizados sin finalidad, o con una finalidad no directamente relacionada con la conservación".

Este es un punto de extrema importancia. El aprendizaje de la descarga regular de las tensiones fisiológicas, —expresión de las tendencias instintivas de hambre, sed, reposo, actividad, cambio y sexualidad— y de la consecución de placer resultante de su satisfacción, es un elemento primordial para el equilibrio de la vida afectiva infantil. Aprendizaje de la descarga regular de tensiones implica sujeción temprana del placer a ciertas normas establecidas (horario y tipo de comida, horario de sueño y de eliminación, delimitación del campo de movimiento, etc.), es decir, sujeción del ritmo fisiológico a un ritmo social. El logro del "placer", que no puede ni debe desaparecer de la vida, so pena de graves consecuencias, es encauzado por la educación.

Como se comprende, las situaciones se hacen más y más complicadas con el aumento de edad, pero los principios básicos no se modifican. Se adaptan, simplemente, a las circunstancias.

En el caso descrito por Decroly, la satisfacción siempre anticipada de las necesidades amortigua, ante todo, el espolazo que éstas constituyen para la actividad; luego, disminuye el placer directamente vinculado con la satisfacción de una necesidad bien sentida, y canaliza la consecución del placer, por lo tanto, hacia otros objetivos.

Para deslindar el sentido y la trascendencia exacta de esta situación es preciso ir más allá del primer año de vida y de la satisfacción de las necesidades elementales de esta época, y estudiar, simultáneamente, el papel del aprendizaje en el desarrollo y el valor y significado del placer ligado al aprendizaje.

Si, por ahora, consideramos la situación del niño en lo que respecta al cumplimiento de sus apetitos elementales, advertimos que el desarrollo motor e intelectual le va dotando, a medida que crece, de aptitud cada vez mayor para satisfacerlos por cuenta propia, y que a la adquisición y la conciencia de esta aptitud va unido un sentimiento de placer. Por ejemplo, el niño, que debe ser alimentado, lavado, cambiado de posición, etc., en los primeros días y en los primeros meses de su vida, adquiere con ritmo desigual, y en momentos distintos, capacidad para cambiar de posición por sí mismo,

a voluntad, para alimentarse, lavarse, arreglarse, etc., es decir, repetimos, para dar satisfacción por cuenta propia a los requerimientos vitales, hallando placer en esta actividad. Progresivamente, de este modo, el niño se independiza del amparo y cuidado inmediatos paternos, y su vida afectiva, en círculos concéntricos, se amplía y rebasa los límites domésticos. Esto ocurre si el cuidado de que es objeto no trava o tuerce esta trayectoria general de la evolución. Pero si lo contrario sucede, si el aprendizaje no se verifica en la forma descripta, es decir, siguiendo el ritmo de aparición y desarrollo de las aptitudes motoras, si los cuidados de que es objeto el niño y su tipo de vida y vinculaciones no coinciden con esta trayectoria, la evolución afectiva también sufre trastornos. El niño mimado con exceso, objeto de cuidados y desvelos extemporáneos, puede no traspasar las primeras etapas del egocentrismo y narcisismo, o del apego excluyentes a las personas del círculo doméstico, ser incapaz para trabar vínculos afectivos fuera de éste, no tener aptitud normal para convivir en sociedad, no hallar placer y satisfacción afectiva, en suma, en el género de vida, actividades y relaciones que son propias de su edad, y que armonizan con el grado de madurez de su desarrollo motor e intelectual.

Hácese claro, así, el papel que desempeñan el aprendizaje y la formación de hábitos elementales en el desarrollo afectivo, y adviértese la trascendencia que tienen detalles cuyo valor comúnmente se desestima en la vida del niño, de este punto de vista. Cuando el aprendizaje y la formación de hábitos se efectúa en forma correcta, sigue paso a paso al desarrollo motor e intelectual. De este modo, el juicio sobre la madurez y la propiedad del comportamiento del niño, como el juicio sobre el desarrollo, es inseparable del elemento "edad". Y en estos juicios va también implícito el concepto sobre el desarrollo afectivo. Como fruto de un aprendizaje correcto, el niño tiene, a cada edad, una conducta y un tipo de vida y hábitos concordantes con las posibilidades de actividad física y psíquica, de vida de relación y adaptación a las normas de ésta, que la madurez de estructuras nerviosas y funcionamiento orgánico permite en ese momento. No hay esfera de la actividad que quede fuera del alcance de este concepto. La personalidad humana es un todo, y como integrantes armónicos y correlacionados de un todo han de mirarse sus manifestaciones. Así, por ejemplo, si es normal que un niño mame a los seis meses, no lo es en el segundo año de vida. Si es normal que un niño no se vista ni tome alimento por sí solo al año de edad, no lo es a los cuatro. Lo

es en los primeros casos porque la capacidad funcional de los órganos, las estructuras neuromusculares y psíquicas, no llegan al nivel necesario para realizar el tipo de actividad de que son capaces en el segundo. No lo es en el segundo porque ya, normalmente, existe la madurez somatopsíquica que ellos requieren. Y como los tipos de actividad y el modo de vida constituyen las fuentes de satisfacción afectiva, ocurre que, cuando el aprendizaje de hábitos elementales en la primera infancia y todo el complicado aprendizaje de hábitos de vida doméstica y social más tarde, no marchan simultáneamente con el desarrollo somatopsíquico, el desarrollo afectivo sufre trastornos, porque el niño halla placer en tipos de vida y actividad de etapas anteriores.

En otro aspecto de la vida afectiva, además del apego a personas y tipos de actividad, evidénciase claramente la marcha del proceso evolutivo: en la forma de expresión de las emociones. En efecto, la maduración neuropsíquica, además de variación del objeto de los afectos y de las fuentes de placer, significa aparición y acrecentamiento de la capacidad de inhibición o control de las emociones, y cambio consecuente de sus manifestaciones externas. Así, Florence Goodenough, en un detallado y documentado estudio, citado por Mandel Shermann, ha comprobado la siguiente variación de las formas de expresión de la cólera: el llanto es frecuente hasta los cuatro años, y después de esta edad disminuye; el chillido existe sobre todo entre 2 y 3 años; el pataleo, de 2 a 4; el pateo aumenta con la edad. Tirarse al suelo, golpear, trabarse en lucha, son otras tantas formas de reacción colérica, a distintas edades. A favor de circunstancias especiales, de las cuales las más frecuentes—descontados los casos intrínsecamente patológicos, a los que no nos referimos en ningún momento de esta exposición—son la educación y el aprendizaje defectuoso de hábitos, estas formas infantiles primitivas de reacción emocional pueden persistir más adelante. Atestiguan, en este caso, inmadurez afectiva, ya que su presencia significa que no se ha establecido la inhibición normal.

RETARDO AFECTIVO Y ESQUIZONOIA

Ha sido indispensable detallar todas las implicaciones de orden afectivo de los diversos períodos de la evolución, para comprender el concepto de "retardo afectivo". "Retardado afectivos", "eternos bebés", llama Gilbert Robin a niños en quienes, según sus propias palabras, "la evolución afectiva se ha detenido". "El niño tie-

ne aspecto pueril. Tiene asida a su madre de la mano, y no separa de ella la mirada". "La inhibición le impide toda respuesta" "Se siente netamente que estos niños procuran cortar todo contacto con el mundo exterior". "No se desvisten solos". "Los hay que, a los 12 años, con inteligencia y motricidad normales, no comen solos". Pusilánimes o indiferentes, los retardados afectivos son en general dóciles y pasivos con los extraños. Con los padres son completamente distintos. Son tiranos celosos, autoritarios, que reinan como déspotas sobre una familia demasiado débil".

Retardo afectivo, en el sentido de Gilbert Robin, es, pues, simultáneamente, un cuadro y un mecanismo psicopatológico.

La "esquizonia" descripta por Pichon tiene numerosos puntos de contacto con este cuadro, pero su significado es algo diferente. Ante todo, "esquizonia" no es cuadro. Es, enteramente, un mecanismo psicopatológico. Esquizonia es el nombre que da Pichon al "mecanismo causal único" de las neurosis, entendidas como regresiones o detenciones de la evolución. Consiste en una discordancia entre el fin perseguido conscientemente y la conducta impuesta por los anhelos (apetencias) inconscientes". Esta discordancia trasunta un conflicto moral. Vincula este autor su propia concepción del desarrollo afectivo—que en líneas generales hemos descripto y es, fundamentalmente, freudiana—con el mecanismo de la "esquizonia". "La clave de todos los síndromes psiquiátricos puros de la infancia es moral" dice. "La esencia de estos cuadros es un gran proceso psicológico común: un retardo afectivo que impide que una dosis suficiente de libido" —"aimance", capacidad de amar, en cierto sentido— "se consuma en forma oblativa", de entrega o sacrificio por los demás. Por esta razón todas las circunstancias que obstaculizan una evolución moral normal son de esquizonia. La esquizonia es especialmente frecuente en los hijos únicos y en los hijos de familias de constitución anormal (familias desintegradas, desunidas, uniones ilegítimas, etc.).

De nuestra exposición previa sobre el desarrollo afectivo y sobre la influencia de los factores "experiencia y "aprendizaje" infiérese que no podemos aceptar este mecanismo causal único, ni podemos establecer identidad entre "esquizonia" y "retardo afectivo". Tampoco podemos aceptar que exista siempre, en la base del retardo afectivo, una discordancia entre la conducta consciente y los anhelos inconscientes, que engendra un conflicto moral. Esta observación puede ser válida para cuadros de neurosis que se observan en

épocas más o menos avanzadas de la edad evolutiva y que aparecen, no sólo como "regresiones", sino a menudo, y sobre todo, como "desviaciones". Pero, con gran frecuencia, el cuadro del retardo afectivo se constituye y consolida sin solución de continuidad con el desarrollo del sujeto. En nuestro sentir, la esquizonoia comprende, a la vez, el retardo afectivo y cuadros de distinta categoría. Queda así explicado el motivo porque preferimos la designación "retardo afectivo" a "esquizonoia". Creemos que debe reservarse esta designación, en el caso de querer usarla, para ciertos cuadros con caracteres distintivos propios, cuya etiopatogenia corresponde estrictamente a la establecida por Pichon. Digamos, asimismo, que en el retardo afectivo vemos mucho más de lo descripto por Gilbert Robin, aunque adoptamos su designación.

CARACTERES DEL RETARDO AFECTIVO

El "retardo afectivo" se hace evidente a través de un tipo de comportamiento que no es el normal para la edad que el niño tiene, sino que corresponde a una edad inferior. Y esto ocurre independientemente de trastornos en el desarrollo intelectual o motor.

El mundo de los afectos del niño con "retardo afectivo" sigue siendo el mundo de los afectos del niño pequeño, sus fuentes y sus exigencias de satisfacción afectiva continúan siendo los motivos primarios de placer del bebé o la criatura de los primeros años.

La continuidad, la indiferenciación del niño y el mundo inmediato no se ha roto aún. El niño vive todavía en un mundo que es la prolongación de sí mismo, en el cual todo está previsto y resuelto de acuerdo a sus deseos y necesidades. En este mundo, que vela automática y celosamente por él en todo momento, seres y cosas existen en función del cumplimiento de sus anhelos, expresados o no expresados. El propio niño no ha menester de esfuerzo alguno para alcanzar nada por sí. De ahí la indiferencia y el desinterés por las cosas y los seres ajenos al pequeño universo familiar, que están fuera del alcance del poder mágico de su pensamiento y su querer. En una palabra, el niño no sale del egocentrismo y narcisismo primitivo. Cuando franquea, trabajosamente, éste, queda prendido al círculo familiar, sus afectos se limitan al amor materno o paterno excluyente o tiránico. Aunque, más adelante, forzosamente, —cuando el cuadro descripto no llega a un extremo de intensidad que lo hace caber de lleno en la nosología patológica— el niño entra y actúa en sociedad, hay resabios, más o menos marcados, de es-

ta condición, y el sujeto da muestras de falta de madurez de carácter, de necesidad constante de protección y amparo, de incapacidad para afrontar y resolver, no problemas de orden intelectual, sino situaciones de hecho de la vida. Si con aptitudes intelectuales normales tal niño fracasa, ello debe atribuirse a esta inmadurez afectiva, que trae defecto en la formación del carácter, irresolución, incapacidad para actuar con y entre gentes que son sus iguales, y que, con respecto a él, no tienen la constante actitud protectora de la madre o del padre.

Porque no necesita expresar sus necesidades para que sean cumplidas, porque no le hace falta buscar ni hacer nada por sí, porque la inmadurez afectiva determina un tipo de comportamiento inadecuado con las demás gentes, porque los defectos de aprendizaje y educación que hay en el fondo de este cuadro lo muestran como más torpe e inhábil que las criaturas de su edad, el niño con retardo afectivo puede aparentar o mostrar síntomas de deficiencia en el desarrollo intelectual o motor, sin que esta deficiencia en realidad exista.

A los elementos del "retardo afectivo", en el concepto aquí expuesto, se añaden a menudo otros, de diversa categoría, que crean extraños comportamientos y cuadros con falsos ribetes de anormalidad mental.

Estos elementos agregados son siempre de naturaleza afectiva. El niño no sólo tiene entonces la manera de comportarse y los hábitos de una criatura de edad inferior—es decir que aparenta retardo o deficiencia de desarrollo—sino que, además, tiene rasgos de conducta que parecen típicos y privativos de las anormalidades constitucionales de carácter.

Ello ocurre cuando a los defectos de aprendizaje se suman experiencias perturbadoras del desarrollo, productoras casi siempre de conflictos afectivos. Estas experiencias son, lo más a menudo, fruto de desdichadas condiciones de la vida familiar, y con gran frecuencia están relacionadas con la vida sexual.

Creemos, por estas razones, que es posible hablar de un *retardo afectivo simple o puro*, dependiente, sobre todo, de graves defectos de aprendizaje (falta de formación de hábitos, mimo excesivo, etc.), y de un *retardo afectivo con asociación de otros síntomas morbosos*, en el cual, además de estas circunstancias, existen experiencias perturbadoras del desarrollo y conflictos afectivos. Es a este segundo grupo al que corresponde, aunque tan sólo parcialmente, la esqui-

zonaia de Pichon. Decimos parcialmente, porque en algunos de los cuadros descriptos por él en el mismo grupo hay, fundamentalmente, retardo, y en otros desviación.

Los componentes más comunes del *retardo afectivo simple*—presentes todos juntos o aisladamente—, son:

1° Falta parcial de actividades correspondientes a la edad. Dependencia excesiva del cuidado familiar. Defectuosa formación de hábitos.

2° Prolongación del lenguaje infantil anterior a los 2-3 años más allá de esta edad (Forma dislálica del retardo de palabra. Plazos aproximados).

3° Retardo más o menos considerable en la adquisición de la palabra. (Menos frecuente, pero no excepcional).

4° Rasgos de conducta y carácter dependientes del excesivo mimo, que dificultan la adaptación a ambientes fuera del círculo familiar (timidez, caprichos, manifestaciones emotivas, etc.).

En el retardo afectivo con asociación de otros síntomas morbosos se agregan a estos elementos síntomas variables, del tipo de las anomalías de carácter, según hemos dicho, o rasgos neuróticos, que suelen enmascarar el cuadro.

El retardo afectivo simple y ligero es en extremo común. Menos lo son las otras formas, y en particular el retardo afectivo con asociación de otros síntomas morbosos, que no es, sin embargo, excepcional.

Del abundante material de niños con retardo afectivo que hemos visto y tratado en el Consultorio de Higiene Mental del Instituto de Pediatría escogemos tres casos, que relatamos a continuación, típicamente demostrativos de las dos formas y de diversos grados de gravedad de este cuadro. Los casos 1 y 2 son ejemplos de retardo afectivo simple, el primero leve, el segundo acentuado; el caso 3 lo es de retardo afectivo con asociación de otros síntomas morbosos.

Caso 1.—Niño de 4 1/2 años. Hasta hace dos meses no hablaba. En esa época sufrió un ataque de apendicitis, que motivó su internación en un hospital, donde permaneció una semana. Al salir del hospital, la familia observó que había comenzado a hablar, y que articulaba, aunque incorrectamente, gran cantidad de palabras.

Antecedentes hereditarios y familiares: Sin importancia. Familia

de constitución normal, compuesta por los padres, la abuela y otro hermano de 7 años.

Antecedentes personales: No tiene antecedentes patológicos. Segundo hijo, cuidado preponderantemente por la abuela, que lo mimra en extremo y siempre interpreta y cumple sus deseos por anticipado.

Hábitos, conducta: Come sin ayuda. No se viste ni lava solo. Sociable, alegre. Muy dependiente y apegado a la abuela, en particular.

Condiciones de vivienda, dormitorio y cama: Duermo en una cama con el hermano de 7 años, en la habitación de la abuela.

Examen psíquico: Audición normal. Inteligencia normal. Perfecta comprensión de la palabra hablada.

Interpretación del caso: Niño que no ha adquirido la palabra exclusivamente por falta de estímulo y necesidad de hablar. La satisfacción de sus deseos se ha anticipado siempre a su expresión. El retardo afectivo es aquí casi monosintomático. Los hábitos básicos han sido parcialmente adquiridos, y la conducta es normal.

Tratamiento y evolución: Independización progresiva del excesivo cuidado. Estímulo a la expresión verbal, y supresión del entendimiento por señas. Reunión y trato con niños de su edad. Evolución rápidamente favorable.

Caso 2.—Niño de 6 años, traído a consulta porque aún no habla. Dice solamente "mamá", "coco", y algún otro bislabo. Oye y entiende perfectamente cuanto se habla a su alrededor. Expresa sus deseos mediante señas y gritos.

Antecedentes hereditarios y familiares: Sin importancia. Familia de constitución normal, compuesta por los padres y cuatro hijos. Relaciones familiares normales.

Antecedentes personales: Sin antecedentes patológicos de importancia. Hijo menor, cuarto en orden de nacimiento, separado por una diferencia de 5 años del tercero. Muy mimado desde pequeño. El hermano anterior le sirve de intérprete ante los demás. Aún ahora le dispensan cuidados que corresponden a un niño de primera infancia. Hasta hace poco le peinaban con rulos, como a criaturita.

Hábitos, conducta: En absoluto dependiente del cuidado materno. No come, se viste, lava, ni atiende a sus necesidades elementales por su cuenta. Tiene numerosos caprichos en materia de alimentación. Alegre, vivaz, busca la compañía de otros niños, de los que pronto se aleja porque quiere imponer su voluntad en el juego. Caprichoso,

reacciona fácilmente con manifestaciones emotivas de cólera (pataleo, etc).

Condiciones de vivienda, dormitorio y cama: Duerme en una cuna, en la habitación de los padres.

Examen físico: Sin particularidades, salvo ligera desnutrición y caries.

Examen psíquico: Aunque dificultado por la falta de palabra, el examen psíquico revela audición e inteligencia normales. Invitado a realizar algunos ejercicios de fonación ante el espejo, los repite con interés, y pronuncia varias palabras.

Interpretación del caso: Niño normal, en quien graves fallas en el aprendizaje y en la formación de hábitos, fundamentalmente, han producido un retardo afectivo, del que el retardo en la adquisición de la palabra es tan sólo uno de los muchos síntomas.

Tratamiento y evolución: Colocación progresiva de toda su vida en el plano correspondiente a un niño de 6 años, normal. Enseñanza de los hábitos de cuidado personal. Estimulo a su independización. Indiferencia ante sus caprichos. Institución de un régimen alimenticio completo. Educación fonética. Falta de comprensión a sus pedidos, de no ser expresados mediante la palabra, aunque sea imperfectamente. Cambio de la cuna por cama, y paso de ésta al dormitorio de los hermanos.

Evolución favorable, rápida, en cuanto a la palabra. En dos meses el niño habla en forma comprensible. Evolución más lenta en los restantes componentes del cuadro, por falta de uniformidad y regularidad en la acción familiar.

Caso 3.—Niño de 4 1/2 años, traído a consulta por anormalidades de conducta y palabra y deficiente estado general. Su tipo de comportamiento ha inspirado dudas sobre su desarrollo mental. Habla escasamente y en forma en extremo imperfecta. Oye, pero no siempre parece entender las órdenes que recibe. Muy apegado a la madre, es insociable con los extraños. Tiene frecuentes y violentos accesos de cólera contra el padre, a quien ha intentado agredir en más de una oportunidad.

Antecedentes hereditarios: Padre sano. Madre basedowiana, en tratamiento. Hay grave desunión y falta de entendimiento entre los esposos desde el comienzo mismo de la vida conyugal.

Antecedentes personales: No tiene antecedentes patológicos. Hijo único, criado en un faro, donde trabaja su padre, sin más compañía que la de sus progenitores hasta los 4 años. Muy mimado por la ma-

dre que, en la soledad y el distanciamiento con el esposo, la volcado toda su ternura en él, y le cuida, habla y sirve como a criatura de meses. Con el padre, que ha pretendido "hacerlo hombrécito" y corregirlo un tanto duramente, se han producido escenas violentas, que han culminado con los actos de cólera y agresión arriba mencionados.

Hábitos, conducta: Absoluta dependencia de la madre en lo atiniente a su cuidado personal. Numerosos caprichos en materia de alimentación, responsables seguramente, en buena medida, de su desnutrición.

Examen físico: Deficiente estado general. Caries.

Examen psíquico: Muy dificultado por la deficiencia de palabra. Aparente falta de comprensión de órdenes. Acentuado negativismo. Marcada torpeza motriz. Queda en pie la duda sobre su verdadero nivel mental.

Interpretación del caso: Niño con grave conflicto afectivo, tipo complejo de Edipo. Fuerte ambivalencia, en la que dominan sentimientos de aversión al padre. Excesiva dependencia de la madre. Falta de trato con personas ajenas al inmediato círculo familiar. Falta de aprendizaje y formación de hábitos. Desnutrición y deficiente estado general, fruto de estas circunstancias y, a la vez, terreno de fácil producción de desequilibrios emotivos.

Tratamiento y evolución: Se aconseja alejamiento de la familia y reeducación en un ambiente equilibrado, totalmente distinto al familiar. Educación de la palabra y hábitos. Indiferencia hacia los arranques de cólera y actos de agresión. Reunión, trato y juego con otros niños de su edad. Alimentación completa y adecuada. Tonificación.

En dos meses se consigue un cambio completo: mejoría del estado general, aumento de 2 1/2 kilos de peso, adquisición correcta de la palabra y los hábitos elementales de cuidado personal, desaparición de los accesos de cólera.

El examen psíquico, posible en esta segunda visita, permite comprobar desarrollo mental normal, y aleja toda duda sobre su nivel intelectual.

Un mes después, estando el niño en esta situación, y a pesar del consejo médico adverso, es llevado a vivir nuevamente con los padres. Cuatro meses más tarde se le vuelve a ver y se comprueba retrogradación a un estado semejante al de la primera visita.

En este poco afortunado caso, el azar de las circunstancias, con prueba y contraprueba, ha demostrado acabadamente el peso del factor ambiental en la producción del cuadro.

PREVENCIÓN. TRATAMIENTO. CONCLUSIONES

Las reglas generales de tratamiento de los trastornos psíquicos y de conducta de niños con retardo afectivo surgen de la descripción del cuadro y de los casos transcriptos. Debe hacerseles "crecer" psíquicamente—afectivamente, en rigor— como se han desarrollado física e intelectualmente, trazando para ellos un plan de vida que tienda a su independización y a la maduración de su carácter.

Cuando al retardo afectivo se asocian otros síntomas morbosos, se impone la investigación cuidadosa de su causa, y su tratamiento por todos los recursos en uso en psicoterapia infantil, aconsejables para el caso particular. Nunca debe descuidarse el tratamiento general del enfermo, que ha de ser siempre considerado como una unidad psicosomático-social.

Pero el mayor interés reside en la prevención del retardo afectivo, pues se admite—sin distinción de escuela psicológica—que la estructuración de la personalidad en la infancia tiene influencia decisiva sobre el equilibrio de la vida psíquica en la edad adulta. Proceso de origen eminentemente extrínseco, ambiental, capaz de producir cuadros psicopatológicos graves, puede ser prevenido en la casi totalidad de los casos mediante la observancia de simples reglas de educación e higiene mental, que el médico pediatra está en condiciones de aconsejar. Son estas reglas, fundamentalmente:

1° Formación correcta de los hábitos básicos de la vida y cuidado personal (sueño, descanso, alimentación, higiene, control de esfínteres, arreglo, etc.). En lo tocante a alimentación, supresión completa de la lactancia al seno o del uso de la mamadera más allá del año, como máximo.

2° Cama separada de los padres desde el nacimiento, y habitación separada de los padres desde los 2 años, por lo menos.

3° Educación cuidadosa y estímulo al uso de la palabra hablada y correctamente articulada desde temprano.

4° Supresión del mimo y las caricias excesivas, capaces de producir, en casos extremos, una suerte de invalidez de carácter.

5° Estímulo al juego y trato con niños de la misma edad.

La prevención del retardo afectivo con asociación de otros síntomas morbosos, cuadro de mucha mayor gravedad, es asimismo mucho más difícil y rebasa toda regla, como no sea la de asegurar vida y estímulos normales a todo niño, desde el nacimiento.

Diferencias entre grupos y magnitud del efecto: un análisis complementario

Differences between groups and effect size: a supplementary analysis

Sr. Editor:

Vitale et al.,¹ reportaron diferencias entre estudiantes de rendimiento académico (RA) insuficiente y de RA suficiente con respecto a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), y si bien los resultados presentados suponen un avance dentro de ese campo de conocimiento, las conclusiones presentadas pueden dar un giro al visualizarlas desde otra perspectiva analítica.

El análisis se sustenta en el test de significancia estadística de la hipótesis nula (NHST, por sus siglas en inglés). En NHST, una hipótesis nula ($H_0: \mu_1 = \mu_2$; no existen diferencias estadísticamente significativas) se rechaza si la probabilidad asociada (p -valor) al estadístico respectivo (t de Student) es menor que α (usualmente, .05). Aunque es una práctica extendida presenta algunas limitaciones.^{2,4} Una de las más resaltantes es su sensibilidad al tamaño muestral, ya que tiende a retener o rechazar H_0 cuando se cuenta con muestras pequeñas y grandes, respectivamente.

Se han propuesto algunas alternativas metodológicas,^{2,3} y la que viene cobrando relevancia actualmente es el cálculo de la magnitud del efecto (ME) para la diferencia de medias: d de Cohen.⁵ Esta consiste en obtener una diferencia estandarizada de medias, es decir, tomar como referencia las desviaciones estándar (DE) de cada puntaje a fin de cuantificarla de forma descriptiva:

$$d = \frac{M_1 - M_2}{DE_{combinada}}$$

$$DE_{combinada} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)DE_1^2 + (n_2 - 1)DE_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Donde M_1 , DE_1 , n_1 , M_2 , DE_2 , y n_2 son las medias, DE, y tamaños muestrales de los grupos 1 y 2. La valoración es sencilla: se considera .20, .50, y .80 como ME *pequeña*, *mediana* y *grande*.⁵ Es decir, si la ME es .80 se interpreta como "la media del grupo 1 se aleja .80 DE de la media del grupo 2". Esto es un indicador más preciso de *cuánta* diferencia existe entre los grupos de acuerdo con su distribución ya que un alejamiento de las

medias implicaría menos solapamiento entre las distribuciones y mayor diferenciación.

Para comparar los grupos según RA, Vitale et al., usaron el χ^2 , pero al estar disponibles los datos M , DE y n por grupo en la Tabla 2 (p. 530), se calculó la d . Además, se calcularon dos indicadores complementarios relevantes: el *porcentaje de solapamiento entre distribuciones* (%S) y la *r de Pearson* (r).³ El primero indica en qué medida las distribuciones de los estudiantes de RA insuficiente y de RA suficiente con respecto a CVRS están superpuestas; y el segundo da una medida de relación entre las dos variables: grupo de estudiante y CVRS.

Los resultados indican la d (ME; Magnitud del efecto), %S y r para cada subescala de CVRS. En Bienestar físico (BF) fue hallado .116, 92 y .05; Bienestar psicológico (BP), .000, 100, .00; para Estado de ánimo (EA) .278, 79 y .15; en Autopercepción (Ap), .084, 92 y .05; Autonomía (Au), .031, 100, y .00; Relación con los padres y vida familiar (RPVF), .282, 79 y .15; Amigos y apoyo social (AAS), .039, 100, .00; Entorno escolar (EE), .487, 67, .24; Aceptación social (AS), .047, 92 y .05; y Recursos económicos (RE), .000, 100 y .00.

Entonces, solo la ME de (EE) está dentro de la categoría *Mediano*, y la interpretación de esta diferencia podría considerarse como sustantiva. Por otro lado, las ME de EA y RPVF son cercanas a la categoría *Pequeña*. El resto, cae dentro de las diferencias triviales.

Salvo EE, el %S entre los grupos es elevado, evidenciando poca diferenciación entre las distribuciones. Finalmente, r es bastante baja en todos los casos, lo que dificulta más aún extraer conclusiones robustas de los resultados.

Esto se contradice con los argumentos brindados en la discusión, donde resaltan que el bajo RA se asocia con "...dimensiones de la salud como la autonomía, relaciones con los amigos, los sentimientos en el entorno familiar y las percepciones sobre el entorno escolar..." (p. 530) y que "...son factores primordiales en el análisis de los bajos rendimientos en esta edad..." (p. 532).

El creciente interés en incorporar variables personales a la comprensión del RA puede ayudar a estructurar planes de intervención que tengan un sustento empírico, pero si este deriva de procedimientos y análisis que pueden tener limitaciones, los esfuerzos posteriores pueden verse perjudicados en alguna etapa de desarrollo. Por ello, es necesario que los investigadores incorporen herramientas de análisis que permitan un análisis más preciso de las variables evaluadas.

Mg. Sergio Alexis Domínguez-Lara
Instituto de Investigación de Psicología,
Universidad de San Martín de Porres,
Lima - Perú.
sdominguezmpcs@gmail.com

1. Vitale R, Degoy E, Berra S. Salud percibida y rendimiento académico en adolescentes de escuelas públicas de la ciudad de Córdoba. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):526-33.
2. Coe R, Merino Soto C. Magnitud del Efecto: Una guía para investigadores y usuarios. *Revista de Psicología* 2003;21(1): 147-77.
3. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen* 2012;141(1):2-18.
4. Ferguson CJ. An effect size primer: a guide for clinicians and researchers. *Prof Psychol Res Pr* 2009;40(5):532-8.
5. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992;112(1):155-9.

En respuesta

Sr. Editor:

Agradecemos la posibilidad de responder a la carta del Mg. Domínguez-Lara sobre nuestro artículo.¹

Los indicadores mencionados son conocidos y utilizados desde hace décadas. Cada uno de ellos ofrece interesantes aportes y también tiene sus restricciones, pero siempre deben ser planificados coherentemente con las hipótesis de los investigadores. Así, la magnitud del efecto (ME) es adecuada para nuestro estudio pero no hay argumento lógico para aplicar un coeficiente de correlación.

El estudio de la relación entre el desempeño escolar y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es incipiente a nivel internacional y abre caminos de investigación interesantes. El estudio que publicamos fue el primero y piloto de nuestra línea de investigación sobre este tema. La presentación y discusión de esos resultados respetó la incertidumbre y el estilo moderado de exponer pruebas empíricas iniciales, parciales y acotadas, como deben asumirse los resultados de la investigación científica en el campo de la salud.

Actualmente estamos conduciendo un estudio longitudinal para evaluar diferencias en el rendimiento académico (RA) en función de las dimensiones psicosociales de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en niños y niñas, desde cuarto a sexto grado de escuelas primarias de la ciudad de Córdoba, Argentina. Se realizarán 3 mediciones de las variables principales (RA y CVRS) entre 2014 y 2016, esperando poder

dilucidar además la dinámica de estos indicadores y de su relación a través del tiempo. Se aplica la versión argentina del KIDSCREEN-52^{2,3} para medir las dimensiones de bienestar psicológico, autopercepción, autonomía, estado de ánimo, vida familiar, relación con amigos, aceptación social y entorno escolar. El RA se establece a partir de las calificaciones finales obtenidas de los registros escolares. Hemos realizado un análisis de los datos de la medición basal (de 2014), en una muestra conformada por 490 niños/as de 4^{to} grado, se calcularon medias y desvíos estándar de las puntuaciones de CVRS y se compararon entre los grupos de RA calculando la magnitud del efecto (ME) considerando que valores entre 0,20 y 0,50 representan efectos mínimos; entre 0,51 y 0,80 moderados, y mayores de 0,81 grandes. Los resultados no han sido publicados todavía pero sí presentados en una reunión de expertos en CVRS de nuestra región.⁴

En este grupo, de menor edad que el del estudio citado, los resultados indican que niños/as con calificaciones de Muy bueno/ Excelente en Lengua puntuaron mejor que aquellos que obtuvieron No satisfactorio en las ocho dimensiones de la CVRS consideradas, con diferencias estadísticamente significativas: la ME fue moderada a grande en las dimensiones autonomía (ME= 0,61), vida familiar (ME= 0,67) y entorno escolar (ME= 0,96). En Matemática, los/as niños/as con calificación de Muy bueno/ Excelente puntuaron más alto que los/as niños/as con No satisfactorio en las dimensiones estado de ánimo (ME= 0,33), autopercepción (ME= 0,43), relación con los padres (ME= 0,32), entorno escolar (ME= 0,55) y aceptación social (ME= 0,23).

Estos resultados coinciden con las principales conclusiones expuestas en el artículo anterior,¹ aportando nuevas evidencias a la afirmación de que los aspectos sociales y psicológicos de la salud son factores primordiales a la hora de analizar el desempeño escolar, en este caso, en una muestra de menor edad. No obstante, quedan aún limitaciones por superar en nuestros estudios, tales como completar el análisis longitudinal y diseñar modelos de análisis que incluyan variables socioeconómicas e indicadores de capacidad intelectual de los niños y niñas.

Esperamos aportar a la comprensión de estas relaciones y más aún deseamos que los resultados de la investigación sean útiles para programas o políticas de salud y de educación. Mientras tanto, solo consideramos abierto un

campo de investigación y de discusión en el cual este intercambio nos enriquece.

Dra. Silvina Berra

Lic. Emilse Degoy

Centro de Investigación en Epidemiología y Servicios Sanitarios (CIESS), Escuela de Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas (FCM), Universidad Nacional de Córdoba (UNC).

1. Vitale R, Degoy E, Berra S. Salud percibida y rendimiento académico en adolescentes de escuelas públicas de la ciudad de Córdoba. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):526-33.
2. Berra S, Butingorry V, Henze C, Diaz M, et al. Adaptación transcultural del cuestionario KIDSCREEN para medir la calidad de vida relacionada con la salud en población argentina de 8 a 18 años. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):307-14.
3. Berra S, Tebé C, Esandi ME, Carignano C. Fiabilidad y validez del cuestionario KIDSCREEN-52 para medir calidad de vida relacionada con la salud para población argentina de 8 a 18 años. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(1):29-36.
4. Degoy E, Mamondi V, Rajmil L, Berra S. Salud percibida y rendimiento académico en niños de 4to grado de escuelas municipales en Córdoba, Argentina. En: VII Reunión Iberoamericana de Calidad de Vida; 19 al 21 de noviembre de 2015; Bogotá, Colombia. Universidad de Bogotá Jorge Tadeo Lozano.

Recomendaciones sobre el uso de palivizumab. Actualización 2015

Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN)

Recommendations for palivizumab use. Update 2015

Sr. Editor:

En referencia a las recomendaciones sobre el uso de palivizumab (PVZ) publicadas recientemente en *Archivos*, queremos compartir con los lectores algunas observaciones: cuando PVZ ingresó a la Argentina las autoras de esta carta iniciaron una serie de estudios epidemiológicos con el fin de evaluar el impacto del virus sincicial respiratorio (VSR) en lactantes que eran candidatos a recibir la profilaxis por su prematuridad y/o por presentar displasia broncopulmonar. Dos de ellos fueron efectuados en forma colaborativa con la Maternidad Sardá y la Fundación Infant. Los resultados de estos estudios fueron publicados: las tasas de internación por infección respiratoria aguda (IRA) en general y por VSR en particular, duplicaron las reportadas por EE.UU., Reino Unido, Canadá y España; la mayoría de las internaciones por VSR ocurrieron en los meses de junio y julio, no se documentaron internaciones por este virus durante el mes de septiembre de los años estudiados (Fariña 2002, Klein 2006, Rodríguez

2008, Bauer 2009, Rodríguez 2011, Andrés 2012).

En este marco, el Programa de Prevención de IRA en prematuros de alto riesgo atendidos en el sector público de salud dependiente del MSAL definió la cobertura de profilaxis con PVZ entre mayo y agosto (hasta un total de 4 dosis por paciente) con vigilancia epidemiológica hasta fin de septiembre. Los resultados del programa fueron efectivos, la tasa de internación por VSR descendió en un 85% (26% - 3,8%) y la de IRAB en un 63% (42% - 15,5%). Entre los años 2011 y 2013, 4048 pacientes del sector público de todo el país recibieron PVZ, 603 se internaron por IRAB de los cuales 152 tuvieron VSR. Solo 5 casos (3%) se internaron en el mes de septiembre.^{1,2}

La recomendación de la SAP señala que *“a pesar de que estudios locales han demostrado una reducción en las tasas de internación con la administración de menor número de dosis a la fecha, no contamos con estudios comparativos publicados que justifiquen una modificación de la recomendación anteriormente mencionada”*. La factibilidad de llevar adelante ensayos clínicos comparativos que demuestren la no inferioridad entre los dos esquemas (4 vs. 5 dosis) es muy baja, dado que requeriría el reclutamiento de un enorme número de niños acorde a la baja prevalencia del resultado primario (internación por VSR). Esto se condice con publicaciones actuales que señalan que el esquema inicial del estudio Impact (1998) debe ser adaptado localmente teniendo como premisas que menos dosis pueden proteger adecuadamente a los pacientes con ahorro importante de los costos.

Weinberger y col., analizaron la internación por VSR en 38 estados de EE.UU., para precisar las semanas de mayor circulación viral y concluyeron que un esquema con 4 dosis de PVZ en vez de 5, es seguro y más costo-efectivo. En la editorial que acompaña esta publicación, Panozzo C (Departamento de Medicina de las Poblaciones, Harvard) y Hampp C (FDA) jerarquizan la propuesta publicada y sostienen que *“... en ausencia de otras intervenciones (...), regímenes alternativos para la profilaxis con PVZ deben ser explorados y considerados para futuras recomendaciones”*.³ Gutfraind y col. mediante el estudio epidemiológico de 5 años de circulación viral desarrollan un modelo matemático que muestra que 4 o incluso 3 dosis resultarían apropiadas si se modifica el intervalo entre las mismas y el momento de inicio de la profilaxis.⁴ Coincidente con la publicación de estas recomendaciones, se reporta la administración de 4 dosis de PVZ en la provincia de British Columbia,

Canadá, y de 3 dosis para la población entre 29 y 35 semanas con un puntaje de riesgo $\geq$ a 42.⁵

En Argentina, basadas en idénticas fuentes epidemiológicas, se han publicado el lineamiento técnico del Ministerio de Salud y la recomendación de la SAP indicando esquemas de inmunoprofilaxis para VSR diferentes, de 4 y 5 dosis respectivamente.

Por lo tanto Sr. Editor, las autoras de esta carta consideramos que en un país donde el presupuesto de salud es acotado y donde los costos de oportunidad deberían ser considerados para definir las políticas de salud, sería auspicioso que se construyan espacios de comunicación y consenso entre las Sociedades Científicas y los organismos de Gobierno a fin de establecer recomendaciones consistentes y claras para los profesionales que deben transferir estas decisiones a sus pacientes. En este caso particular, varios de los expertos comparten, como autores, ambas publicaciones, las cuales, sin embargo, muestran diferencias que confiamos puedan ser reevaluadas.

Dra. Fariña Diana^a, Dra. Rodríguez Susana^b y
Dra. Bauer Gabriela^a

a. Área de Terapia Intensiva Neonatal del
Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J. Garrahan".

b. Directora de Docencia e Investigación del
Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J. Garrahan".

1. Bauer G, Bossi L, Santoalla M, Rodríguez S, et al. Impacto de un programa de prevención de infecciones respiratorias en lactantes prematuros de alto riesgo: estudio prospectivo y multicéntrico. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(2):111-8.
2. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Prevención de la infección respiratoria aguda grave por virus sincitial respiratorio en pediatría: anticuerpo monoclonal específico (Palivizumab). Lineamientos Técnicos Argentina 2014. [Acceso: 15 de marzo de 2016]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000500cnt-2014-04_lineamientos-palivizumab.pdf
3. Weinberger DM, Warren JL, Steiner CA, Charu V, et al. Reduced-dose schedule of prophylaxis based on local data provides near-optimal protection against respiratory syncytial virus. *Clin Infect Dis* 2015;61(4):506-14. Edit: Panozzo CA, Hampp C. Can a Reduced-Dose Prophylaxis Schedule Provide Adequate Coverage Against Respiratory Syncytial Virus Infection? *Clin Infect Dis* 2015;61(4):515-6.
4. Gutfraind A, Galvani AP, Meyers LA. Efficacy and optimization of palivizumab injection regimens against respiratory syncytial virus infection. *JAMA Pediatr* 2015;169(4):341-8.
5. Lavoie PM, Solimano A, Taylor R, Kwan E, et al. Outcomes of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in infants using an abbreviated dosing regimen of palivizumab. *JAMA Pediatrics* 2016;170(2):174-6.

En respuesta

Sr. Editor

Agradecemos la reflexiva y fundamentada carta enviada por las Dras. Fariña, Rodríguez y Bauer.

Durante la elaboración de las *Recomendaciones acerca del uso de palivizumab 2015*, los autores hemos debatido ampliamente todos los aspectos de la misma.

Luego de la publicación del Estudio Impact,¹ aparecieron en la bibliografía publicaciones cuyo objetivo es **optimizar** un tratamiento efectivo para evitar las internaciones por VSR al disminuir las formas graves y sus complicaciones. La propuesta de disminuir el número de dosis a aplicar fue evaluada rigurosamente, asegurándose que cumpliera el objetivo de proteger a la población en riesgo durante el período de circulación viral. Utilizando los datos de variación de estacionalidad del virus publicados por Ministerio de Salud de la Nación (MSAL), junto a la Subcomisión de Epidemiología se vio que:

- Del 2009 a 2013 la mayor cantidad de casos ocurrieron entre las semanas 17 y 35.²
- Del 2008 a 2014 la mediana de inicio de circulación del virus fue en la semana 16 y la mediana de finalización en semana 37.²

Comenzar la aplicación del anticuerpo monoclonal muy tarde o finalizar muy temprano, expondría a mayor riesgo a la población que debe ser protegida.

En la *Carta al Editor* se hace referencia a que en los años 2011 y 2013, 4048 pacientes del sector público de todo el país recibieron PVZ, solo 5 casos (3%) se internaron en el mes de septiembre. Los datos referidos tienen la importancia de ser locales.³ Sin embargo, en la elaboración de la normativa de consenso se priorizó la bibliografía publicada en revistas con revisión de pares y se tomó en consideración la variación año a año de la frecuencia mensual de casos. No es posible asegurar que los casos de abril o septiembre no tendrán una mayor prevalencia al año siguiente. Como ejemplo durante el 2015 en Ciudad de Buenos Aires circuló VSR hasta la semana 37.⁴ Debemos tener en cuenta que las estimaciones costo beneficio provienen de algunos trabajos efectuados en países desarrollados donde la mortalidad por bronquiolitis es muy baja. Esto no es equivalente a lo que ocurre en nuestro país: durante la epidemia faltan camas de terapia intensiva pediátrica y la mortalidad es alta. La potencialidad de evitar un solo caso debe considerarse en forma diferente en nuestro medio.

Comprendemos el planteo de las autoras en relación a la importancia de evaluar cuál debe ser el mejor destino del presupuesto de salud. Si bien las sociedades científicas deben observar estos aspectos, la prioridad de los comités de recomendaciones es clarificar los aspectos científicos, y en este caso en particular la forma de ofrecer la máxima cobertura frente a esta patología. Las autoridades sanitarias serán las responsables de adecuar los conocimientos a la realidad financiera. El trabajo de Gutfraind A y col.,⁵ revela que teniendo en cuenta las variaciones estacionales y regionales y difiriendo las sucesivas dosis luego de la segunda, la cobertura en calidad podría ser adecuada. *Sin embargo enfatizan la importancia de testear este modelo y otros regímenes de administración en estudios aleatorizados controlados para evaluar su eficacia bajo condiciones clínicas.*

El estudio de Weinberger, D y col.,⁶ también está basado en un modelo matemático de cobertura esperada con 4 dosis que *podría* ser similar a la administración de 5 dosis tomando datos epidemiológicos locales para iniciar la administración durante la época del año correspondiente y las conclusiones se limitan a las áreas geográficas estudiadas.

Al momento de enviar el manuscrito la evidencia científica evaluada hizo que se proponga un **máximo** de hasta 5 dosis y siempre teniendo en cuenta la situación epidemiológica del área. Esto no implica que las dosis deban ser 5 en el 100% de los casos. Los nuevos estudios son promisorios, es posible que nueva evidencia avale la disminución del número de dosis por lo que las recomendaciones deben ser actualizadas periódicamente.

Silvia Fernández Jonusas^a, Delcys Albas Maubet^a,
Daniela Satragno^a, Ricardo Nieto^a, Néstor Vain^a,
Gonzalo Mariani^a y Dra. Ángela Gentile^b

a. CEFEN.

b. Comité Nacional de Infectología.

1. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):531-7.
2. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Área de Vigilancia de la Salud. Dirección de Epidemiología. Boletín Integrado de Vigilancia N° 244. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2015. [Acceso: 21 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N244-SE4.pdf>

3. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Prevención de la infección respiratoria aguda grave por virus sincicial respiratorio en pediatría: Anticuerpo monoclonal específico (Palivizumab). Lineamientos Técnicos Argentina 2014. [Acceso: 18 de marzo de 2016]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000500cnt-2014-04_lineamientos-palivizumab.pdf
4. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Departamento de Epidemiología. Infecciones respiratorias agudas. Sala de situación 2015 hasta semana epidemiológica 37. Buenos Aires: GCBA; 2015.
5. Gutfraind A, Galvani AP, Meyers LA. Efficacy and optimization of palivizumab injection regimens against respiratory syncytial virus infection. *JAMA Pediatr* 2015;169(4):341-8.
6. Weinberger DM, Warren JL, Steiner CA, Charu V, et al. Reduced-dose schedule of prophylaxis based on local data provides near-optimal protection against respiratory syncytial virus. *Clin Infect Dis* 2015;61(4):506-14. Edit: Panozzo CA, Hampp C. Can a Reduced-Dose Prophylaxis Schedule Provide Adequate Coverage Against Respiratory Syncytial Virus Infection? *Clin Infect Dis* 2015;61(4):515-6.

Sobre las recomendaciones sobre el uso del Palivizumab

About recommendations on the use of Palivizumab

Sr Editor:

En relación a las “Recomendaciones sobre el uso del Palivizumab. Actualización 2015”, escribo como ex Directora Nacional de Maternidad e Infancia del MSAL Nación y como responsable del inicio en el 2007, del Programa de protección de los RN de alto riesgo durante los meses de circulación del VSR. Dicho programa se inició como un plan piloto y en el transcurso de los años pudo extenderse hasta cubrir a un alto porcentaje de los RN prematuros de alto riesgo del sector público (1900 niños en 2015, lo que implicaría alrededor del 85% de la población beneficiaria estimada), garantizando la accesibilidad a un medicamento de alto costo, apuntando así a mayor equidad, dado que solo accedían los RN que tenían cobertura de Obra Social o prepago. La continuidad del Programa y su aprobación por las máximas autoridades ministeriales tuvo que ver con los resultados que cada año fueron explicitados, la nominalización de los RN que recibían el anticuerpo, y su implementación dentro de la estrategia de los Consultorios de seguimiento de RN de alto riesgo.

En el año 2014 la articulación con el Programa de Inmunizaciones permitió desarrollar los Lineamientos técnicos y hacer cada vez más eficiente el control sobre la utilización de las ampollas.

En los Lineamientos técnicos hay una amplia justificación del uso del Palivizumab y de la situación epidemiológica del VSR: a disposición en: www.msal.gob.ar

En el 2015 realizamos una reunión en la SAP, en la que participaron representantes del MSAL y representantes de comités de la SAP, involucrados en la temática. Durante la misma se presentaron los resultados del programa a nivel nacional y de la vigilancia epidemiológica del VSR en todo el país, en base a estos datos no se puede fundamentar la indicación de 5 dosis como propone las recomendaciones recientemente publicadas.

Adicionalmente, en el estudio publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría* "Circulación del VSR en Buenos Aires. Su relación con el cambio climático" del Dr. Ferrero y col.¹ los autores demuestran un acortamiento paulatino en la duración de la temporada de VSR a expensas de una finalización cada vez más precoz.

Considero que es necesario revisar nuevamente las "recomendaciones" dado el impacto económico que generará una quinta dosis, sin más beneficios a nivel de la población a quien está dirigida.

Dra. Ana M. Speranza
speranzaana@gmail.com

1. Ferrero F, Torres F, Abrutzky R, Ossorio MF, et al. Circulación del virus sincicial respiratorio en Buenos Aires. Su relación con el cambio climático global. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(1):52-5.

Tamizaje rutinario de displasia de cadera.

Una conducta a revisar

Routine screening for hip dysplasia. Conduct to review

Sr. Editor

La búsqueda de displasia del desarrollo de caderas (DDC) a través de estudios imagenológicos, ultrasonido o Rx de cadera ha sido una conducta adoptada por muchos clínicos, intentando detectar los casos de forma precoz y realizar intervención temprana. Lo anterior, buscando disminución de secuelas a largo plazo e intervenciones más agresiva en el manejo, como es la cirugía. Sin embargo, dichas intervenciones no tienen una recomendación fuerte en la actualidad, por lo cual la conducta debe ser seleccionada para aquellos lactantes con factores de riesgos, los cuales están plenamente identificados. Los más importantes son, presentación pélvica, antecedentes familiares de DDC, oligoamnios,

embarazos múltiples, peso grande para la edad gestacional, deformidades en miembro inferior, pie zambo y torticollis congénita, por lo que se sugiere sea este grupo el que sea sometido a tamizaje temprano mediante ecografía, siempre y cuando se cuente con este recurso técnico, en su área de servicio. Nótese la no inclusión en estos factores ni sexo ni ser primogénito.¹ La primera puede ser más discutible, por la mayor incidencia en el género femenino, pero en tal caso que se llegara a tomar como un factor de riesgo fuerte, creemos que la ecografía debe ser la primera opción de tamizaje a la edad de los dos meses, persistiendo la premisa de la disponibilidad del recurso. Por otro lado, ser primogénito, no aplicaría como tal, porque siendo estrictos terminaría realizando el tamizaje a muchos, y esto no creo que sea la posición. En Colombia, las nuevas guías del ministerio de protección social,² dan recomendaciones en contra del tamizaje universal para DDC a todos los lactantes, pero observamos poca adherencia a tal recomendación, lo que genera una exposición innecesaria a radiación en este grupo y aumento de costos al sistema de salud. Posiblemente generado por una conducta de tradición, temor a dejar de diagnosticar de forma precoz las alteraciones de caderas o muchas veces por solicitud de los mismos padres. A la fecha no hay recomendaciones fuertes a favor de la tamización universal mediante ecografía temprana, por lo que recomiendan la exploración física como la herramienta principal, que permita identificar las caderas de riesgo, que sumados a los neonatos con factores de riesgo ya comentados, serán los que requieran ecografía para evaluación de DDC. Por otro lado la ecografía universal no ha detectado diferencia en el diagnóstico tardío ni disminución en el número de complicaciones a largo plazo, como intervención quirúrgica u osteoartritis. Parece no haber una clara evidencia para ofrecer recomendaciones claras y universales para la práctica, dado la calidad de los estudios actuales. Por otro lado, las intervenciones tempranas aumentarían el número de tratamientos, posiblemente algunos innecesarios.³

Adicionalmente, el tratamiento no está libre de efectos adversos, como necrosis avascular de la cabeza del fémur, parálisis del nervio femoral, úlcera de presión y ansiedad de los padres. En el año 2006, US por medio de un *Task Force* recomienda que no hay evidencia para recomendar el screening rutinario para prevención de eventos adversos, y anotan que

hay resolución espontánea entre un 60 a 80% de neonatos con anomalías de caderas, identificado por examen clínico y más del 90% de los hallazgos ecográficos detectados de forma temprana.⁴ Impresiona por lo reportado en la literatura, que pueden haber criterios no uniformes en la forma de evaluar las caderas en nuestros lactantes. Un estudio local, basado en una encuesta a pediatras sobre su conocimiento teórico acerca de la DDC, todos están de acuerdo que el método ideal para el diagnóstico, una vez hay sospecha clínica es la radiografía de caderas. Sin embargo, la pregunta en relación a factores de riesgos e historia clínica, hallazgos al examen físico, si hubo falta de conocimiento entre los pediatras encuestados.⁵ Lo anterior, plantea que podría existir un desconocimiento de los factores de riesgo, asociado a un buen examen clínico que pueda detectar al menos aquellos lactantes con mayor riesgo de presentar la enfermedad. No creo, que esta situación sea diferente en nuestros médicos generales, que en nuestro medio son en muchas oportunidades los primeros o únicos en evaluar nuestros lactantes. Después de estos comentarios, la educación continua sobre estos temas desde pregrado, post grado deben ser prioritarios, que permitan a través de una historia clínica y examen clínico, detectar aquellos neonatos de riesgos que ameritan estudios imagenológicos.

Dr. Jorge L. Alvarado Socarras^{a,b}

Dra. Zhirly A. Fernández Velosa^c

¹ Fundación Cardiovascular de Colombia.
Unidad Neonatal

² Organización Latinoamericana
para el fomento de la educación en Salud.

³ Pediatra, Consulta Externa, Salud Total EPS.

1. Moraleda L, Albiñana J, Salcedo M, González-Moran G. Displasia del desarrollo de la cadera. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2013;57(1):67-77.
2. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica del recién nacido sano. Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombia. Bogotá: Colciencias; 2013.
3. Florez Anton B, Ortega Páez E. ¿Es más útil la ecografía universal que la selectiva para detectar la displasia del desarrollo de la cadera? *Evid Pediatr* 2012;8(3):52.
4. Shipman SA, Helfand M, Moyer VA, Yawn BP. Screening for developmental dysplasia of the hip: a systematic literature review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2006;117(3):557-76.
5. Vergara Amador E, Suárez A. Conocimiento de la displasia de cadera en desarrollo en médicos pediatras. Encuesta piloto y revisión del estado actual de la enfermedad. *Med UIS* 2013;26(1):81-6.

Sobrepeso y Obesidad infantil: ¿Basta el Índice de Masa Corporal?

Childhood obesity and overweight: Just the Body Mass Index?

Señor Editor

El sobrepeso y la obesidad en los niños son problemas de salud pública. Son factores de riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares en la edad adulta y de otras enfermedades crónicas, como hiperlipidemia, hiperinsulinemia, hipertensión y aterosclerosis temprana; de ahí la importancia de prevenirla, detectarla y tratarla oportunamente.^{1,2}

El índice de masa corporal (IMC), refleja en mayor medida la composición corporal, útil para valorar la condición nutricional detectando tanto la sobrecarga ponderal como el riesgo de desnutrición.² Sin embargo, el IMC se afecta por variaciones en el agua corporal, la masa ósea y de tejido muscular y puede clasificar de manera errónea el contenido total de tejido adiposo en niños con mayor desarrollo muscular.³ Sumado a esto, el IMC no brinda información de la variabilidad en la distribución de la grasa abdominal que representa un riesgo metabólico en la mayoría de enfermedades crónicas.⁴

En los últimos años se ha generado una interesante discusión respecto a la conveniencia de estandarizar puntos de corte específicos de IMC según la edad y según la pertenencia a distintos grupos poblacionales ya que la morbilidad cardiovascular puede variar.³ Es por eso que en 1997, la Organización Mundial de la Salud creó el Grupo de Trabajo sobre Obesidad (IOTF: *International Obesity Task Force*) para definir el sobrepeso y obesidad infantil en base a diferentes poblaciones de todo el mundo y establecer puntos de corte para la edad, sirviendo como un estándar de referencia que pueda establecer un seguimiento desde la infancia hasta la edad adulta.⁴

Por otra parte el perímetro de cintura ha cobrado importancia como un predictor del riesgo cardiovascular indicador en niños y adolescentes. Lamentablemente aún no se han logrado consensos para las comparaciones entre las distintas poblaciones.²

Debido a lo ya mencionado, consideramos que debería proponerse la medición del perímetro de cintura en los protocolos y guías clínicas para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad en niños ya que es un parámetro más relacionado con la grasa abdominal, la cual se sabe es un factor de riesgo cardiovascular en una gran variedad de

enfermedades crónicas en el futuro.

Se recomienda la realización de estudios en los que se mida tanto el perímetro de cintura y se tome como un parámetro diagnóstico de sobrepeso y obesidad a los criterios de la IOTF.

*Estud. Julio J. C. Guanilo-Bautista^a,
Estud. Winny Y. Verde-Vasquez^a y
Dr. Franco Ernesto León-Jiménez^b*

a. Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo,
Lambayeque. Perú.

b. Hospital Regional Lambayeque. Perú.
juankaxd@hotmail.com

1. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-3.
2. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010;122(16):1604-11.
3. Kaufer-Horwitz M, Toussaint G. Indicadores antropométricos para evaluar sobrepeso y obesidad en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65(6):502-18.
4. Bergel ML, Cesani MF, Cordero ML, Navazo B, et al. Valoración nutricional de escolares de tres países iberoamericanos: análisis comparativo de las referencias propuestas por el International Obesity Task Force (IOTF) y la Organización Mundial de la Salud. *Nutr Clin Diet Hosp* 2014;34(1):8-15.

Bloqueo bilateral paravertebral continuo en un niño con tumor de Wilms asociado con coagulopatía

Bilateral continuous paravertebral block in a child with Wilms' tumor associated with coagulopathy

Estimado Editor:

La resección quirúrgica de un tumor de Wilms en edad pediátrica es un desafío para el anestesta. La quimioterapia preoperatoria, la hipertensión, la masa abdominal grande, el sangrado y la extensión del tumor hacia la vena cava inferior, son consideraciones intraoperatorias importantes. Se ha comunicado que el 10% de los tumores de Wilms en la infancia se acompañan de coagulopatía. Los valores del coagulograma se normalizan generalmente luego de la quimioterapia o la remoción del tumor.¹

Los casos con coagulopatía necesitan especial atención para el manejo del dolor con bloqueos centrales, en el peri y en el postoperatorio.

Presentamos el manejo de la analgesia en el perioperatorio mediante bloqueo paravertebral bilateral (BPB) en un caso de tumor gigante de Wilms con coagulopatía.

Un niño de 4 años de edad y 15 kg de peso, fue admitido para su intervención quirúrgica por un tumor de Wilms del lado izquierdo, con trombosis de la vena renal y metástasis pulmonares. El estudio prequirúrgico de coagulación mostró un TTPa alargado (51 s). No presentaba signos de diátesis hemorrágica. La cirugía se planeó para llegar al tumor mediante incisión en la línea media. Luego de la intubación, el paciente fue colocado en decúbito lateral. El transductor lineal de alta frecuencia del ecógrafo se ubicó en el área paravertebral a nivel de T9-10, en forma longitudinal y paramedial. Se observó el *processus transversalis*, los ligamentos intercostales y la pleura. Se insertó una aguja de Tuohy de 20 G en el área paravertebral, en dirección medial. Luego de constatar aspiración negativa, se administró la primera dosis de 6 ml de bupivacaína 0,25% y se colocaron catéteres en ambos lados.

Los parámetros hemodinámicos permanecieron estables, no se administraron analgésicos sistémicos adicionales excepto fentanilo al comienzo de la cirugía. Se añadieron 3 ml de bupivacaína 0,25% a cada lado a la 4^a hora de la cirugía. El procedimiento duró 7 horas e incluyó el pinzamiento de la vena cava por 20 minutos y la reparación del diafragma. El paciente fue transferido a la UCI luego de la cirugía y extubado una hora después.

Se continuó con infusión de 3 ml de bupivacaína 0,125% a cada lado por 48 horas. El dolor postoperatorio fue evaluado mediante el puntaje de dolor FLACC sobre un rango de 0-10 (puntaje ≥ 4 : requiere analgesia). El paciente no necesitó otra analgesia durante las 48 horas, excepto una dosis de paracetamol luego de la extubación. No se registraron náuseas ni vómitos y los parámetros hemodinámicos permanecieron estables en el postoperatorio.

Hay cada vez más publicaciones sobre el bloqueo paravertebral que muestran igual o mejor analgesia que el bloqueo epidural y mejor función respiratoria; también se refieren menos efectos adversos (hipotensión, retención urinaria, bloqueo motor) que con los bloqueos neuroaxiales.

Las contraindicaciones (por ejemplo los trastornos de coagulación) son menores en el bloqueo paravertebral. En particular, el BPB guiado por ultrasonido parece tener menor riesgo de hematoma. La cirugía de la

línea media necesita la aplicación bilateral del bloqueo paravertebral con riesgo de hipotensión, neumotórax y toxicidad local por anestesia.^{2,3} Estas desventajas son infrecuentes.⁴ En nuestro caso, obtuvimos buena analgesia intra y postoperatoria con el BPB sin preocupación por la coagulopatía ni por las contraindicaciones de la analgesia epidural. El TTPa volvió a los valores normales luego de la remoción del tumor y fue normal 2 días después de la cirugía. A pesar del daño al diafragma, fue posible extubar muy rápidamente al paciente dada la buena función respiratoria que permite el BPB.

Dra. Pinar Kendigelen^a,
Prof. Asoc. Dra. Ayse C. Tutuncu^a, Dr. Senol Emre^b,
Dra. Rahsan Ozcan^b y Prof. Dra. Guner Kaya^a

a. Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos

b. Departamento de Cirugía Pediátrica
Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University,
Estambul, Turquía.

Dra. Pinar Kendigelen: pinarken@gmail.com

1. Baxter PA, Nuchtern JG, Guillerman RP, Mahoney DH, et al. Acquired von Willebrand syndrome and Wilms tumor: not always benign. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(3):392-4.
2. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2006;96(4):418-26.
3. Richardson J, Lonnqvist PA, Naja Z. Bilateral thoracic paravertebral block: potential and practice. *Br J Anaesth* 2011;106(2):164-71.
4. Boretsky K, Visoiu M, Bigeleisen P. Ultrasound-guided approach to the paravertebral space for catheter insertion in infants and children. *Paediatr Anaesth* 2103;23(12):1193-8.

Acerca del Editorial del Dr. José M. Ceriani Cernadas

About Editorial Dr. José M. Ceriani Cernadas

El excelente artículo del Dr. J. M. Ceriani Cernadas publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría* en abril de 2016, titulado: "Es necesario que en la práctica médica aceptemos la incertidumbre y nuestra ignorancia". Esto me impulsó a ocuparme de la situación de los pacientes no solo en el aspecto médico sino también en el aspecto social.

Una mañana de un crudo invierno viene a consulta en el Consultorio de Adolescencia del Hospital, una abuela con su nieto de 11 años de edad que respiraba con gran dificultad. Anoté los

datos necesarios, le pregunté a la abuela donde había estado el paciente antes de presentar tal carencia en su respiración. La señora me informó que no sabe... pero que el nieto no se queda en la casa y sale a la calle donde permanece con otros chicos de su edad jugando a la pelota, y agregó: *yo lo llamo para que venga a comer... y no viene... mire qué "flaco" está, se escapa y pasa las horas con otros chicos jugando a la pelota... repitió: yo lo llamo para que venga a comer y no viene... a la noche cuando se va a la cama a veces yo le llevo un emparedado que come en la cama.*

Y ¿todo eso es el alimento que recibe al día? Pregunté.

Sí doctora. Pero esta mañana cuando yo lo llamé para que se despertara, note que tenía dificultad para levantarse y para respirar... por eso lo traje.

Bueno, vamos a ver... Puse el estetoscopio en la espalda y en el pecho del paciente que mostró una obstrucción respiratoria importante.

Como primer paso lo envié a la Guardia con una nota especificando el diagnóstico: Obstrucción importante del aparato respiratorio, a fin de que atendieran la urgencia que se imponía, y luego yo me ocuparía del tratamiento adecuado para tal patología.

Le entregué la nota a la abuela y le dije que después de que lo atendieran en la guardia volvieran que yo le daría el tratamiento correspondiente.

Volvieron de la guardia y el paciente estaba mejor. Traté de averiguar cual había sido la causa del cuadro clínico, pero la abuela seguía diciendo que se escapaba a la calle y "no viene a comer... y hace mucho frío".

Yo escuchaba y pensaba que había algo más. Amplié el interrogatorio y la respuesta era la misma: "se me escapa a la calle y no viene a comer. Mire qué flaco está".

Le dije al adolescente que era necesario que se alimentara, que estaba muy flaco y hacía mucho frío en la calle. El chico escuchaba y no decía nada. Le di a la abuela la receta del medicamento que debía tomar y que insistiera con la comida. - ¿Va al colegio? , le pregunté

- La maestra dijo que lo llevaríamos al consultorio de adolescencia del hospital, porque así como estaba no podía estudiar.

Yo escuchaba y la duda me hacía pensar que había "algo más".

Le di a la abuela la receta del medicamento que debía tomar el niño y que volvieran en una semana para controlarlo. Me dijo que sí pero algo no me "entusiasmo", yo sentía la incertidumbre

de que la abuela y el grupo familiar atendieran al chico y le recomendé que lo quería ver en una semana para controlarlo y le pedí los datos donde vivían y el teléfono..

El adolescente se acercó a mí y me dio un beso que me inquietó por el olor. Luego la abuela y me dió un beso en mi mejilla que me hizo exclamar: Señora Ud. tiene olor a tabaco; a lo que contestó: *en mi casa fuma mi marido, mi hermano y yo también fumo algo.*

Le dije a la abuela que el chico se estaba enfermando por el aire que respiraba en la casa y por eso su instinto de conservación hacía que se fuera ya que en la calle podía respirar y desaparecía el malestar que sufría.

El adolescente escuchaba con toda atención y la abuela seguía diciendo *"que debe venir a la casa para no estar en el frío de la calle y alimentarse como se debe" y después puede ir a la escuela.*

Ante tal afirmación le dije que pediría internación en Pediatría para que el paciente se repusiera. Aceptó rápidamente y lo interné.

Luego hablé con la Asistente Social y me informó sobre los hogares que no solo aceptaban bebés, sino también niños mayores. Le di a la profesional todos los datos y logró que el adolescente viviera con un matrimonio de excelentes "padres" que no habían podido tener descendencia propia y lo anotaron en una escuela para que completara sus estudios primarios.

Cuando le dijimos a la abuela, dijo: *que era mejor porque ella por su edad no podía ocuparse del chico.*

Dra. María Isabel Herrera
Socia Vitalicia SAP

Bilateral continuous paravertebral block in a child with Wilms' tumor associated with coagulopathy**Dear Editor:**

The surgery in the removal of a Wilms' tumor in pediatric age is a challenge for the anesthesiologist. The preoperative chemotherapy, hypertension, big abdominal mass, bleeding and extended tumor into the inferior vena cava are the major intraoperative considerations. It has been reported that 10% of childhood Wilms' tumors have acquired coagulopathy. Coagulation profile recovers generally after the chemotherapy or the removal of tumor.¹ Cases with coagulopathy need special attention for per- and post-operative pain management with central blocks. We present the management of per- and post-operative analgesia provided with bilateral paravertebral block (BPB) in a case of giant Wilms' tumor with associated coagulopathy.

A 4-year-old boy weighing 15-kg, with left side Wilms' tumor, renal vein thrombosis and lung metastases was admitted for surgery. Preoperatively, his coagulation screen showed long APTT (51 s). He had no clinical sign of a bleeding diathesis. The surgery was planned to approach the mass with midline incision. After intubation, the patient was moved into lateral decubitus position. The high frequency linear probe of ultrasound was placed longitudinally and paramedially on the paravertebral area at the level of T9-10. Processus transversalis, intercostal ligaments and pleura with seashore sign and paravertebral area was displayed. A 20 G Tuohy needle was inserted to the paravertebral area from lateral to medial direction in plain method. After the negative aspiration, first dose of 6 ml 0.25% bupivacaine, was given and catheter was inserted into both sides. Hemodynamic parameters were stable during surgery; no additional systemic analgesic was administered except fentanyl given in the beginning of the surgery. A 3ml 0.25% bupivacaine doses was added for each side at 4th hour of surgery. The procedure lasted 7-hours including clamping of vena cava for 20-minutes and diaphragm repair. The patient was transferred to the ICU postoperatively and extubated after 1-hour. Doses of 3ml 0.125% bupivacaine infusion for each side were continued for 48-hours. Postoperative pain was assessed by FLACC pain scoring over a range of 0-10 (score ≥ 4 requires analgesia). The patient did not need any analgesic throughout 48-hours

except one dose of paracetamol administered post-extubation. Neither nausea nor vomiting was observed and hemodynamic parameters were stable postoperatively.

The publications stating that paravertebral block (PB) provides equal or better analgesia than epidural block, and improved respiratory function and less adverse effects (*i.e.* hypotension, urinary retention, motor block) than neuroaxial blocks, are increasing in number. Contraindications (*i.e.* coagulation disorders) are less in PB. Especially, ultrasound guided BPB seems to involve less risk for hematoma. The midline surgery needs bilateral application of paravertebral block that has risks of hypotension, pneumothorax and local anesthetic toxicity.^{2,3} These disadvantages have been reported rarely.⁴ In our case, we obtained good intraoperative and postoperative analgesia with BPB without concern of coagulation problems and epidural contraindication. APTT profile returned to normal values after removal of the mass; and was normal after 2-days of surgery. Despite the damage to the diaphragm, it was possible to extubate the patient very shortly after surgery owing to the good respiratory function provided by BPB.

Pinar Kendigelen, M.D.^a, Ayse C. Tutuncu, M.D. Assoc. Prof.^a, Senol Emre, M.D.^b, Rahsan Ozcan, M.D.^b and Guner Kaya, M.D. Prof.^a

a. Department of Anesthesiology and Intensive Care

b. Department of Pediatric Surgery

Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

Pinar Kendigelen, M.D.: pinarken@gmail.com

1. Baxter PA, Nuchtern JG, Guillerman RP, Mahoney DH, et al. Acquired von Willebrand syndrome and Wilms tumor: not always benign. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(3):392-4.
2. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2006;96(4):418-26.
3. Richardson J, Lonnqvist PA, Naja Z. Bilateral thoracic paravertebral block: potential and practice. *Br J Anaesth* 2011;106(2):164-71.
4. Boretsky K, Visoiu M, Bigeleisen P. Ultrasound-guided approach to the paravertebral space for catheter insertion in infants and children. *Paediatr Anaesth* 2013;23(12):1193-8.